

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Etiologi Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella Typhi*. Bakteri *Salmonella Typhi* berbentuk batang, Gram negatif, tidak berspora, motil, berflagel, berkapsul, tumbuh dengan baik pada suhu optimal 37⁰C, bersifat fakultatif anaerob dan hidup subur pada media yang mengandung empedu. Isolat kuman *Salmonella Typhi* memiliki sifat-sifat gerak positif, reaksi fermentasi terhadap manitol dan sorbitol positif, sedangkan hasil negatif pada reaksi indol, fenilalanin deaminase, urease dan DNase.^{6,17}

Bakteri *Salmonella Typhi* memiliki beberapa komponen antigen antara lain antigen dinding sel (O) yang merupakan lipopolisakarida dan bersifat spesifik grup. Antigen flagella (H) yang merupakan komponen protein berada dalam flagella dan bersifat spesifik spesies. Antigen virulen (Vi) merupakan polisakarida dan berada di kapsul yang melindungi seluruh permukaan sel. Antigen ini menghambat proses

aglutinasi antigen O oleh anti O serum dan melindungi antigen O dari proses fagositosis. Antigen Vi berhubungan dengan daya invasif bakteri dan efektivitas vaksin. *Salmonella Typhi* menghasilkan endotoksin yang merupakan bagian terluar dari dinding sel, terdiri dari antigen O yang sudah dilepaskan, lipopolisakarida dan lipid A. Antibodi O, H dan Vi akan membentuk antibodi agglutinin di dalam tubuh. Sedangkan, *Outer Membran Protein (OMP)* pada *Salmonella Typhi* merupakan bagian terluar yang terletak di luar membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang membatasi sel dengan lingkungan sekitarnya. OMP sebagian besar terdiri dari protein purin, berperan pada patogenesis demam tifoid dan antigen yang penting dalam mekanisme respon imun *host*. OMP berfungsi sebagai barier mengendalikan masuknya zat dan cairan ke membran sitoplasma selain itu berfungsi sebagai reseptor untuk bakteriofag dan bakteriosin.^{2,6,7,18}

2.1.2 Patogenesis Demam Tifoid

Salmonella Typhi dapat hidup di dalam tubuh manusia. Manusia yang terinfeksi bakteri *Salmonella Typhi* dapat mengekskresikannya melalui sekret saluran nafas, urin dan tinja dalam jangka waktu yang bervariasi. Patogenesis demam tifoid melibatkan 4 proses mulai dari penempelan bakteri ke lumen usus, bakteri bermultiplikasi di makrofag *Peyer's patch*, bertahan hidup di aliran darah dan menghasilkan enterotoksin yang menyebabkan keluarnya elektrolit dan air ke lumen intestinal. Bakteri *Salmonella Typhi* bersama makanan atau minuman masuk ke dalam tubuh melalui mulut. Pada saat melewati lambung dengan suasana asam banyak

bakteri yang mati. Bakteri yang masih hidup akan mencapai usus halus, melekat pada sel mukosa kemudian menginvasi dan menembus dinding usus tepatnya di ileum dan yeyunum. Sel M, sel epitel yang melapisi *Peyer's patch* merupakan tempat bertahan hidup dan multiplikasi *Salmonella Typhi*.^{2,17}

Bakteri mencapai folikel limfe usus halus menimbulkan tukak pada mukosa usus. Tukak dapat mengakibatkan perdarahan dan perforasi usus. Kemudian mengikuti aliran ke kelenjar limfe mesenterika bahkan ada yang melewati sirkulasi sistemik sampai ke jaringan *Reticulo Endothelial System* (RES) di organ hati dan limpa. Setelah periode inkubasi, *Salmonella Typhi* keluar dari habitatnya melalui duktus torasikus masuk ke sirkulasi sistemik mencapai hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu dan *Peyer's patch* dari ileum terminal. Ekskresi bakteri di empedu dapat menginvasi ulang dinding usus atau dikeluarkan melalui feses. Endotoksin merangsang makrofag di hati, limpa, kelenjar limfoid intestinal dan mesenterika untuk melepaskan produknya yang secara lokal menyebabkan nekrosis intestinal ataupun sel hati dan secara sistemik menyebabkan gejala klinis pada demam tifoid.^{1,17}

