

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Demam Tifoid

Penyakit demam tifoid merupakan infeksi akut pada usus halus dengan gejala demam lebih dari satu minggu, mengakibatkan gangguan pencernaan dan dapat menurunkan tingkat kesadaran. Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi sistemik yang bersifat akut. Penyakit ini disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Gejala klinis dari demam tifoid yaitu demam berkepanjangan, bakteri, serta invasi bakteri sekaligus multiplikasi ke dalam sel-sel fagosit mononuclear dari hati, limpa, kelenjar limfe, usus dan *peyer's patch* (Ardiaria, 2019).

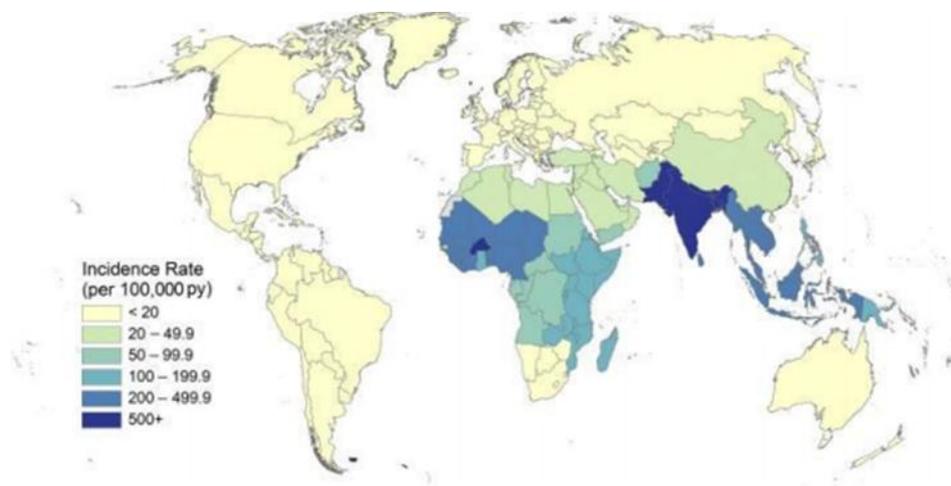
2.2 Epidemiologi

Demam tifoid dan paratifoid adalah infeksi enterik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* serovar *Typhi* (*S. Typhi*) dan Paratyphi A, B, dan C (*S. Paratyphi* A, B, dan C), masing-masing secara kolektif disebut sebagai *Salmonella* tifoid, dan penyebab demam enterik. Manusia adalah satu-satunya reservoir untuk *Salmonella Typhi* dengan penularan penyakit yang terjadi melalui rute fecal-oral, biasanya melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi oleh kotoran manusia. Diperkirakan 17 juta kasus penyakit demam tifoid dan paratifoid terjadi secara global pada tahun 2015 terutama di Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika sub-Sahara, dengan beban dan insiden terbesar yang terjadi di Asia Selatan. Tanpa diobati, baik demam tifoid dan paratifoid mungkin fatal dengan 178.000 kematian diperkirakan di seluruh dunia pada tahun 2015 (Ardiaria, 2019).

Insiden demam tifoid bervariasi berdasarkan usia. Di negara-negara endemik, insiden tertinggi terjadi pada anak-anak yang lebih muda, sedangkan kejadian serupa di semua kelompok usia di pengaturan beban rendah. Sebuah studi dari tahun 2004 menggunakan data dari penelitian yang diterbitkan untuk mengekstrapolasikan tingkat kejadian berdasarkan kelompok usia dan melaporkan insiden tertinggi pada anak-anak di bawah usia 5 tahun dalam

pengaturan insiden tinggi. Perkiraan model dari 2015 Global Burden of Disease study (GBD 2015) menunjukkan tifus tingkat insiden demam menurun seiring pertambahan usia.

