

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1. Kajian Pustaka

2.1.1 Demam Tifoid

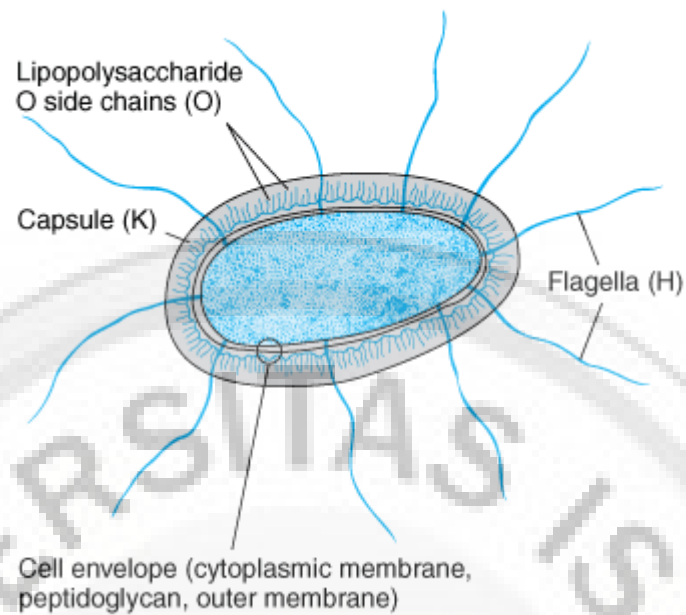
2.1.1.1 Definisi Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit sistemik yang bersifat akut karena infeksi *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serotype *typhi*. Demam tifoid dikarakteristikkan dengan demam yang lama, bakteremia tanpa gejala perdarahan atau gangguan jantung, serta invasi dan multipikasi bakteri dengan *mononuclear phagocytic cell* dari hati, limpa, kelenjar getah bening, dan *peyer's patches*.¹⁹

2.1.1.2 Epidemiologi Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan masalah utama di dunia dengan estimasi insidensi 16.000.000–33.000.000 kasus baru per tahun dengan kematian 216.000–600.000 jiwa, sedangkan lebih dari 21,7 juta kasus tifoid dan lebih dari 200.000 kematian terjadi di Asia.^{19,22} Di Indonesia kasus demam tifoid menunjukkan kecenderungan meningkat dari tahun ke tahun, rata-rata 500–100.000 penduduk dengan kematian 0,6–5%.⁷ Insidensi rata-rata penduduk perdesaan sebesar 358 per 100.000 penduduk, sedangkan penduduk perkotaan sebesar 810 per 100.000 penduduk per tahun.¹⁰

2.1.1.3 Etiologi Demam Tifoid



Gambar 2.1 *Salmonella typhi*

Sumber: Brooks dkk.²⁰

Penyebab demam tifoid adalah *Salmonella enterica* serovar *typhi* (*S. typhi*) yang merupakan bakteri gram negatif, bergerak, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, tetapi memiliki fimbria, bersifat aerob dan anaerob fakultatif. Ukuran bakteri 2–4x0,6 μm , suhu optimum untuk tumbuh adalah 37°C dengan pH 6–8, serta dapat bertahan hidup selama berminggu-minggu dalam sampah, bahan makanan kering, dan bahan tinja. Bakteri mempunyai antigen somatik (O) yang merupakan kompleks fosfolipid protein polisakarida dinding sel yang stabil terhadap panas, antigen ini tahan terhadap pemanasan 100°C selama 2–5 jam dan pada pemberian alkohol. Antigen flagel (H) merupakan protein termolabil, antigen ini tidak aktif pada pemanasan di atas suhu 60°C dan pada pemberian alkohol atau asam. Antigen Vi/K merupakan antigen permukaan yang melindungi bakteri dari fagositosis dengan struktur kimia glikolipid akan rusak bila dipanaskan selama 1 jam pada suhu 60°C dengan pemberian asam dan fenol.^{7,21}