Penularan *Salmonella Typhi* sebagian besar jalur fekal oral, yaitu melalui makanan atau minuman yang tercemar oleh bakteri yang berasal dari penderita atau pembawa kuman, biasanya keluar bersama dengan feses. Dapat juga terjadi transmisi transplasental dari seorang ibu hamil yang berada pada keadaan bakterimia kepada bayinya.¹⁷

2.1.3 Diagnosis Demam Tifoid

2.1.3.1 Keluhan dan Tanda Klinis

Gambaran klinis demam tifoid pada anak umur < 5 tahun, khususnya di bawah 1 tahun lebih sulit diduga karena seringkali tidak khas dan sangat bervariasi. Masa inkubasi demam tifoid berkisar antara 7-14 hari, namun dapat mencapai 3-30 hari. Selama masa inkubasi mungkin ditemukan gejala prodromal, yaitu perasaan tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat. Kemudian menyusul gejala dan tanda klinis yang biasa ditemukan.^{1,2,17,18}

➤ Gejala

Semua pasien demam tifoid selalu menderita demam pada awal penyakit. Demam berlangsung 3 minggu bersifat febris, remiten dan suhu tidak terlalu tinggi. Pada awalnya suhu meningkat secara bertahap menyerupai anak tangga selama 2-7 hari, lebih tinggi pada sore dan malam hari, tetapi demam bisa pula mendadak tinggi. Dalam minggu kedua penderita akan terus menetap dalam keadaan demam, mulai menurun secara tajam pada minggu ketiga dan mencapai normal kembali pada minggu keempat.¹ Pada penderita bayi mempunyai pola demam yang tidak beraturan, sedangkan pada anak seringkali disertai menggigil.¹¹ Pada abdomen mungkin ditemukan keadaan nyeri, perut kembung, konstipasi dan diare. Konstipasi dapat merupakan

gangguan gastrointestinal awal dan kemudian pada minggu kedua timbul diare.^{1,11,18} Selain gejala – gejala yang disebutkan diatas, pada penelitian sebelumnya juga didapatkan gejala yang lainnya seperti sakit kepala , batuk, lemah dan tidak nafsu makan.^{9,10,14}

➤ Tanda

Tanda klinis yang didapatkan pada anak dengan demam tifoid antara lain adalah pembesaran beberapa organ yang disertai dengan nyeri perabaan, antara lain hepatomegali dan splenomegali. Penelitian yang dilakukan di Bangalore didapatkan data teraba pembesaran pada hepar berkisar antara 4 – 8 cm dibawah arkus kosta.¹⁴ Tetapi adapula penelitian lain yang menyebutkan dari mulai tidak teraba sampai 7,5 cm di bawah arkus kosta.⁹ Penderita demam tifoid dapat disertai dengan atau tanpa gangguan kesadaran. Umumnya kesadaran penderita menurun walaupun tidak terlalu dalam, yaitu apatis sampai somnolen.¹ Selain tanda – tanda klinis yang biasa ditemukan tersebut, mungkin pula ditemukan gejala lain. Pada punggung dan anggota gerak dapat ditemukan roseola, yaitu bintik kemerahan karena emboli dalam kapiler kulit. Kadang-kadang ditemukan ensefalopati, relatif bradikardi dan epistaksis pada anak usia > 5 tahun.^{1,2,18} Penelitian sebelumnya didapatkan data bahwa tanda organomegali lebih banyak ditemukan tetapi tanda seperti roseola sangat jarang ditemukan pada anak dengan demam tifoid.^{9,10,11,14}

Tabel 1. *Typhoid Morbidity Score*¹⁹

Characteristic	Degree of Condition Resulting in Score of :		
	0	1	2
Fever	≤37.5°C	37.6–39.0°C	>39.0°C
Mental state	Clear	Irritability	Delirium; coma
Liver size	Not palpable	≤2.5 cm	>2.5 cm
Diarrhea	None	Mild	Severe
Vomiting	None	Nausea	Vomiting
Abdominal pain	None	Diffuse pain	Right hypochondrial tenderness
Result of abdominal examination	Normal	Abdominal distension; doughy feel	Ileus; peritonitis; gastrointestinal bleeding