Selanjutnya, hasil dari studi analisa yang dilakukan di lima negara endemik menunjukkan heterogenitas substansial pada insiden demam tifoid di seluruh



Gambar 1. Peta kematian yang disebabkan tifoid.

kelompok usia. Heterogenitas di seluruh kelompok usia diamati di semua situs dan situs dari Program Pengamatan Demam Tifoid di Afrika.

Gambar 2.1 Peta kematian yang disebabkan tifoid (Ardiaria, 2019)

2.3 Etiologi

Penyakit tifoid disebabkan oleh *Salmonella typhi* yaitu bakteri enterik gram negatif berbentuk basil dan bersifat pathogen pada manusia. Penyakit ini mudah berpindah dari satu orang ke orang lain yang kurang menjaga kebersihan diri dan lingkungannya yaitu penularan secara langsung. Jika bakteri ini terdapat pada feses, urine atau muntahan penderita dapat menularkan kepada orang lain dan secara tidak langsung melalui makanan dan minuman. *Salmonella typhi* berperan dalam proses inflamasi lokal pada jaringan tempat bakteri berkembang biak dan merangsang sintesis dan pelepasan zat pirogen dan leukosit pada jaringan yang meradang sehingga terjadi demam. Jumlah bakteri yang banyak dalam darah (bakterimia) menyebabkan demam makin tinggi. Penyakit tifoid ini mempunyai hubungan

erat dengan lingkungan terutama pada lingkungan yang penyediaan air minumnya tidak memenuhi syarat kesehatan dan sanitasi yang buruk pada lingkungan. Faktor-faktor yang mempengaruhi penyakit tifoid tersebar yaitu polusi udara, sanitasi umum, kualitas air temperatur, kepadatan penduduk, kemiskinan dan lain-lain. Beberapa penelitian di seluruh dunia menemukan bahwa laki-laki lebih sering terkena demam tifoid, karena laki-laki lebih sering bekerja dan makan di luar rumah yang tidak terjamin kebersihannya. Tetapi berdasarkan dari daya tahan tubuh, wanita lebih berpeluang untuk terkena dampak yang lebih berat atau mendapat komplikasi dari demam tifoid. Salah satu teori yang menunjukkan hal tersebut adalah ketika *Salmonella typhi* masuk ke dalam sel-sel hati, maka hormon estrogen pada wanita akan bekerja lebih berat (Ardiaria, 2019).

2.4 Patofisiologi

Demam (pireksia) adalah keadaan suhu tubuh di atas normal sebagai akibat peningkatan pusat pengatur suhu di hipotalamus yang dipengaruhi oleh IL-1 (Interleukin-1). Pengaturan suhu pada keadaan sehat atau demam merupakan keseimbangan antara produksi dan pelepasan panas (Ardiaria, 2019).

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. Pirogen adalah suatu zat yang menyebabkan demam, terdapat dua jenis yaitu pirogen eksogen dan endogen (Ardiaria, 2019).

Demam dikenal sebagai mekanisme yang boros energi setiap kenaikan suhu 10°C akan meningkatkan laju metabolisme sekitar 10%). Pirogen adalah suatu zat yang menyebabkan demam, terdapat dua jenis yaitu pirogen eksogen dan endogen. Pada anak dan balita, demam tinggi dapat menyebabkan kejang (Ardiaria, 2019).

Dari suatu penelitian didapatkan bahwa jumlah organisme yang dapat menimbulkan gejala penyakit adalah sebanyak 10⁵-10⁶ 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 (Ardiaria, 2019).

2.5 Patogenesis

Salmonella typhi merupakan bakteri yang dapat hidup di dalam tubuh manusia. Manusia yang terinfeksi bakteri *Salmonella typhi* dapat mengekskresikannya melalui secret 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 keduanya 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 jejunum. Sel M, sel epitel yang melapisi *Peyer's patch* merupakan tempat bertahan hidup dan multiplikasi *Salmonella typhi*. 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.

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 (Ardiaria, 2019).