2.1.1.4 Patogenesis

Demam tifoid terjadi ketika organisme *S. typhi* tertelan, bakteri tersebut akan menginvasi tubuh melalui mukosa di terminal ileum yang difasilitasi oleh *M cells*. *S. typhi* akan menempel pada mikrovili kemudian berpenetrasi melewati barier mukosa intestinal dengan mekanisme perusakan membran, *actin rearrangement*, dan internalisasi vakuola intraselular sehingga mencapai folikel limfoid intestinal (*peyer's patches*). Setelah itu, *S. typhi* akan memasuki limfoid mesenterium dan masuk ke dalam aliran darah melewati sistem limfatik sehingga dapat menyebabkan bakteremia primer. Pada tahap ini terjadilah periode inkubasi 7–14 hari, sedangkan gejala belum muncul. Organisme *S. typhi* ini yang sudah berada di dalam aliran darah akan masuk ke dalam jaringan RES (retikuloendotelial sistem) yaitu hati, limpa, empedu, dan sumsum tulang belakang untuk melakukan replikasi dengan makrofag. Setelah periode replikasi tersebut, bakteri akan masuk kembali ke dalam aliran darah dan menyebabkan bakteremia sekunder sekaligus dengan timbul gejala klinis.²² Organisme *Salmonella typhi* menghasilkan endotoksin yang merupakan kompleks lipopolisakarida yang bersifat pirogenik serta memperbesar reaksi peradangan. Di samping itu, endotoksin merupakan stimulator untuk memproduksi sitokin oleh sel makrofag dan sel limfosit yang merupakan mediator untuk munculnya demam dan gejala proinflamatori.⁷

Pada awal minggu kedua penyakit demam tifoid terjadi nekrosis superfisial yang disebabkan oleh toksin bakteri atau yang lebih utama disebabkan oleh sumbatan 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 berbentuk bulat atau lonjong, tidak teratur dengan sumbu panjang ulkus sejajar sumbu usus. Pada umumnya ulkus tidak dalam meskipun tidak jarang jika submukosa terkena, dasar ulkus dapat mencapai dinding otot usus bahkan dapat mencapai membran serosa.²³

Pada waktu kerak lepas dari mukosa yang nekrotik dan terbentuk ulkus, maka perdarahan yang hebat dapat terjadi atau juga perforasi usus. 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. Pada serangan demam tifoid yang ringan dapat terjadi baik perdarahan maupun perforasi.²³

Pada stadium akhir demam tifoid, ginjal kadang-kadang masih tetap mengandung bakteri *Salmonella* sp sehingga terjadi bakteriuria maka penderita merupakan urinari karier penyakit tersebut. Akibatnya, terjadi miokarditis toksik serta otot jantung membesar dan melunak. Anak dapat mengalami perikarditis tetapi jarang terjadi endokarditis. Tromboflebitis, periostitis, nekrosis tulang, dan juga bronkitis serta meningitis kadang-kadang dapat terjadi pada demam tifoid.²³

2.1.1.5 Tanda dan Gejala Demam Tifoid

Gambaran klinis pada anak cenderung tidak khas, kebanyakan perjalanan penyakit berlangsung dalam waktu pendek dan menetap lebih dari 2 minggu.

Masa inkubasi rata-rata bervariasi 7–20 hari. Inkubasi terpendek 3 hari dan terlama 60 hari. Lamanya masa inkubasi berkorelasi dengan jumlah kuman yang ditelan, keadaan umum atau status gizi, dan status imunologis pasien.⁹

Dalam minggu pertama, keluhan dan gejala menyerupai infeksi akut pada umumnya, seperti demam, nyeri kepala, anoreksia, mual, muntah, diare, dan konstipasi. Pada pemeriksaan fisis hanya didapatkan suhu badan yang meningkat. Setelah minggu kedua maka gejala dan tanda klinis makin jelas berupa demam remiten, lidah terlihat kotor ditutupi dengan selaput putih, ujung dan tepi lidah kemerahan serta tremor, pembesaran hati dan limpa, tidak nyaman pada perut, perut kembung, mungkin disertai gangguan kesadaran dari yang ringan dengan kesadaran apatis sampai dengan yang berat.^{7,9}

Demam yang terjadi pada penderita anak tidak selalu tipikal seperti orang dewasa, kadang-kadang mempunyai gambaran klasik berupa *stepwise pattern* yaitu sering naik turun pada pagi lebih rendah atau normal, sedangkan sore atau malam lebih tinggi (demam intermiten), dapat pula mendadak tinggi dan remiten 39–41°C.⁹

Roseola lebih sering terjadi pada akhir minggu pertama dan awal minggu kedua, merupakan nodul kecil menonjol dengan diameter 2–4 mm, berwarna merah pucat, serta hilang pada penekanan. *Roseola* ini merupakan emboli bakteri yang di dalamnya mengandung bakteri *Salmonella*, terutama didapatkan di daerah perut, dada, dan kadang-kadang daerah bokong maupun bagian fleksor lengan atas.⁹