2.1.3.2 Patofisiologi Demam

Demam (pireksia) adalah keadaan suhu tubuh di atas normal sebagai akibat peningkatan pusat pengatur suhu di hipotalamus yang dipengaruhi oleh IL-1. Pengaturan suhu pada keadaan sehat atau demam merupakan keseimbangan antara produksi dan pelepasan panas.¹⁷ Demam merupakan bagian dari respon fase akut terhadap berbagai rangsangan infeksi, luka atau trauma, seperti halnya letargi, berkurangnya nafsu makan dan minum yang dapat menyebabkan dehidrasi, sulit tidur, hipozinkemia, sintesis protein fase akut dan lain-lain. Berbagai laporan penelitian memperlihatkan bahwa peningkatan suhu tubuh berhubungan langsung dengan tingkat sitokin pirogen yang diproduksi untuk mengatasi berbagai rangsang, terutama infeksi.²⁰

Demam dikenal sebagai mekanisme yang boros energi (setiap kenaikan suhu 1°C akan meningkatkan laju metabolisme sekitar 10%). Pirogen adalah suatu zat yang menyebabkan demam, terdapat dua jenis yaitu pirogen eksogen dan endogen. Rangsangan eksogen seperti endotoksin dan eksotoksin menginduksi leukosit untuk memproduksi pirogen endogen dan yang poten diantaranya adalah IL-1 dan TNF α . Pirogen endogen ini bekerja di daerah sistem syaraf pusat pada tingkat *Organum Vasculosum laminae terminalis* (OVLT). Sebagai respon terhadap sitokin tersebut maka pada OVLT terjadi sintesis prostaglandin, terutama prostaglandin-E2 yang bekerja melalui metabolisme asam arakhidonat jalur siklooksigenase 2 (COX-2).

Prostaglandin ini bekerja secara langsung pada sel nuklear preoptik dengan hasil peningkatan suhu tubuh berupa demam.^{17,20}

Pirogen eksogen biasanya merangsang demam dalam 2 jam setelah terpapar. Umumnya pirogen berinteraksi dengan sel fagosit, makrofag atau monosit untuk merangsang IL-1. Pirogenitas bakteri Gram-negatif disebabkan adanya *heat-stable factor* yaitu endotoksin, suatu pirogen eksogen yang pertama ditemukan. Komponen aktif endotoksin berupa lapisan luar bakteri yaitu lipopolisakarida. Endotoksin menyebabkan peningkatan suhu yang progresif tergantung dari dosis.¹⁷

Dari suatu penelitian didapatkan bahwa jumlah organisme yang dapat menimbulkan gejala penyakit adalah sebanyak 10^5 - 10^6 organisme, walaupun jumlah yang diperlukan untuk menimbulkan gejala klinis pada bayi dan anak mungkin lebih kecil. Semakin besar dosis *Salmonella Typhi* yang tertelan semakin banyak pula orang yang menunjukkan gejala klinis, semakin pendek masa inkubasi tidak merubah sindrom klinik yang timbul.²

2.1.3.3 Pemeriksaan Laboratorium

Diagnosis klinis perlu ditunjang dengan hasil pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan tambahan ini dapat dilakukan dengan dan tanpa biakan kuman.

1. Darah tepi

Pada penderita demam tifoid didapatkan anemia normokromi normositik yang terjadi akibat perdarahan usus atau supresi sumsum tulang. Terdapat gambaran leukopeni, tetapi bisa juga normal atau meningkat. Kadang-kadang didapatkan trombositopeni dan pada hitung jenis didapatkan aneosinofilia dan limfositosis relatif. Leukopeni polimorfonuklear dengan limfositosis yang relatif pada hari kesepuluh dari demam, menunjukkan arah diagnosis demam tifoid menjadi jelas.^{1,2,17,18}

2. Uji serologis widal

Uji ini merupakan suatu metode serologik yang memeriksa antibodi aglutinasi terhadap antigen somatik (O). Pemeriksaan yang positif adalah bila terjadi reaksi aglutinasi. Untuk membuat diagnosis yang dibutuhkan adalah titer zat anti terhadap antigen O. Titer yang bernilai $\geq 1/200$ dan atau menunjukkan kenaikan 4 kali, maka diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan. Titer tersebut mencapai puncaknya bersamaan dengan penyembuhan penderita. Uji serologis ini mempunyai berbagai kelemahan baik sensitivitas maupun spesifisitasnya yang rendah dan interpretasi yang sulit dilakukan. Namun, hasil uji widal yang positif akan memperkuat dugaan pada penderita demam tifoid.^{2,17}