2.6 Manifestasi Klinis

Penyakit *Typhoid Fever (TF)* atau masyarakat awam mengenalnya dengan tifus ialah penyakit demam karena adanya infeksi bakteri *Salmonella typhi* yang menyebar keseluruh tubuh. *Salmonella typhi (S.typhi)* merupakan kuman patogen penyebab demam tifoid, yaitu suatu penyakit infeksi sistemik dengan gambaran demam yang berlangsung lama, adanya bakterimia disertai inflamasi yang dapat merusak usus dan organ-organ hati. Gejala penyakit ini berkembang selama satu sampai dua minggu setelah seorang pasien terinfeksi oleh bakteri tersebut. Gejala umum yang terjadi pada penyakit tifoid adalah demam naik secara bertangga pada minggu pertama lalu demam menetap (kontinyu) atau remiten pada minggu kedua. Demam terutama sore/malam hari, sakit kepala, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare. Demam merupakan keluhan dan gejala klinis terpenting yang timbul pada semua penderita demam tifoid. Demam dapat muncul secara tiba-tiba, dalam 1-2 hari menjadi parah dengan gejala yang menyerupai septisemia oleh karena *Streptococcus* atau *Pneumococcus* daripada *S.typhi*. Sakit kepala hebat yang menyertai demam tinggi dapat menyerupai gejala meningitis, di sisi lain *S.Typhi* juga dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan meningitis. Manifestasi gejala mental kadang mendominasi gambar klinis, yaitu konfusi, stupor, psikotik atau koma. Nyeri perut kadang tak dapat dibedakan dengan apendisitis. Pada tahap lanjut dapat muncul gambaran peritonitis akibat perforasi usus (Ardiaria, 2019).

2.7 Penatalaksanaan

Tatalaksana demam tifoid pada anak dibagi atas dua bagian besar, yaitu tatalaksana umum yang bersifat suportif dan tatalaksana khusus berupa pemberian antibiotik sebagai pengobatan kausal. Tatalaksana demam tifoid juga bukan hanya tatalaksana yang ditujukan kepada penderita penyakit

tersebut, namun ditujukan kepada penderita karier salmonella typhi, pencegahan pada anak berupa pemberian imunisasi tifoid dan profilaksasi bagi traveller dari daerah non endemik ke daerah yang endemik demam tifoid (Ardiaria, 2019).

2.7.1 Tatalaksana umum

Tatalaksana umum (suportif) merupakan hal yang sangat penting dalam menangani demam tifoid selain tatalaksana utama berupa pemberian antibiotik. Pemberian rehidrasi oral ataupun parenteral, penggunaan antipiretik, pemberian nutrisi yang adekuat serta transtranfuseah bila ada indikasi, merupakan tatalaksana yang ikut memperbaiki kualitas hidup seorang anak penderita demam tifoid. Gejala demam tifoid pada anak lebih ringan dibanding orang dewasa, karena itu 90% pasien demam tifoid anak tanpa komplikasi, tidak perlu dirawat di rumah sakit dan dengan pengobatan oral serta istirahat baring di rumah sudah cukup untuk mengembalikan kondisi anak menjadi sehat dari penyakit tersebut (Ardiaria, 2019).

2.7.2 Tatalaksana Antibiotik

Pengobatan lini pertama demam tifoid yaitu kloramfenikol. Banyak penelitian membuktikan obat ini masih sensitif untuk *Salmonella typhi*. Kloramfenikol dapat menekan produksi sumsum tulang sehingga pemberian kloramfenikol memerlukan perhatian khusus pada kasus demam tifoid dengan leukopenia.

Salah satu kelemahan kloramfenikol adalah tingginya angka relaps dan karier. Namun pada anak hal tersebut jarang dilaporkan.

Ampisilin memberikan respon perbaikan klinis yang kurang apabila dibandingkan dengan kloramfenikol. Pemberian ini memberikan hasil yang setara dengan kloramfenikol walaupun penurunan demam lebih lama. Antibiotik ini banyak digunakan untuk pengobatan infeksi lain sehingga kemungkinan resisten menjadi lebih tinggi.

