

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Demam Tifoid

a. Pengertian Demam Tifoid

Demam tifoid adalah infeksi demam sistemik akut yang nyata pada fagosit mononuklear dan membutuhkan tatanama yang terpisah. Penyakit ini sering juga disebut dengan demam enterik, hal ini karena penyakit ini dapat disebabkan oleh beberapa spesies, yaitu *S. typhi*, *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi B* serta kadang-kadang *S. typhimurium* (Keusch *et al.*, 2012).

Demam tifoid adalah penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh kuman *S.typhi* pada saluran pencernaan dimana factor-faktor yang mempengaruhi diantaranya adalah daya tahan tubuh, higienitas, umur, dan jenis kelamin. Gejala klinis demam thypoid disebut trias tifoid yang terdiri dari demam lebih dari 7 hari naik turun, gangguan pencernaan dan gangguan kesadaran. Infeksi demam tifoid ditandai dengan bakteriemia, perubahan pada sistem retikuloendotelial yang bersifat difus, pembentukan mikroabses dan ulserasi plaque peyeri di distal ileum. Penulis lain membuat kriteria demam tifoid ditandai adanya demam tujuh hari atau lebih, gejala saluran pencernaan dan gangguan pada sistem saraf pusat (sakit kepala, kejang dan gangguan kesadaran) (Soegijanto, 2002).

b. Etiologi Demam Tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* dari Genus *Salmonella*. Bakteri ini berbentuk batang, gram negatif, tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan mempunyai flagella (bergerak dengan rambut getar). Bakteri ini dapat hidup sampai beberapa minggu di alam bebas seperti di dalam air, es, sampah dan debu. Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan (suhu 600°C) selama 15–20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan khlorinisasi. Sementara demam paratifoid yang gejalanya mirip dengan demam tifoid namun lebih ringan, disebabkan oleh *Salmonella paratyphi* A, B, atau C. Bakteri ini hanya menginfeksi manusia (Jawetz, 2008).

Terdapat banyak sekali antigen O dan H *Salmonella*, yang memungkinkan pemisahan lebih dari 2.200 kuman yang berbeda berdasarkan pola antigen O dan H. Karena isolat ini sering diberi nama menurut tempat pertama ditemukan, klasifikasi *Salmonella* lebih mirip geografi. Berdasarkan antigen somatik utama, sejumlah kecil serogrup telah didefinisikan, dan sebagian besar patogen pada manusia adalah anggota grup A sampai D (Keusch *et al.*, 2012).

c. Epidemiologi

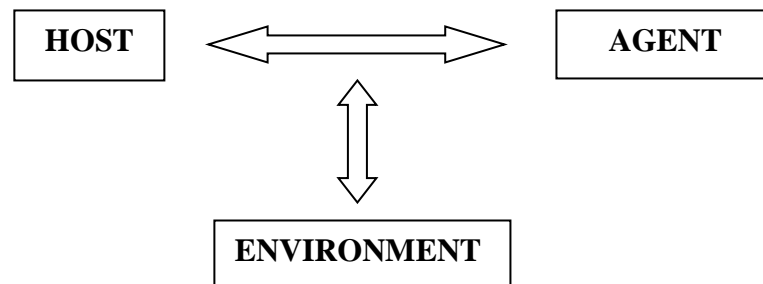
Diperkirakan demam tifoid ini dapat menyerang 22 juta orang pertahun dengan angka kematian mencapai 200.000 jiwa per tahun. Menurut WHO, pada tahun 2003 terdapat sekitar 900.000 kasus di

Indonesia, dimana 20.000 penderitanya meninggal dunia. Surveilans data Kesehatan RI menunjukkan bahwa frekuensi kejadian demam tifoid di Indonesia pada tahun 1990 sebesar 9,2 juta dan pada tahun 1994 terjadi peningkatan frekuensi menjadi 15,4 per 10.000 penduduk. Insidensi demam tifoid bervariasi di setiap daerah dan biasanya memiliki hubungan dengan sanitasi lingkungan. Disebutkan bahwa di daerah rural (Jawa Barat) terdapat 157 kasus per 100.000 penduduk sementara di daerah urban ditemukan 760-810 per 100.000 penduduk. Perbedaan jumlah kejadian ini berhubungan dengan ketersediaan air bersih serta sanitasi lingkungan terutama dalam pembuangan sampah yang kurang memenuhi syarat kesehatan lingkungan (Nainggolan, 2009).

Infeksi oleh *Salmonella* ini memiliki prevalensi tertinggi di Asia Selatan, Asia Tenggara, Timur Tengah, Amerika Tengah, Amerika Selatan, serta Afrika. Tingkat endemisitas yang rendah terjadi di Eropa Selatan dan Eropa Timur terutama paratifoid B (Mandal *et al.*, 2008). *Case Fatality Rate* (CFR) untuk kasus demam tifoid pada tahun 1996 ialah sebesar 1,08% dari total mortalitas di Indonesia. Akan tetapi, dalam hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga Departemen kesehatan RI (SKRT Depkes RI) menjelaskan bahwa demam tifoid bukan termasuk dalam 10 penyakit dengan angka mortalitas tertinggi (Sudoyo, 2006).

d. Patogenesis

Pada dasarnya, patogenesis semua jenis penyakit infeksi ialah karena adanya ketidakseimbangan antara factor *host*, factor *agent*, dan lingkungan (environment). Hal ini dapat diterangkan dalam konsep segitiga epidemiologik seperti di bawah ini:



Gambar 1. Konsep timbulnya penyakit.

Berdasarkan gambar diatas, maka dapat dididapatkan bahwa yang bertindak sebagai faktor agent dalam kasus demam tifoid adalah *Salmonella* . Faktor host adalah manusia yang dipengaruhi usia, imunitas tubuh. Sedang lingkungan yang dapat mempengaruhi terjadinya demam tifoid seperti sanitasi lingkungan, ketersediaan air bersih dan kepadatan penduduk. (Muninjaya, 2004).