3. Isolasi kuman

Diagnosis pasti demam tifoid dilakukan dengan isolasi *Salmonella Typhi*. Isolasi kuman ini dapat dilakukan dengan melakukan biakan dari berbagai tempat dalam tubuh. Diagnosis dapat ditegakkan melalui isolasi kuman dari darah. Pada dua minggu pertama sakit, kemungkinan mengisolasi kuman dari darah pasien lebih besar dari pada minggu berikutnya. Biakan yang dilakukan pada urin dan feses kemungkinan keberhasilan lebih kecil, karena positif setelah terjadi septikemia sekunder. Sedangkan biakan spesimen yang berasal dari aspirasi sumsum tulang mempunyai sensitivitas tertinggi, tetapi prosedur ini sangat invasif sehingga tidak dipakai dalam praktek sehari-hari. Selain itu dapat pula dilakukan biakan spesimen empedu yang diambil dari duodenum dan memberikan hasil yang cukup baik.^{1,2,17}

2.2 Penggunaan Antibiotik pada Demam Tifoid

Penggunaan antibiotik merupakan terapi utama pada demam tifoid, karena pada dasarnya patogenesis infeksi *Salmonella Typhi* berhubungan dengan keadaan bakterimia. Pemberian terapi antibiotik demam tifoid pada anak akan mengurangi komplikasi dan angka kematian, memperpendek perjalanan penyakit serta memperbaiki gambaran klinis salah satunya terjadi penurunan demam.² Namun demikian pemberian antibiotik dapat menimbulkan *drug induce fever*, yaitu demam yang

timbul bersamaan dengan pemberian terapi antibiotik dengan catatan tidak ada penyebab demam yang lain seperti adanya luka, rangsangan infeksi, trauma dan lain-lain. Demam akan hilang ketika terapi antibiotik yang digunakan tersebut dihentikan.^{20,21} Kloramfenikol masih merupakan pilihan pertama pada terapi demam tifoid, hal ini dapat dibenarkan apabila sensitivitas *Salmonella Typhi* masih tinggi terhadap obat tersebut. Tetapi penelitian-penelitian yang dilakukan dewasa ini sudah menemukan strain *Salmonella Typhi* yang sensitivitasnya berkurang terhadap kloramfenikol, untuk itu antibiotik lain seperti seftriakson, ampisilin, kotrimoksazol atau sefotaksim dapat digunakan sebagai pilihan terapi demam tifoid.^{8,10,22}

1. Kloramfenikol

Kloramfenikol merupakan antibiotik lini pertama terapi demam tifoid yang bersifat bakteriostatik namun pada konsentrasi tinggi dapat bersifat bakterisid terhadap kuman-kuman tertentu serta berspektrum luas. Dapat digunakan untuk terapi bakteri gram positif maupun negatif. Kloramfenikol terikat pada ribosom subunit 50s serta menghambat sintesa bakteri sehingga ikatan peptida tidak terbentuk pada proses sintesis protein kuman. Sedangkan mekanisme resistensi antibiotik ini terjadi melalui inaktivasi obat oleh asetil transferase yang diperantarai faktor-R. Masa paruh eliminasinya pada bayi berumur kurang dari 2 minggu sekitar 24 jam. Dosis untuk terapi demam tifoid pada anak 50-100 mg/kgBB/hari dibagi dalam 3-4 dosis. Lama terapi 8-10 hari

setelah suhu tubuh kembali normal atau 5-7 hari setelah suhu turun. Sedangkan dosis terapi untuk bayi 25-50 mg/kgBB.^{2,15,18,23}

2. Seftriakson

Seftriakson merupakan terapi lini kedua pada kasus demam tifoid dimana bakteri *Salmonella Typhi* sudah resisten terhadap berbagai obat. Antibiotik ini memiliki sifat bakterisid dan memiliki mekanisme kerja sama seperti antibiotik betalaktam lainnya, yaitu menghambat sintesis dinding sel mikroba, yang dihambat ialah reaksi transpeptidase dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Dosis terapi intravena untuk anak 50-100 mg/kg/jam dalam 2 dosis, sedangkan untuk bayi dosis tunggal 50 mg/kg/jam.^{16,18}