2.1.1.6 Diagnosis Demam Tifoid

Diagnosis pasti demam tifoid berdasarkan pemeriksaan laboratorium didasarkan pada 3 prinsip, yaitu isolasi bakteri, deteksi antigen mikrob, dan titrasi antibodi terhadap organisme penyebab.⁴

Berdasarkan anamnesis ditanyakan munculnya demam yang naik secara bertahap tiap harinya, mencapai suhu tertinggi pada akhir minggu pertama, dan selanjutnya pada minggu kedua demam terus menerus tinggi. Apakah anak sering mengigau (delirium), penurunan kesadaran, malaise, letargi, anoreksia, nyeri kepala, nyeri perut, diare atau konstipasi, muntah, perut kembung, dan apakah terdapat gejala klinis demam tifoid lainnya.²⁴

Pemeriksaan penunjang dilakukan dengan pemeriksaan darah tepi perifer dapat ditemukan leukositosis ($20.000-25.000 \text{ sel/mm}^3$) dan trombositopenia terutama pada demam tifoid berat.²² Pemeriksaan biakan *Salmonella* dapat menggunakan darah, sumsum tulang, feses, dan urin dengan hasil “basil *Salmonella* tumbuh”.⁷ Kultur darah inilah yang merupakan *gold standard* metode diagnostik.⁴ Dapat juga dilakukan pemeriksaan serologis didapatkan titer O Ag $\geq 1/320$ atau meningkat 4 kali dalam interval satu minggu.²⁴

Pemeriksaan *tubex* dapat mendeteksi antibodi IgM. Hasil pemeriksaan yang positif menunjukkan infeksi *Salmonella* dan pemeriksaan lain adalah dengan *Typhidot* yang dapat mendeteksi IgM dan IgG *Salmonella typhi*. Terdeteksinya IgM menunjukkan fase akut demam tifoid, sedangkan terdeteksinya IgG dan IgM menunjukkan demam tifoid akut pada fase pertengahan.²⁵

2.1.1.7 Terapi Demam Tifoid

Penderita demam tifoid dengan gambaran klinis jelas sebaiknya dirawat di rumah sakit dengan tujuan mengoptimalkan pengobatan dan mempercepat penyembuhan, observasi terhadap perjalanan penyakit, minimalisasi komplikasi, dan isolasi untuk menjamin pencegahan terhadap kontaminasi.²⁴ Tatalaksana umum demam tifoid adalah istirahat, perawatan, diet dengan makanan tanpa serat dan mudah dicerna, terapi penunjang, serta pemberian antibiotik.²⁶ Obat-obat lini pertama dalam pengobatan demam tifoid adalah kloramfenikol 50–100 mg/kgBB/hari secara oral atau intravena dibagi dalam 4 dosis. Kloramfenikol masih merupakan pilihan utama untuk pengobatan demam tifoid karena efektif, murah, mudah didapat, dan dapat diberikan secara oral. Umumnya perbaikan klinis sudah tampak dalam waktu 72 jam. Dalam lima tahun terakhir telah dilaporkan kasus demam tifoid berat pada anak bahkan fatal yang disebabkan oleh resistensi obat ganda terhadap *Salmonella typhi* yang disebut *multidrug resistant Salmonella typhi* (MDRST) sehingga bila pengobatan dengan obat lini pertama dinilai tidak efektif dapat diganti dengan antimikrob yang lain atau obat lini kedua yaitu seftriakson dengan dosis 80 mg/kgBB/hari secara intravena atau intramuskular.²⁴

Rekomendasi pemberian antibiotik pada demam tifoid dengan dan tanpa komplikasi dan tifoid berat terdapat pada Tabel 2.1 dan 2.2.