Salmonella typhi dan *Salmonella paratyphi* dapat masuk kedalam tubuh manusia melalui makanan yang terkontaminasi kuman. Sebagian kuman dapat dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus dan akhirnya berkembang biak di usus. Bila respon imunitas humoral mukosa IgA usus kurang baik maka kuman akan menembus sel-sel epitel terutama sel M dan selanjutnya ke

lamina propia. Di dalam lamina propia kuman berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag (Sudoyo, 2006).

Kuman dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag dan selanjutnya dibawa ke *Plaque Peyer* ileum distal dan kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika. Selanjutnya melalui duktus torasikus kuman yang terdapat di dalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah (mengakibatkan bakterimia pertama yang asimtomatik) dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama hati dan limpa. Di organ-organ ini kuman meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah lagi yang mengakibatkan bakterimia yang kedua kalinya dengan disertai tanda-tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik, seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala dan sakit perut (Sudoyo, 2006).

Setelah menerobos mukosa usus halus, kemudian *Salmonella* dengan cepat mengikuti aliran limfa dan kemudian memasuki aliran darah. Organisme yang mengkontaminasi darah itu ditangkap oleh sel makrofag dan sel monosit menuju sistem retikuloendotelial (RES). Kuman berkembang biak di dalamnya dan dengan adanya proses penghancuran makrofag, maka kuman itu akan terlepas dan menimbulkan gelombang bakterimia ulangan (sekunder). Kelainan di usus disebabkan oleh adanya penyemaian kuman pada plak peyeri di ileum terminal. Proses yang serupa menyebabkan terjadinya hiperplasi

RES di seluruh tubuh, pembesaran limpa dan yang disebut nodul tiroid di hati, sumsum tulang dan kelenjar getah bening (Robbin, 2007).

Proses yang terjadi di dalam hati, kuman masuk ke dalam kandung empedu, berkembang biak, dan bersama cairan empedu diekskresikan secara intermiten ke dalam lumen usus. Sebagian kuman dikeluarkan melalui feses dan sebagian masuk lagi ke dalam sirkulasi setelah menembus usus. Proses yang sama terulang kembali, berhubung makrofag telah teraktivasi dan hiperaktif maka saat fagositosis kuman *Salmonella* terjadi pelepasan beberapa mediator inflamasi yang selanjutnya akan menimbulkan gejala reaksi inflamasi sistemik seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala, sakit perut, instabilitas vaskular gangguan mental, dan koagulasi (Santoso, 2009).

Awal minggu kedua dari penyakit demam tifoid terjadi nekrosis superfisial yang disebabkan oleh toksin bakteri atau yang lebih utama disebabkan oleh pembuntuan pembuluh-pembuluh darah kecil oleh hiperplasia sel limfoid (disebut sel tifoid). Mukosa yang nekrotik kemudian membentuk kerak, yang dalam minggu ketiga akan lepas sehingga terbentuk ulkus yang berbentuk bulat atau lonjong tak teratur dengan sumbu panjang ulkus sejajar dengan sumbu usus. Pada umumnya ulkus tidak dalam meskipun tidak jarang jika submukosa terkena, dasar ulkus dapat mencapai dinding otot dari usus bahkan dapat mencapai membran serosa (Wilson, 2006).

Munculnya *plague peyeri* makrofag hiperaktif menimbulkan reaksi hiperplasia jaringan. Perdarahan saluran cerna dapat terjadi akibat erosi pembuluh darah sekitar *plague peyeri* yang sedang mengalami nekrosis dan hiperplasia akibat akumulasi sel-sel mononuklear di dinding usus. Proses patologis jaringan limfoid ini dapat berkembang hingga ke lapisan otot, serosa usus, dan dapat mengakibatkan perforasi (Nainggolan, 2009).

Kedua komplikasi tersebut yaitu perdarahan hebat dan perforasi merupakan penyebab yang paling sering menimbulkan kematian pada penderita demam tifoid. Meskipun demikian, beratnya penyakit demam tifoid tidak selalu sesuai dengan beratnya ulserasi. Toksemia yang hebat akan menimbulkan demam tifoid yang berat sedangkan terjadinya perdarahan usus dan perforasi menunjukkan bahwa telah terjadi ulserasi yang berat. Sedangkan perdarahan usus dan perforasi menunjukkan bahwa telah terjadi ulserasi yang berat. Pada serangan demam tifoid yang ringan dapat terjadi baik perdarahan maupun perforasi (Santoso, 2009).

Stadium akhir dari demam tifoid, ginjal kadang-kadang masih tetap mengandung kuman *Salmonella* spp sehingga terjadi bakteriuria. Maka penderita merupakan urinary carrier penyakit tersebut. Akibatnya terjadi miokarditis toksik, otot jantung membesar dan melunak. Anak-anak dapat mengalami perikarditis tetapi jarang terjadi endokarditis. Tromboflebitis, periostitis dan nekrosis tulang dan juga bronkhitis

serta meningitis kadang-kadang dapat terjadi pada demam tifoid (Robbin, 2007).

e. Manifestasi Klinis

Masa inkubasi demam tifoid ini bervariasi antara 10-14 hari dan tergantung pada ukuran inokulum dan keadaan pertahanan pejamu (manusia). Variasi masa inkubasi antara 3-60 telah dilaporkan. Penyakit ini secara khas memberikan gejala peningkatan suhu sampai dengan 40-41 C, yang dikaitkan dengan nyeri kepala, malaise, dan menggigil. Ciri utama demam tifoid adalah demam menetap yang persisten (4 sampai 8 minggu pada pasien yang tidak diobati). Penyakit ringan dan singkat dapat terjadi, tetapi pada sebagian pasien, infeksi akut dan berat dapat disertai koagulasi intravaskular diseminata dan penjangkitan pada sistem saraf pusat yang dengan cepat dapat menyebabkan kematian (Robbin, 2007).