3. Ampisilin

Ampisilin memiliki mekanisme kerja menghambat pembentukan mukopeptida yang diperlukan untuk sintesis dinding sel mikroba. Pada mikroba yang sensitif, ampisilin akan menghasilkan efek bakterisid. Dosis ampisilin tergantung dari beratnya penyakit, fungsi ginjal dan umur pasien. Untuk anak dengan berat badan <20 kg diberikan per oral 50-100 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis, IM 100-200 mg/kgBB/hari dalam 4 dosis. Bayi yang berumur <7 hari diberi 50 mg/kgBB/hari dalam 2 dosis, sedangkan yang berumur >7 hari diberi 75 mg/kgBB/hari dalam 3 dosis.^{16,23}

4. Kotrimokksasol

Kotrimokksasol merupakan antibiotik kombinasi antara trimetoprim dan sulfametokksasol, dimana kombinasi ini memberikan efek sinergis. Trimetoprim dan sulfametokksasol menghambat reaksi enzimatik obligat pada mikroba. Sulfametokksasol menghambat masuknya molekul *P-Amino Benzoic Acid* (PABA) ke dalam molekul asam folat, sedangkan trimetoprim menghambat enzim dihidrofolat reduktase mikroba secara selektif. Frekuensi terjadinya resistensi terhadap kotrimokksasol lebih rendah daripada masing-masing obat, karena mikroba yang resisten terhadap salah satu komponen antibiotik masih peka terhadap komponen lainnya. Dosis yang dianjurkan untuk anak ialah trimetoprim 8 mg/kgBB/hari dan sulfametokksasol 40 mg/kgBB/hari diberikan dalam 2 dosis.^{15,23}

5. Sefotaksim

Sefotaksim merupakan antibiotik yang sangat aktif terhadap berbagai kuman gram positif maupun gram negatif aerobik. Obat ini termasuk dalam antibiotik betalaktam, di mana memiliki mekanisme kerja menghambat sintesis dinding sel mikroba. Mekanisme penghambatannya melalui reaksi transpeptidase dalam rangkaian reaksi pembentukan dinding sel. Dosis terapi intravena yang dianjurkan untuk anak ialah 50 – 200 mg/kg/h dalam 4 – 6 dosis. Sedangkan untuk neonatus 100 mg/kg/h dalam 2 dosis.¹⁵

Pada penelitian – penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, menyebutkan bahwa pasien dengan demam tifoid menunjukkan respon klinis yang baik dengan pemberian seftriakson sehari sekali. Lama demam turun berkisar 4 hari, hasil biakan menjadi negatif pada hari ke – 4 dan tidak ditemukan kekambuhan. Pada kasus MDRST anak, seftriakson merupakan antibiotik pilihan karena aman. Sedangkan pada penggunaan antibiotik kloramfenikol lama demam turun berkisar 4,1 hari, efek sampingnya berupa mual dan muntah terjadi pada 5 % pasien. Kekambuhan timbul 9 - 12 hari setelah obat dihentikan pada 6 % dari kasus, hal ini berhubungan dengan lama terapi yang < 14 hari.²⁴

Antibiotik terpilih untuk MDRST adalah siprofloksasin dan seftriakson. Pemberian siprofloksasin pada anak usia < 18 tahun masih diperdebatkan karena adanya potensi artropati, sehingga seftriakson lebih direkomendasikan.²² Penelitian lainnya juga ada yang menyebutkan bahwa terjadi resistensi terhadap antibiotik kloramfenikol, ampicilin, amoksisilin dan trimetoprim, tetapi penelitian yang dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSHS sejak tahun 2006 – 2010 menunjukkan *Salmonella Typhi* masih sensitif terhadap antibiotik kloramfenikol, ampicilin dan kombinasi trimetoprim- sulfametoksazol (kotrimoksazol). Dengan antibiotik kotrimoksazol demam turun berkisar 5 hari, sedangkan dengan ampicilin berkisar 7 hari.¹⁶