Tabel 2.1 Terapi Demam Tifoid tanpa Komplikasi

Resistensi	Antibiotik	Dosis per Hari (mg/kgBB)	Hari
Sensitif sepenuhnya	Kloramfenikol	50–75	14–21
	Amoksisilin	75–100	14
<i>Multidrug-resistant</i>	Florokuinolon	15	5–7
	atau <i>Cefixime</i>	15–20	7–14
<i>Quinolone-resistant</i>	Azitromisin	8–10	7
	atau Seftriakson	75	10–14

Sumber: Behrman dkk.²²

Tabel 2.2 Terapi Demam Tifoid Berat

Resistensi	Antibiotik	Dosis per Hari (mg/kgBB)	Hari
Sensitif sepenuhnya	Ampisilin	100	14
	atau Seftriakson	60–75	10–14
<i>Multidrug-resistant</i>	Fluorokuinolon	15	10–14
<i>Quinolone-resistant</i>	Seftriakson	60–75	10–14

Sumber: Behrman dkk.²²

2.1.1.8 Komplikasi

Komplikasi yang sering terjadi pada demam tifoid yaitu perdarahan gastrointestinal, perforasi usus, dan *typhoid encephalopathy* pada 10–15% pasien.¹⁹ Perdarahan usus umumnya ditandai keluhan nyeri perut, perut membesar, nyeri pada perabaan, sering kali disertai dengan penurunan tekanan darah dan terjadi syok, diikuti dengan perdarahan saluran cerna sehingga tampak darah kehitaman yang keluar bersama tinja.²⁷

Komplikasi lainnya yaitu hepatitis, kolesistitis, pankreatitis, delirium, meningitis, kegagalan koordinasi, miokarditis, syok, bronkitis, pneumonia, anemia, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), faringitis, osteomielitis, artritis, dan limfadenitis supuratif.¹⁹

2.1.1.9 Pencegahan

Strategi pencegahan yang dipakai adalah selalu menyediakan makanan dan minuman yang tidak terkontaminasi, higiene perorangan terutama menyangkut kebersihan tangan dan lingkungan, sanitasi yang baik, serta tersedia air bersih sehari-hari.⁴ Dapat juga diberikan vaksin tifoid yang umumnya diberikan vaksin polisakarida dalam bentuk injeksi. Vaksin ini dapat diulang setiap 3 tahun dan bagi anak dianjurkan diberikan jika sudah berusia 2 tahun.²⁸

2.1.1.10 Prognosis

Kesembuhan penyakit demam tifoid ini bergantung pada ketepatan terapi antibiotik yang digunakan, biasanya tingkat kekambuhan demam tifoid ini sebesar 2–4%.²²

2.1.2 Antibiotik

Antibiotik adalah substansi kimiawi antimikrob yang dihasilkan oleh berbagai jenis mikroorganisme. Obat ini membunuh mikroorganisme atau menekan pertumbuhan atau perkembangbiakannya, khususnya yang merugikan manusia.

Faktor-faktor yang harus dipertimbangkan pada penggunaan antibiotik di antaranya resistensi mikroorganisme terhadap antibiotik, faktor farmakokinetik dan farmakodinamik, faktor interaksi serta efek samping obat, dan faktor biaya.³⁰

2.1.2.1 Mekanisme Kerja Antibiotik

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibiotik dapat dikelompokkan atas enam kelompok:²⁹

1. bekerja langsung pada membran sel mikroorganisme;
2. bekerja dalam menghambat sintesis dinding sel mikroorganisme;
3. bekerja dalam merusak sintesis protein sel mikroorganisme;
4. bekerja dalam menghambat sintesis protein sel mikroorganisme;
5. bekerja dalam mengganggu metabolisme asam nukleat pada mikroorganisme;
6. bekerja menghambat metabolisme sel mikroorganisme.

2.1.2.2 Kloramfenikol

Kloramfenikol adalah antibiotik yang bekerja untuk menghambat sintesis protein bakteri yang berikatan dengan 50s subunit dari ribosom bakteri dan mencegah pembentukan ikatan peptid oleh peptidil transferase. Kloramfenikol bersifat bakteriostatik dan bakterisidal, spektrum luas, untuk demam tifoid, waktu paruh berkisar 1,5–4 jam dan terdistribusi ke jaringan. Dosis kloramfenikol per oral 50–100 mg/kgBB/hari akan mengalami hidrolisis di usus dan menghasilkan kloramfenikol bebas yang ada di dalam darah. Selain sediaan untuk dikonsumsi per oral, tersedia pula kloramfenikol sediaan parenteral yaitu kloramfenikol suksinat dengan dosis 25–50 mg/kgBB/hari yang diberikan secara intravena maupun intramuskular. Indikasi kloramfenikol untuk pengobatan demam tifoid, meningitis, dan salmonellosis lainnya. Kloramfenikol dimetabolisme di hepar dengan asam glukuronik di paru-paru dan juga di ginjal setelah pemberian kloramfenikol parenteral. Absorpsi kloramfenikol terjadi di saluran cerna dan