Gejala-gejala klinis yang timbul pada masa inkubasi sangat bervariasi dari ringan sampai berat, dari asimtomatik hingga gambaran penyakit yang khas disertai komplikasi hingga kematian. Derajat keparahan penyakit tergantung pada manifestasi yang terjadi. Dikatakan ringan jika manifestasi hanya sedikit bahkan asimptomatik. Dikatakan sedang jika sudah muncul gejala khas. Dan termasuk berat jika telah muncul komplikasi-komplikasi seperti perdarahan usus (melena), perforasi usus, dan atau yang lainnya. Pada minggu pertama gejala klinis penyakit ini ditemukan keluhan dan gejala serupa dengan

penyakit infeksi akut pada umumnya, yaitu demam, nyeri kepala, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare, perasaan tidak enak diperut, batuk, dan epistaksis. Pada pemeriksaan fisik hanya didapatkan suhu badan meningkat. Sifat demam adalah meningkat perlahan-lahan dan terutama pada sore hingga malam hari (Sudoyo, 2006).

Limpa membesar pada minggu kedua dan timbul suatu ruam klasik pada kulit yang disebut bintik-bintik rose (*rose-spot*). Pada saat ini demamnya bersifat kontinyu. Bila tidak diobati, demam akan menetap hingga minggu ketiga dan sering menimbulkan kejang sampai derilium. Kadang muncul pneumonia, infeksi ginjal, tulag dan persendian, dapat pula terjadi endokarditis infeksi. Komplikasi dan ditakutkan adalah perdarahan usus dan perforasi. Sebenarnya jika tidak diobati penyembuhan dapat terjadi pada minggu keempat, tetapi bila dengan cepat diberikan antibiotik maka penyembuhan tersebut akan terjadi lebih cepat pula. Pada minggu ketiga, bila keadaan membaik, gejala-gejala akan berkurang dan suhu mulai menurun, namun komplikasi perdarahan dan perforasi cenderung meningkat. Hal ini terjadi karena lepasnya kerak dari ulkus (Setyanugraha, 2009).

Tanda-tanda klinik dari demam tifoid sebenarnya dapat secara luas disimpulkan dari tahapan kejadian patogenik. Permulaan infeksi yang bermanifestasi malaise dan demam yang puncaknya pada sore yang seara progresif meningkat setiap hari. Perasaan menggigil yang

timbul pada bakterimia ulangan (sekunder), dapat menyertai puncak demam. Sakit perut, kolik, dan konstipasi yang bergantian dengan diare menyertai keterlibatan usus. Meskipun demamnya tinggi, kecepatan denyut nadinya sangat lambat, dan hitung lekosit perifernya juga rendah, hal tersebut karena adanya netropenia. Kombinasi dari demam, bradikardi, dan netropenia biasanya cukup membedakannya dengan yang lain pada saat menetapkan diagnosis (Robbin, 2007). Marlane juga menyebutkan bahwa gejala demam tifoid mirip dengan flu yang disertai nyeri perut, diare dan sembelit. Infeksi dapat menyebar ke paru, kandung empedu, ginjal, atau radang usus besar. Gejala yang timbul bervariasi. Pada minggu pertama, keluhan dan gejala serupa dengan penyakit infeksi akut pada umumnya, yaitu demam, nyeri kepala, pusing, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare, perasaan tidak enak diperut, batuk dan epistaksis (Marlane, 2008).

Hasil pemeriksaan fisik hanya didapatkan peningkatan suhu tubuh. Dalam minggu kedua, gejala yang muncul makin jelas berupa demam, bradikardi relative, lidah tifoid (kotor di tengah, tepi serta ujung merah dan tremor), hepatomegali, splenomegali, meteorismus, gangguan kesadaran berupa somnolen sampai koma. Pada kasus yang khas terdapat demam intermiten pada minggu pertama, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat pada malam hari. Dalam minggu kedua ini, penderita biasanya berada dalam keadaan demam

yang turun secara berangsur-angsur pada minggu ketiga (Mansjoer *et al.*, 2008). Gawat abdomen menggambarkan keadaan klinik akibat kegawatan dirongga perut yang biasanya timbul mendadak dengan nyeri sebagai keluhan utama. Keadaan ini memerlukan penanggulangan segera yang sering berujung pada tindakan bedah, misalnya pada perforasi, perdarahan intraabdomen, infeksi, dan obstruksi. Perforasi usus adalah komplikasi yang cukup serius, terjadi pada 1-3 % kasus. Terdapat lubang di usus, akibatnya isi usus dapat masuk ke dalam rongga perut dan menimbulkan gejala. Tanda-tanda perforasi usus adalah nyeri perut yang tidak tertahankan (*acute abdomen*), atau nyeri perut yang sudah sebelumnya mengalami perburukan, denyut nadi meningkat dan tekanan darah menurun secara tiba-tiba. Gawat abdomen ini membutuhkan penanganan segera (Santoso, 2009).

f. Diagnosis

Uji Widal sampai sekarang masih digunakan secara luas terutama di negara berkembang termasuk Indonesia. Walaupun mempunyai banyak keterbatasan dan penafsiran uji Widal, untuk menegakkan diagnosis demam tifoid harus hati-hati karena beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaannya. Yaitu antara lain keadaan gizi, saat pemeriksaan, pengobatan antibiotika yang mendahuluinya, daerah endemis, status imunologis, vaksinasi, penggunaan obat immunosupresif, reaksi silang serta teknik pemeriksaan (Wardhani, 2005).

Besar titer antibodi yang bermakna untuk diagnosis demam tifoid di Indonesia belum didapatkan kesepakatan tetapi beberapa peneliti menyebutkan uji Widal dikatakan positif apabila didapatkan titer $\geq 1:160$ untuk aglutinin O maupun H dengan kriteria diagnostik tunggal ataupun gabungan. Jika memakai kriteria diagnostik tunggal, maka aglutinin O lebih bernilai diagnostik dibandingkan H. Kepustakaan lain menyebutkan bahwa uji Widal tunggal memiliki kriteria interpretatif apabila didapatkan titer O $> 1:320$ dan H $> 1:640$ (Prihatini, 2011).