Kotrimoksazol, antibiotik ini banyak digunakan untuk pengobatan infeksi lain sehingga kemungkinan resisten menjadi lebih tinggi.

Pengobatan lini kedua untuk demam tifoid adalah seftriakson pada anak besar (>9 tahun) sering dijumpai demam tifoid berat yang menyerupai manifestasi pada orang dewasa. Pada keadaan ini, antibiotik sefalosporin generasi ketiga yang diberikan secara parenteral menjadi pilihan.

Sefiksim akhir-akhir ini, sefiksim oral sering digunakan sebagai alternative. Indikasi pemberian sefiksim adalah jika terdapat penurunan jumlah leukosit hingga <2000 μ l atau dijumpai resistensi terhadap *Salmonella typhi*.

Kuinolon, efikasi obat golongan ini terhadap demam tifoid cukup baik. Flurokuinolon memiliki angka kesembuhan mendekati 100% dalam kesembuhan klinis dan bakteriologis disamping kemudahan pemberian secara oral. Hanya saja, pemberian obat ini tidak dianjurkan untuk anak. Hal ini disebabkan adanya pengaruh buruk penggunaan kuinolon terhadap pertumbuhan kartilago.

Asitromisin, dari beberapa penelitian menunjukkan adanya penurunan demam pada hari ke-4. Antibiotik ini diberikan selama 5 – 7 hari.

Pemilihan obat antibiotik ini pertama pengobatan demam tifoid pada anak di negara berkembang didasarkan pada faktor efikasi, ketersediaan biaya. Berdasarkan ketiga faktor tersebut, kloramfenikol masih menjadi obat pilihan pertama pengobatan demam tifoid pada anak, terutama di negara berkembang. Hal ini berbeda dengan orang dewasa, dimana obat antibiotik ini pertamanya adalah pilihan terapi antibiotik untuk demam tifoid golongan flurokuinolon, seperti ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, atau gatifloksasin. Persoalan pengobatan demam tifoid saat ini adalah timbulnya resistensi terhadap beberapa obat antibiotik yang sering digunakan dalam pengobatan demam tifoid atau yang disebut dengan *Multi Drug Resistance* (MDR). *S.Typhi* yang resisten terhadap kloramfenikol, yang pertama kali timbul pada tahun 1970, kini berkembang menjadi resisten terhadap obat ampisilin, amoksisilin, trimetoprim-sulfametoksazol, dan bahkan resisten terhadap fluorokuinolon (Ardiaria, 2019).

2.7.3 Tatalaksana 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. Tatalaksana umum demam tifoid adalah istirahat, perawatan, diet dengan makanan tanpa serat dan mudah dicerna, terapi penunjang, serta pemberian antibiotik (Nuraini, 2015).

Tiamfenikol memiliki dosis dan keefektifan yang hampir sama dengan kloramfenikol, akan tetapi komplikasi hematologik seperti kemungkinan terjadinya anemia aplastik lebih rendah dibandingkan dengan kloramfenikol. Dosis tiamfenikol untuk orang dewasa adalah 500 mg tiap 8 jam, dan untuk anak-anak sekitar 30-50 mg/kg/hari yang dibagi menjadi 4 kali pemberian dalam sehari. Bentuk yang tersedia di masyarakat berupa kapsul 500 mg. Beberapa efek samping yang mungkin akan timbul pada pemberian kloramfenikol adalah mual, muntah, diare, depresi sumsum tulang yang bersifat reversibel, neuritis optis dan perifer, serta dapat menyebabkan Gray baby sindrom. Interaksi tiamfenikol dengan rifampisin dan fenobarbiton akan mempercepat metabolisme tiamfenikol. Dengan tiamfenikol pada demam tifoid dapat turun setelah 5-6 hari (Widjojo, Santoso, 2009).