diekskresikan melalui urin, empedu, dan feses sebanyak 30%, 3%, dan 1% masing-masing. Efek samping kloramfenikol yaitu gangguan pada sumsum tulang yang diakibatkan oleh efek penghambatan sintesis protein mitokondria sumsum tulang, reaksi alergi, mual, muntah, sakit kepala, dan pemberian kloramfenikol lebih dari 75 mg/kgBB/hari pada neonatus akan menyebabkan *Gray baby syndrome*.²⁹

2.1.2.3 Seftriakson

Seftriakson merupakan antibiotik golongan beta-laktam yang termasuk sefalosporin generasi ke-3, berikatan dengan *penicillin-binding proteins* (PBPs) yang menghambat *final transpeptidation* sintesis peptidoglikan pada dinding sel bakteri dan menghambat biosintesis dinding sel bakteri sehingga menyebabkan kematian sel. Dosis pada anak 50–75 mg/kgBB/hari dibagi dalam 2 dosis. Indikasi untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh organisme yang resisten terhadap obat lain, kontraindikasi untuk neonatus hiperbilirubinemia dan yang memiliki hipersensitivitas terhadap seftriakson. Seftriakson didistribusi ke jaringan dan empedu. Seftriakson memiliki waktu paruh sekitar 6–9 jam, diabsorpsi lemah dalam plasma, dan diekskresikan melalui urin sebanyak 40–65%.²⁹

2.2 Kerangka Pemikiran

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang diakibatkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Penyakit ini ditransmisikan melewati makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh feses atau urin dari orang yang terinfeksi.

Demam tifoid ini masih merupakan salah satu penyebab penting morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, terutama di daerah endemik seperti Meksiko, Amerika Latin, Asia, dan India. Di Indonesia penyakit ini bersifat endemik dan merupakan masalah kesehatan masyarakat. Penyakit ini merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting karena penyebarannya berkaitan dengan urbanisasi, kepadatan penduduk, kesehatan lingkungan, sumber air dan sanitasi yang buruk, status gizi, serta higiene industri pengolahan makanan yang masih rendah.