Uji Widal merupakan uji yang telah digunakan secara luas di beberapa daerah terutama pada daerah yang tidak memiliki fasilitas untuk biakan kuman tetapi sensitivitas dan spesifisitas uji tersebut masih diperdebatkan. Penelitian yang dilakukan oleh Sabir et al. didapatkan bahwa uji Widal memiliki sensitivitas 91,7% dan spesifisitas 84,1%. Berbeda dengan hasil penelitian oleh Olsen et al. yang mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifitas uji Widal yang lebih rendah yaitu, 64% dan 76%. Ada banyak faktor yang dapat memengaruhi hasil titer uji Widal sehingga mempersulit interpretasi hasil. Dibutuhkan informasi yang lebih detail tentang riwayat medis, riwayat bepergian, dan riwayat vaksinasi pasien. Selain itu, rendahnya nilai sensitivitas dan spesifitas uji Widal menjadikan uji ini harus dikombinasikan dengan gejala klinis dan biakan kuman untuk dapat mendiagnosis demam tifoid dengan akurat, namun penggunaan uji

widal masih sangat berguna untuk memberikan gambaran suspek demam tifoid (Hatta, 2014).

Uji Widal yang biasa dilakukan di rumah sakit kecil memang bukan diagnosis pasti demam tifoid, tetapi Widal yang positif akan memperkuat dugaan pada tersangka demam tifoid (Muliawan, 2011). Uji serologi Widal seperti semua hasil laboratorium harus diinterpretasikan dengan bijak. Tanda-tanda klinis pasien harus lebih diutamakan daripada reaksi Widal yang positif karena sebagian besar anak Indonesia mempunyai reaksi Widal positif tanpa menderita demam tifoid. Hal ini merupakan fenomena proteksi yang unik karena imunitas terhadap demam tifoid didapatkan dari kebiasaan jajan makanan di pinggir jalan, yang mungkin telah terkontaminasi *S. typhi*. Serologi Widal positif dapat disebabkan oleh pemberian vaksinasi anti-tifus pada anak usia di atas 2 tahun (Adisasmito, 2006). Diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan dari anamnesis pasien dan pemeriksaan fisik yang kemudian diperkuat dengan pemeriksaan laboratorium. Gejala klinis demam tifoid sangat bervariasi, mulai dari gejala yang ringan bahkan asimtomatik sehingga tidak terdiagnosis, dengan gejala yang khas (sindrom demam tifoid), sampai dengan gejala klinis berat yang disertai komplikasi. Pada pemeriksaan fisik, dapat ditemukan adanya lidah kotor (tampak putih di bagian tengah dan kemerahan di tepi dan ujung), hepatomegali, splenomegali, distensi abdominal, tenderness, bradikardia relatif, hingga ruam

makulopapular berwarna merah muda, berdiameter 2-3 mm yang disebut dengan rose spot. Pasien dengan demam tifoid pada pemeriksaan darah tepi dapat ditemukan adanya penurunan kadar hemoglobin, trombositopenia, kenaikan LED, aneosinofilia, limfopenia, leukopenia, leukosit normal, hingga leukositosis (Pherson, 2004).

Tujuan dari Uji Widal adalah untuk menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita yang diduga menderita demam tifoid. Dari ketiga aglutinin (aglutinin O, H dan Vi), hanya aglutinin O dan H yang dapat ditentukan titernya untuk diagnosis. Semakin tinggi titer aglutinin, semakin besar pula kemungkinan diagnosis demam tifoid (Hasibuan, 2009). Hampir semua ahli sepakat bahwa kenaikan titer aglutinin 4 kali terutama aglutinin O atau aglutinin H dalam jangka waktu 5–7 hari bernilai diagnostik amat penting untuk demam tifoid. Sebaliknya peningkatan titer aglutinin yang tinggi pada satu kali pemeriksaan Widal terutama aglutinin H tidak memiliki arti diagnostik yang penting untuk demam tifoid. Namun demikian, masih dapat membantu menegakkan diagnosis demam tifoid (Wardhani, 2005). Diagnosis pasti untuk kasus demam tifoid dapat ditegakkan berdasarkan ditemukan adanya bakteri *Salmonella sp* dalam kultur sampel darah penderita. Pemeriksaan kultur darah biasanya akan memberikan hasil positif pada minggu pertama penyakit. Hal ini

bahkan dapat ditemukan pada 80% pasien yang tidak diobati antibiotik (Robbin, 2007).

Tabel 1. *Score* Gejala Klinis dari AJTM (*American Journal of Typhoid Management, Advance in Microbiology, 2013*)

Nomor	Jenis Gejala	Score
1	Demam kurang dari 7 hari	1
2	Nyeri kepala	1
3	<i>Weakness</i>	1
4	Nausea	1
5	Nyeri Perut	1
6	Anorexia	1
7	Muntah	1
8	Gangguan Motilitas Usus	1
9	Insomnia	1
10	<i>Hepatomegaly</i>	1
11	<i>Splenomegaly</i>	1
12	Demam lebih dari 7 hari	2
13	Bradikardi <i>relative</i>	2
14	Lidah kotor	2
15	Penurunan status mental	2

Berikut adalah tabel klasifikasi derajat klinis berdasarkan *score* total dari gejala klinis pasien demam tifoid yang diamati. Penggolongan ini berdasarkan *American Journal of Typhoid Management, Advance in Microbiology* tahun 2013.

Tabel 2. Klasifikasi Nilai berdasarkan (*American Journal of Typhoid Management, Advance in Microbiology, 2013*)

RINGAN	SEDANG	BERAT
Total Nilai : 1-7 (minggu I)	Total Nilai : 8-12 (minggu II)	Total Nilai \geq 13 (minggu III-IV)

g. Penatalaksanaan

Sampai saat ini masih dianut trilogi penatalaksanaan demam tifoid, yaitu : istirahat dan perawatan, diet dan terapi penunjang

(simptomatik dan suportif), dan pemberian medikamentosa. Istirahat yang berupa tirah baring dan perawatan profesional bertujuan untuk mencegah komplikasi. Sedangkan diet dan terapi penunjang merupakan hal yang cukup penting dalam proses penyembuhan penyakit demam tifoid. Tata laksana medikamentosa demam tifoid dapat berupa pemberian antibiotik, antipiretik, dan steroid. Obat antimikroba yang sering diberikan adalah kloramfenikol, tiamfenikol, kotrimoksazol, sefalosporin generasi ketiga, ampisilin, dan amoksisilin (Sudoyo, 2006; Santoso, 2009).