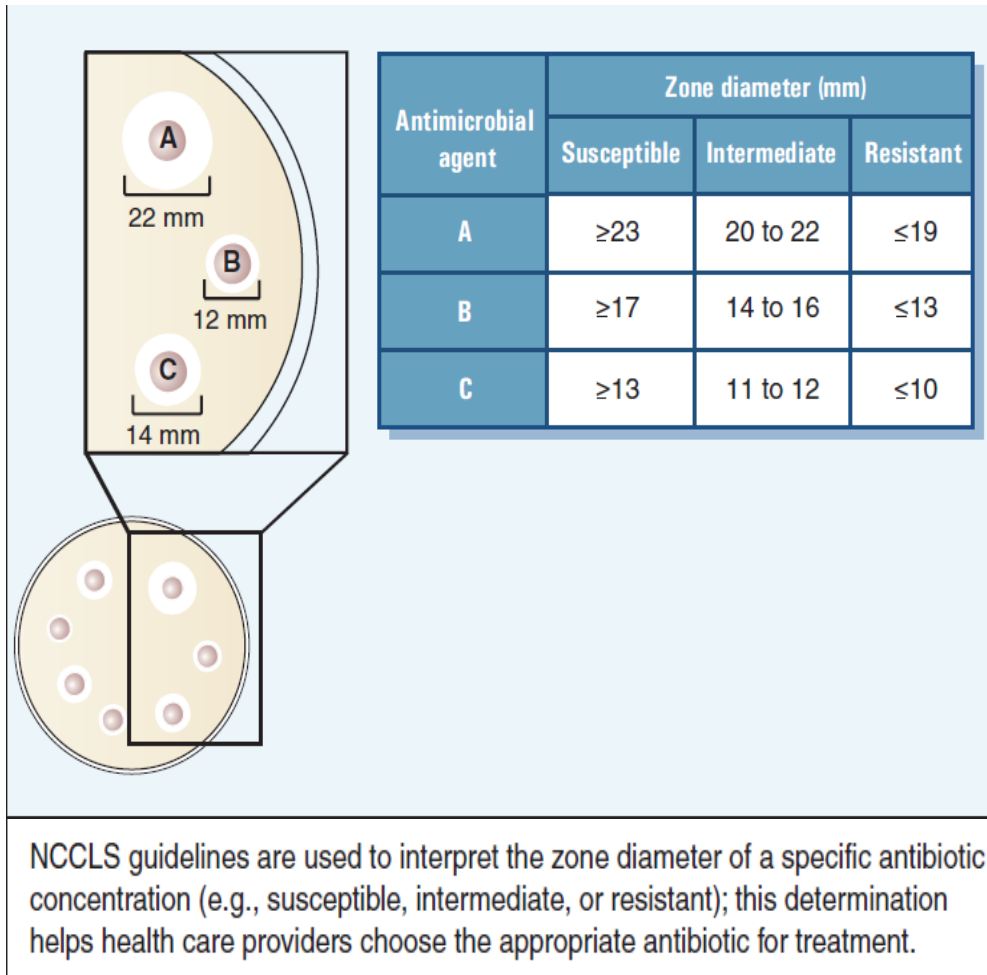
2.2.1 Sensitivitas *Salmonella typhi* terhadap Antibiotik

Sensitivitas atau tingkat kepekaan bakteri *Salmonella Typhi* terhadap terapi antibiotik yang diberikan bisa terlihat dari perbaikan gambaran klinis atau dengan melakukan uji sensitivitas antibiotik. Uji sensitivitas antibiotik adalah tes yang digunakan untuk menguji kepekaan suatu bakteri terhadap antibiotik. Tes ini bisa berasal dari hasil kultur darah, urin, feses dan spesimen lain yang positif terhadap bakteri *Salmonella Typhi*. Uji sensitivitas ini bertujuan untuk mengetahui daya kerja dari suatu antibiotik dalam membunuh bakteri.²⁵

Metode uji sensitivitas antibiotik yang sering digunakan adalah metode *Kirby Bauer*. Metode ini adalah uji sensitivitas dengan metode difusi agar menggunakan teknik *disc diffusion* dalam media selektif, yaitu media *Muller Hinton Agar*. Hasil dari uji ini terlihat pada zona pertumbuhan bakteri di sekitar *disc* dan mengukur diameter zona hambatannya.^{23,25}

Tabel 2. Intepretasi Ukuran Zona untuk Bakteri yang Cepat Tumbuh Menggunakan Teknik *Kirby Bauer*²⁵

Agen Antimokroba	Diameter Zona Inhibisi (mm)			
	Potensi Cakram	Resisten	Intermediet	Sensitif
Kloramfenikol	30 µg	< 12	13 - 17	>18
Seftriakson	30 µg	< 13	14 - 20	>21
Ampisilin	10 µg	< 13	14 – 16	>17
Kotrimoksazol	25 µg	< 10	11 - 15	≥16
Sefotaksim	30 µg	< 14	15 – 22	>23



Gambar 1. Interpretasi zona diameter uji sensitivitas kuman²⁶