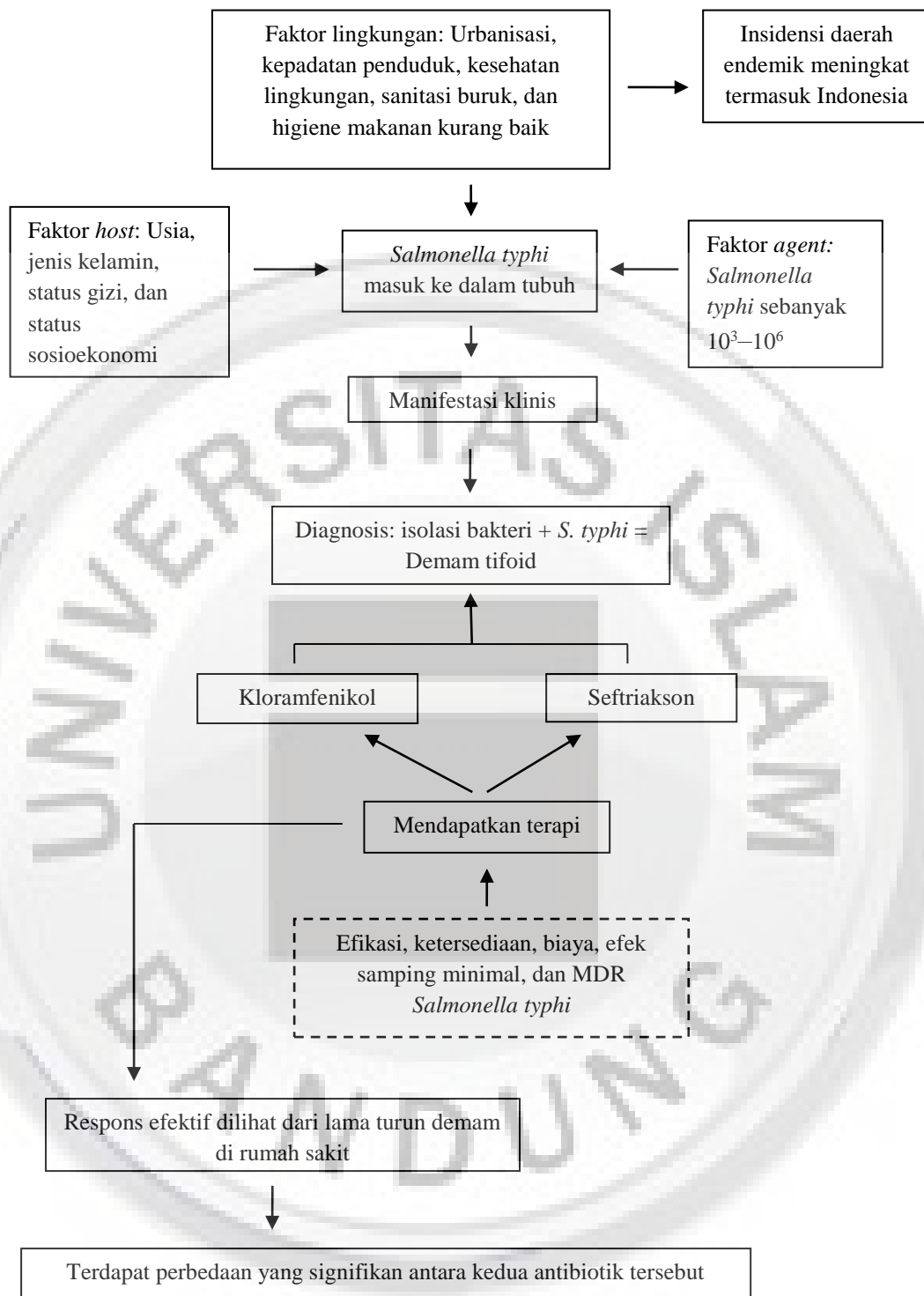
Pilihan obat antibiotik lini pertama pengobatan demam tifoid pada anak di negara berkembang didasarkan pada faktor efikasi, ketersediaan, dan biaya. Berdasarkan ketiga faktor tersebut, kloramfenikol masih menjadi obat pilihan pertama pengobatan demam tifoid anak. Di samping kloramfenikol, antibiotik lain yang dipergunakan untuk mengobati demam tifoid pada anak adalah kotrimoksazol dan seftriakson. Pemberian kloramfenikol ini harus memenuhi persyaratan yaitu kadar Hb >8 g/dL dan jumlah leukosit tidak kurang dari 2.000/uL sehingga pengobatan demam tifoid ini dapat beralih kepada antibiotik selain kloramfenikol. Di samping itu, pemakaian kloramfenikol dapat menimbulkan efek samping berupa penekanan sumsum tulang dan yang paling ditakuti terjadi anemia aplastik. Kloramfenikol menunjukkan efektivitas klinis masih sangat baik dalam memengaruhi lama hari rawat inap pasien bersamaan dengan penurunan demam yang cukup cepat.

Namun, dari beberapa penelitian didapatkan sekitar 3–8% galur *Salmonella* telah resisten terhadap kloramfenikol. Pada penelitian mengenai resistensi *Salmonella typhi*, beberapa negara telah melaporkan *multi drug*

resistance (MDR) *strain* terhadap antibiotik kloramfenikol dan kotrimoksazol. Perkembangan MDR begitu cepat sehingga menyebabkan peningkatan mortalitas pada demam.

Berdasarkan hal tersebut telah banyak penelitian untuk mencari obat alternatif pengobatan demam tifoid di antaranya seftriakson dan siprofloksasin yang merupakan antibiotik lini kedua. Obat tersebut menyebabkan demam turun lebih cepat, lama pengobatan lebih pendek, angka kesembuhan tinggi, dan efek samping minimal.

Kedua golongan obat tersebut terutama ditujukan untuk galur *Salmonella* yang telah resisten terhadap obat standar. Pemberian antibiotik empiris yang tepat pada penderita demam tifoid sangat penting karena dapat mencegah komplikasi dan mengurangi angka kematian. Respons efektivitas antibiotik dinilai berdasarkan lama turun demam dan lama rawat inap di rumah sakit, yang merupakan istilah yang umum digunakan untuk mengukur durasi satu episode rawat inap.



Keterangan,
 -----: Tidak diteliti

Gambar 2.2 Kerangka Pemikiran