Demam tifoid di Indonesia merupakan penyakit yang sangat populer baik di kalangan petugas medis bahkan oleh masyarakat umum, sehingga apabila seorang anak mengeluh demam maka antibiotik akan menjadi pilihan untuk mengobatinya. Penggunaan berbagai jenis antibiotik secara luas yang tidak tepat, akibat mudahnya mendapatkan obat tersebut di masyarakat, akan menimbulkan peningkatan kejadian bakteri yang resisten terhadap antibiotik (ABRB = *antibiotic resistant bacteria*), termasuk *S. Typhi* (Alam, 2011).

1) Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan obat pilihan utama untuk mengobati demam tifoid. Berdasarkan Informasi Obat Nasional Indonesia (IONI) pada tahun 2008, dosis yang diberikan secara per oral padadewasa adalah 20-30(40) mg/kg/hari. Pada anak berumur 6-12 tahun membutuhkan dosis 40-50 mg/kg/hari. Pada anak

berumur 1-3 tahun membutuhkan dosis 50-100 mg/kg/hari. Pada pemberian secara intravena membutuhkan 40-80 mg/kg/hari untuk dewasa, 50-80 mg/kg/hari untuk anak berumur 7-12 tahun, dan 50-100 mg/kg/hari untuk anak berumur 2-6 tahun (Badan POM, 2008). Beberapa efek samping yang mungkin timbul pada pemberian kloramfenikol adalah mual, muntah, mencret, mulut kering, stomatitis, pruritus ani, penghambatan eritropoiesis, Gray-Syndrom pada bayi baru lahir, anemia hemolitik, exanthema, urticaria, demam, gatal-gatal, anafilaksis, dan bahkan terkadang Syndrom Stevens-Johnson. Pemberian tiamfenikol pada kasus demam tifoid dapat menurunkan demam setelah 5-6 hari. Tiamfenikol memiliki dosis dan keefektifan yang hampir sama dengan kloramfenikol, akan tetapi komplikasi hematologi seperti kemungkinan terjadinya anemia aplastik lebih rendah dibandingkan dengan kloramfenikol. Dosis tiamfenikol untuk orang dewasa adalah 500 mg tiap 8 jam, dan untuk anak 30-50 mg/kg/hari yang dibagi menjadi 4 kali pemberian sehari (Gunawan, 2007).

2) Ampisilin dan amoksisilin

Ampisilin dan amoksisilin memiliki kemampuan untuk menurunkan demam lebih rendah dibandingkan dengan kloramfenikol. Obat ini mempunyai ketersediaan biologik : 60%. Waktu paruh plasmanya 1.5 jam (bayi baru lahir: 3,5jam). Dosis untuk pemberian per oral dalam lambung yang kosong dibagi

dalam pemberian setiap 6-8 jam sekitar 1/2 jam sebelum makan. Untuk orang dewasa 2-8g/hari, sedangkan pada anak 100-200 mg/kg/hari. Pada pemberiaan secara intravena paling baik diberikan dengan infus singkat yang dibagi dalam pemberiaan setiap 6-8 jam. Untuk dewasa 2-8 g/hari, sedangkan pada anak 100-200 mg/kg/hari. Bentuk yang tersedia di masyarakat berupa kapsul 250 mg, 500mg; Kaptab 250 mg, 500 mg; Serbuk Inj.250 mg/vial, 500 mg/vial, 1g/vial, 2g/vial; Sirup 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml; Tablet 250 mg, 500 mg (Badan POM, 2008).

Beberapa efek samping yang mungkin muncul adalah sakit, thrombophlebitis, mencret, mual, muntah, lambung terasa terbakar, sakit epigastrium, iritasi neuromuskular, halusinasi, neutropenia toksik, anemia hemolitik, eksantema makula, dan beberapa manifestasi alergi. Interaksinya dengan allopurinol dapat memudahkan munculnya reaksi alergi pada kulit. Eliminasi ampisilin diperlambat pada pemberian yang bersamaan dengan urikosuria (misal: probenezid), diuretik, danobat dengan asam lemah (Gunawan, 2007). Tapi muncul permasalahan baru dalam penatalaksanaan demam tifoid. Resistensi pada obat-obatan lini pertama untuk demam tifoid terjadi pada jenis obat ampisilin, kloramfenikol, dan trimetoprim-sulfametoxazole. Selama bertahun-tahun kejadian multidrug resistance atau MDR ini sudah menyebar secara luas. Pada studi surveillance, terbukti bahwa daerah geografi

di India, Pakistan, dan Vietnam memiliki angka kejadian yang lebih tinggi dibandingkan Cina dan Indonesia (Crump and Mintz, 2010).

Antibiotik empiris yang tepat sangat bermakna menurunkan morbiditas dan mortalitas. Pemberian seftriakson sebagai terapi empiris pada pasien demam tifoid secara bermakna dapat mengurangi lama pengobatan dibandingkan dengan pemberian jangka panjang kloramfenikol. Hal lain yang menguntungkan adalah efek samping dan angka kekambuhan yang lebih rendah, serta lama demam turun yang lebih cepat (Sidabutar, 2010).

h. Komplikasi

Komplikasi yang ditimbulkan pada bagian intestinal yaitu, perdarahan usus, perforasi usus, dan ileus parolitik. Komplikasi yang terdapat pada darah yaitu anemia hemolitik, trombositopenia, sindrom uremia hemolitik. Pada anak-anak dengan demam tifoid, komplikasi lebih jarang terjadi. Komplikasi lebih sering pada keadaan toksemia berat dan kelemahan umum bila perawatan penderita kurang sempurna (Mansjoer *et al.*, 2008). Komplikasi demam tifoid dapat dibagi atas dua bagian, yaitu :