Kotrimoksazol adalah kombinasi dua obat antibiotik, yaitu trimetoprim dan sulfametoksazol. Kombinasi obat ini juga dikenal sebagai TMP/SMX, dan beredar dimasyarakat dengan beberapa nama merek dagang misalnya Bactrim. Obat ini mempunyai ketersediaan biologik 100%. Waktu paruh plasmanya 11 jam. Dosis untuk pemberian per oral pada orang dewasa dan anak adalah trimetoprim 320 mg/hari, sulfametoksazol 1600 mg/hari. Pada anak umur 6 tahun trimetoprim 160 mg/hari, sulfametoksazol 800 mg/hari. Pada pemberian intravena paling baik diberikan secara infus singkat dalam pemberian 8-12 jam. Beberapa efek samping yang mungkin akan timbul adalah sakit, thrombophlebitis, mual, muntah, sakit perut, mencret, ulserasi esofagus, leukopenia, thrombopenia, anemia megaloblastik, peninggian

kreatinin serum, eksantema, urtikaria, gatal, demam, dan reaksi hipersensitifitas akibat kandungan Natriumdisulfid dalam cairan infus. Interaksi kotrimoksazol dengan antasida menurunkan resorpsi sulfonamid. Pada pemberian yang bersamaan dengan diuretika thiazid akan meningkatkan insiden trombopenia, terutama pada pasien usia tua (Widjojo, Santoso, 2009).

Ampisilin dan amoksisilin memiliki kemampuan untuk menurunkan demam lebih rendah dibandingkan dengan kloramfenikol. Obat ini mempunyai ketersediaan biologis : 60%. Waktu paruh plasmanya 1.5 jam (bayi baru lahir: 3-5 jam). Dosis untuk pemberian per oral dalam lambung yang kosong dibagi dalam pemberian setiap 6-8 jam sekitar ½ jam sebelum makan. Untuk orang dewasa 2-8 g/hari, sedangkan pada anak 100-200 mg/kg/hari. Pada pemberian secara intravena paling baik diberikan dengan infus singkat yang dibagi dalam pemberian 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, 500 mg; Kapsul 250 mg, 500 mg; Serbuk Inj. 250 mg/vial, 500 mg/vial, 1 g/vial, 2 g/vial; Sirup 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml; Tablet 250 mg, 500 mg. Beberapa efek samping yang mungkin muncul adalah sakit, trombophlebitis, 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: probenazid), diuretik, dan obat dengan asam lemah (Widjojo, Santoso, 2009).

Sefalosporin generasi ketiga (Sefuroksim, Moksalaktan, Sefotaksim, dan Seftizoksim) yang hingga saat ini masih terbukti efektif untuk demam tifoid adalah seftriakson. Antibiotik ini sebaiknya hanya digunakan untuk pengobatan infeksi berat atau yang tidak dapat diobati dengan antimikroba lain, sesuai dengan spektrum antibakterinya. Hal ini disebabkan karena selain harganya mahal juga memiliki potensi antibakteri yang tinggi. Dosis yang dianjurkan adalah antara 3-4 gram dalam dekstrosa 100 cc diberikan

selama ½ jam perinfus sekali sehari, diberikan selama 3 hingga 5 hari (Widjojo, Santoso, 2009).

2.8 Pencegahan

Strategi pencegahan yang dipakai adalah untuk selalu menyediakan makanan dan minuman yang tidak terkontaminasi, higiene perorangan terutama menyangkut kebersihan tangan dan lingkungan, sanitasi yang baik, dan tersedianya air bersih sehari-hari. Strategi pencegahan ini menjadi penting seiring dengan munculnya kasus resistensi. Selain strategi di atas, dikembangkan pula vaksinasi terutama untuk para pendatang dari negara maju ke daerah yang endemik demam tifoid (Ardiaria, 2019).

2.9 Kerangka Konsep