1) Komplikasi Intestinal

a) Perdarahan Usus

Pada *plaque peyeri* usus yang terinfeksi (terutama ileum terminalis) dapat terbentuk tukak atau luka berbentuk lonjong

dan memanjang terhadap sumbu usus. Bila luka menembus lumen usus dan mengenai pembuluh darah, maka terjadilah perdarahan. Selanjutnya bila tukak menembus dinding usus maka perforasi dapat terjadi. Selain karena faktor luka, perdarahan juga dapat terjadi karena gangguan koagulasi dalam darah atau gabungan dari kedua faktor. Sekitar 25% penderita tifoid, dapat mengalami perdarahan minor dan tidak membutuhkan transfusi darah. Perdarahan hebat dapat terjadi hingga pasien mengalami syok. Secara klinis perdarahan akut darurat bedah ditegakkan bila terdapat perdarahan sebanyak 5 ml/kgBB/jam dengan faktor hemostatis dalam batas normal. Jika penanganan terlambat, mortalitas cukup tinggi sekitar 10-32%, bahkan ada yang melaporkan sampai 80%. Bila transfusi yang dilakukan tidak dapat mengimbangi perdarahan yang telah terjadi, maka tindakan bedah perlu dipertimbangkan (Sudoyo, 2006).

Perdarahan intestinal ditandai dengan adanya tanda-tanda syok dan diikuti dengan adanya darah segar atau warna gelap darah pada tinja (Chambers, 2007).

b) Perforasi Usus

Terjadi pada sekitar 3% dari penderita yang dirawat. Biasanya timbul pada minggu ketiga namun dapat pula terjadi pada minggu pertama. Penderita demam tifoid dengan perforasi

mengeluh nyeri perut yang hebat terutama di daerah kuadran kanan bawah yang kemudian meyebar ke seluruh perut. Tanda perforasi lainnya adalah nadi cepat, tekanan darah turun dan bahkan sampai mengakibatkan syok. Leukositosis dengan pegeseran ke kiri dapat menyokong adanya perforasi (Sudoyo, 2006).

2) Komplikasi Ekstraintestinal

- a) Komplikasi kardiovaskuler: kegagalan sirkulasi perifer (syok, sepsis), miokarditis, trombosis dan tromboflebitis.
- b) Komplikasi darah: anemia hemolitik, trombositopenia, koagulasi intravaskuler diseminata, dan sindrom uremia hemolitik.
- c) Komplikasi paru: pneumoni, empiema, dan pleuritis
- d) Komplikasi hepar dan kandung kemih: hepatitis dan kolelitiasis
- e) Komplikasi ginjal: glomerulonefritis, pielonefritis, dan perinefritis
- f) Komplikasi tulang: osteomielitis, periostitis, spondilitis, dan artritis
- g) Komplikasi neuropsikiatrik: delirium, meningismus, meningitis, polineuritis perifer, psikosis, dan sindrom katatonia (Sudoyo, 2006).

i. Pencegahan

Pengalaman sedunia menunjukkan bahwa perbaikan sanitasi lingkungan, termasuk pembuangan limbah dan pemasokan air, akan menurunkan insidensi demam tifoid dengan tajam. Jika pendekatan ini belum dimungkinkan, dan bagi para pelancong, imunisasi telah digunakan. Telah ada 2 jenis vaksin tifoid, yaitu 1. Vaksin oral Ty 21 a Vivotif Berna, 2. Vaksin parenteral sel utuh : Typa Bio Farma, dan 3. Vaksin polisakarida Typhim Vi Aventis Pasteur Merrieux(Keusch *et al*, 2012; Sudoyo, 2006).

Tindakan preventif berupa vaksinasi tifoid tergantung pada faktor resiko yang berkaitan dengan individu atau populasi dengan situasi epidemiologisnya:

- 1) Populasi anak usia sekolah di daerah endemik, personil militer, petugas rumah sakit, laboratorium kesehatan, indistri makanan atau minuman.
- 2) Pada individual, biasanya diberikan kepada wisatawan atau pengunjung yang ingin bepergian ke daerah endemic, orang yang kontak erat dengan pengidap tifoid (karier) (Sudoyo, 2006).

Pemberian anti mikroba (antibiotik) segera diberikan bila diagnosa telah dibuat. Hal ini dilakukan untuk mencegahnya terjadi komplikasi. Kloramfenikol masih menjadi pilihan pertama, berdasarkan efikasi dan harga. Dosisnya adalah 4x500 mg per hari. Kekurangannya adalah jangka waktu pemberiannya yang lama, serta

cukup sering menimbulkan karier dan relaps. Kloramfenikol tidak boleh diberikan pada wanita hamil, terutama pada trimester III karena dapat menyebabkan partus prematur, serta janin mati dalam kandungan. Oleh karena itu obat yang paling aman diberikan pada wanita hamil adalah ampisilin atau amoksisilin (Sudoyo, 2006).

Pencegahan selanjutnya adalah upaya yang dilakukan untuk mengurangi keparahan akibat komplikasi. Apabila telah dinyatakan sembuh dari penyakit demam tifoid sebaiknya tetap menerapkan pola hidup sehat, sehingga imunitas tubuh tetap terjaga dan dapat terhindar dari infeksi ulang demam tifoid. Pada penderita demam tifoid yang karier perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium pasca penyembuhan untuk mengetahui masih ada atau tidaknya kuman *Salmonella* dalam tubuh (Nainggolan, 2009).

2. Pemeriksaan Penunjang

a. Gambaran umum

Sekitar 25 persen pasien leukopenia dan neutropenia dapat terjadi. Pada sebagian besar pasien, jumlah sel darah putih normal, walaupun jumlah tersebut rendah jika dikaitkan dengan tingkat demam, dapat menjadi petunjuk dalam diagnosis. Leukopenia berat (<2000 sel per mikroliter) dapat terjadi tetapi jarang sekali. Pada kejadian perforasi usus atau penyulit piogenik, leukosistosis sekunder dapat terjadi. Anemia pada kehilangan darah dapat tersamar pada anemia infeksi menahun (Keusch *et al.*, 2012). Metode diagnosis

mikrobiologik adalah metode yang paling spesifik dan lebih dari 90% penderita yang tidak diobati, kultur darahnya positif dalam minggu pertama. Kultur darah merupakan *gold standar* penegakan diagnosis untuk demam tifoid. Hasil ini menurun drastis setelah pemakaian obat antibiotika, dimana hasil positif menjadi 40%. Meskipun demikian kultur sumsum tulang tetap memperlihatkan hasil yang tinggi yaitu 90% positif. Pada minggu-minggu selanjutnya hasil kultur darah menurun, tetapi kultur urin meningkat yaitu 85% dan 25% berturut-turut positif pada minggu ke-3 dan ke-4. Organisme dalam tinja masih dapat ditemukan selama 3 bulan dari 90% penderita dan kira-kira 3% penderita tetap mengeluarkan kuman *Salmonella typhi* dalam tinjanya untuk jangka waktu yang lama. Pemeriksaan lain untuk demam tifoid adalah uji serologi Widal dan pemeriksaan ini yang paling sering digunakan (Brooks, 2005).

b. Uji Widal

Pada patogenesis tifoid, saat bakterimia kedua, akan terbentuk antibodi-antibodi yang dipengaruhi endotoxin yang dihasilkan oleh *Salmonella*. Antibodi yang mula-mula terbentuk adalah antibodi terhadap antigen H, disusul H, dan yang paling akhir terbentuk adalah antibodi terhadap antigen Vi. Yang mempengaruhi titer uji Widal ini adalah banyaknya antibodi yang terbentuk dikarenakan oleh *Salmonella* tersebut. Jumlah titer berpengaruh terhadap gejala penyakit demam tifoid (Aini, 2012).

Pemeriksaan widal di Indonesia sebagai pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis tifoid yang paling sering digunakan. Meskipun ternyata pemeriksaan ini sering menimbulkan kerancuan dan mengakibatkan kesalahan diagnosis. Dalam penelitian penulis didapatkan infeksi virus yang sering menjadi penyebab demam pada anak dan orang dewasa ternyata juga terjadi peningkatan hasil widal yang tinggi pada minggu pertama. Inilah kelemahan uji widal. Kelemahan uji widal lainnya yaitu rendahnya sensitivitas dan spesifisitas. Sulitnya melakukan interpretasi hasil dapat pula mengurangi nilai kepercayaan dalam penatalaksanaan penderita demam tifoid (Pherson, 2004).

Uji Widal dilakukan untuk deteksi antibodi terhadap kuman *S. typhi*. Uji ini terjadi suatu reaksi aglutinasi antara antigen kuman dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen yang digunakan pada uji Widal adalah suspensi *Salmonella* yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Maksud dari pemeriksaan ini adalah untuk menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita tersangka demam tifoid, yaitu aglutinin O (dari tubuh kuman), aglutinin H (flagela kuman), dan aglutinin Vi (simpai kuman). Dari ketiga aglutinin tersebut adanya O dan H yang digunakan untuk diagnosis demam tifoid. Semakin tinggi titernya semakin besar kemungkinan terinfeksi kuman ini (Sudoyo, 2006).

Uji serologi widal mendeteksi adanya antibodi aglutinasi terhadap antigen O yang berasal dari somatik dan antigen H yang berasal dari flagella *Salmonella typhi*. Diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan apabila ditemukan titer O aglutinin sekali periksa mencapai $\geq 1/200$ atau terdapat kenaikan 4 kali pada titer sepasang. Apabila hasil tes widal menunjukkan hasil negatif, maka hal tersebut tidak menyingkirkan kemungkinan diagnosis demam tifoid. Diagnosis serologik kurang dapat diandalkan dibandingkan dengan biakan. Sebagian besar pasien dapat mempunyai antibodi terhadap antigen O, H, dan Vi. Jika tidak mendapatkan imunisasi yang baru, titer tinggi antibodi terhadap antigen O ($>1:640$) adalah sugestif, tetapi tidak spesifik karena *Salmonella* serogrup juga memberikan antigen yang digunakan dalam tes Widal, demikian juga dengan beberapa kuman dalam grup A dan B (Keusch *et al*, 2012).

Interpretasi hasil uji Widal adalah sebagai berikut :

- 1) Titer O yang tinggi (> 160) menunjukkan adanya infeksi akut
- 2) Titer H yang tinggi (> 160) menunjukkan telah mendapat imunisasi atau pernah menderita infeksi
- 3) Titer antibodi yang tinggi terhadap antigen Vi terjadi pada carrier (Brooks, 2005).

Ada beberapa yang mempengaruhi uji Widal, yaitu pengobatan dini dengan antibiotik, gangguan pembentukan antibodi dan pemberian kortikosteroid, waktu pengambilan darah, daerah endemik-non

endemik, riwayat vaksinasi, reaksi anamnestik, yaitu peningkatan titer aglutinin pada infeksi bukan demam tifoid akibat demam tifoid masa lalu atau vaksinasi, faktor teknik pemeriksaan antar laboratorium, akibat aglutinasi silang, dan strain *Salmonella* yang digunakan untuk suspensi antigen (Sudoyo, 2006). Untuk melacak kenaikan titer dilakukan dengan cara menentukan titer aglutinin O dan H dengan uji Widal yang telah dipakai sejak tahun 1896. Walaupun diketahui bahwa uji Widal memiliki banyak kelemahan, tetapi sampai saat ini uji Widal merupakan ujiserologis yang paling banyak dipakai untuk menunjang diagnosis demam tifoid di klinik (Wardhani, 2005).

Kenaikan titer antibodi ke level diagnostik pada uji Widal umumnya paling baik pada minggu ke dua atau ke tiga, yaitu 95,7%, sedangkan kenaikan titer pada minggu pertama hanyalah 85,7%. Oleh karena itu hasil uji Widal yang negatif belum dapat menyingkirkan adanya penyakit demam tifoid, karena uji Widal memiliki sensitivitas yang rendah (Muliawan, 2011).

c. Kultur Darah

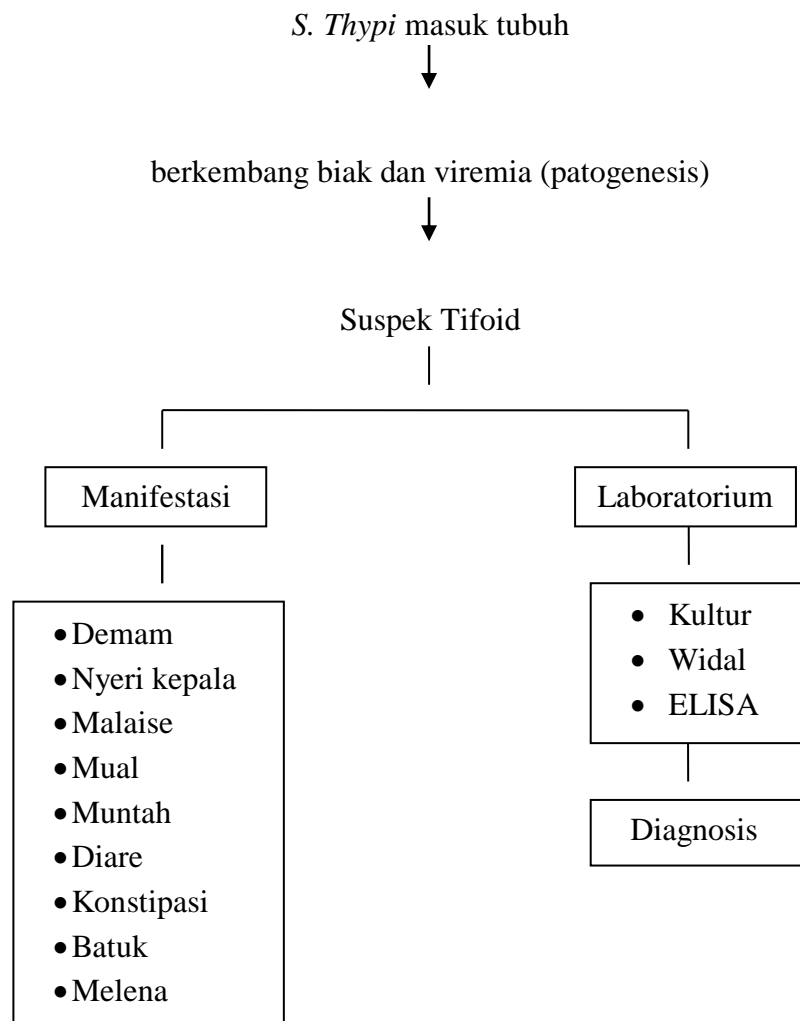
Darah bersifat steril dalam keadaan normal dan tidak kenal adanya flora normal dalam darah. Ditemukannya bakteri dalam darah disebut bakterimia. Pasien dengan gejala klinis demam tiga hari atau lebih dan konfirmasi hasil biakan darah positif *S. typhi/paratyphi* dapat dijadikan sebagai diagnosis pasti (*confirmed case*) demam tifoid (WHO, 2003). Hasil biakan darah yang positif memastikan demam tifoid, akan tetapi hasil negatif tidak menyingkirkan demam tifoid,

karena mungkin disebabkan beberapa hal sebagai berikut: 1. telah mendapat pengobatan antibiotik, maka pertumbuhan kuman dalam media biakan akan terhambat dan hasilnya kemungkinan negatif, 2. Volume darah yang kurang (diperlukan sekitar 5cc darah). Bila darah yang akan dibiak terlalu sedikit atau kurang dari 5cc, kemungkinan hasilnya juga negatif. Darah yang digunakan sebaiknya secara bedside langsung dimasukkan ke dalam media cair empedu (Oxgall) untuk pertumbuhan kuman, 3. Riwayat vaksinasi dimasa lampau akan menimbulkan antibodi dalam darah pasien. Antibodi (aglutinin) ini dapat menekan bakterimia hingga biakan darah dapat negatif, 4. Saat pengambilan darah yaitu pada minggu pertama, pada saat aglutinin semakin meningkat (Sudoyo, 2006).

d. *Uji Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

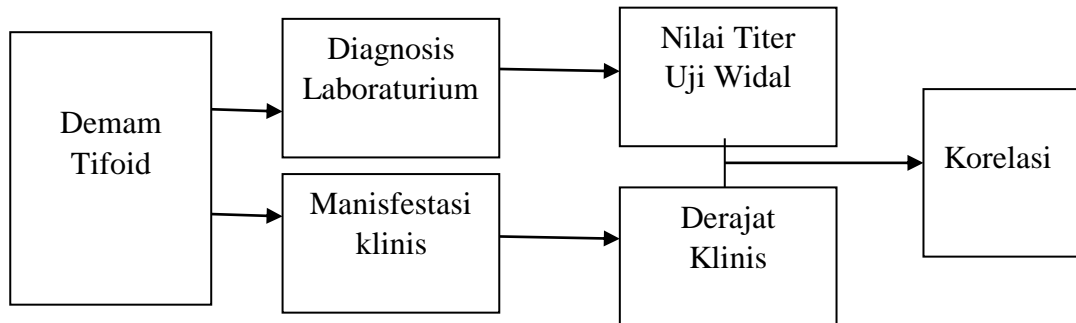
Uji ELISA dapat dilakukan untuk melacak antibodi terhadap antigen *Salmonella typhi* belakangan ini mulai dipakai. Prinsip dasar uji ELISA yang dipakai umumnya uji ELISA tidak langsung. Antibodi yang dilacak dengan uji ELISA ini tergantung dari jenis antigen yang dipakai. Deteksi antigen spesifik dari *Salmonella typhi* dalam spesimen klinik (darah atau urine) secara teoritis dapat menegakkan diagnosis demam tifoid secara dini dan cepat. Uji ELISA yang sering dipakai untuk melacak adanya antigen *Salmonella typhi* dalam spesimen klinis, yaitu *double antibody sandwich* ELISA (Pherson, 2004).

B. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Berdasarkan pada teori di atas maka dirumuskan hipotesis: Terdapat korelasi positif antara titer uji Widal dengan derajat klinis ringan, sedang, ataupun berat yang dialami pasien demam tifoid di RSUD Panglima Sebaya Kabupaten Tana Paser.