

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Demam Tifoid**

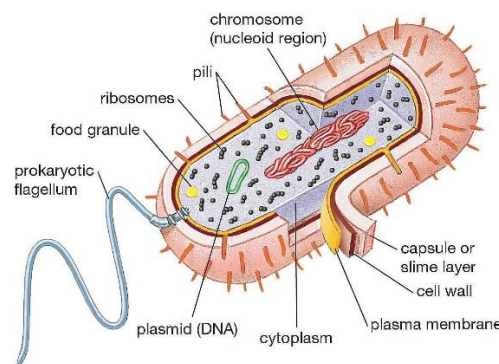
##### **2.1.1 Pengertian Demam Tifoid**

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* serotipe *Typhi*, yang dikenal sebagai *Salmonella Typhi*. Penyakit ini masih sering dijumpai di negara-negara berkembang, khususnya di wilayah beriklim tropis dan subtropis seperti Indonesia. Demam tifoid, atau yang juga dikenal dengan istilah *typhoid fever*, merupakan penyakit infeksi yang menyerang sistem pencernaan. Selama proses infeksi, bakteri mengalami replikasi di dalam sel fagosit mononuklear dan secara bertahap dilepaskan ke dalam aliran darah. Penyakit ini bersifat sangat menular dan berpotensi menginfeksi banyak individu. Istilah demam tifoid berasal dari bahasa Yunani *typhos*, yang berarti kabut, merujuk pada kondisi penurunan kesadaran yang dapat terjadi pada penderita, mulai dari gangguan ringan hingga berat (Kasiem, 2020).

Demam tifoid dapat menginfeksi saluran pencernaan dan berpotensi menimbulkan komplikasi serius, termasuk penurunan kesadaran hingga kematian apabila tidak segera mendapatkan penanganan yang tepat. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *Salmonella Typhi*, suatu basil Gram negatif yang bersifat motil melalui flagela, tidak membentuk spora, serta memiliki beberapa jenis antigen, yaitu antigen O (antigen

somatik pada dinding sel), antigen H (antigen flagela), antigen virulensi berupa polisakarida, dan protein membran luar (Musthofa, 2021).

Di Indonesia, demam tifoid tergolong sebagai penyakit endemik dengan angka kejadian yang tinggi, terutama dipengaruhi oleh kondisi sanitasi lingkungan yang kurang memadai. *Salmonella Typhi* merupakan parasit intraseluler fakultatif, yaitu mikroorganisme yang mampu bertahan hidup dan berkembang biak di dalam sel fagosit seperti makrofag, serta menimbulkan gejala gastrointestinal pada fase lanjut infeksi. Bakteri ini diketahui dapat bertahan hidup selama beberapa bulan hingga satu tahun apabila melekat pada media seperti tinja, mentega, susu, keju, maupun air beku (Cita, 2011). Namun, *S. Typhi* dapat dinaktivasi melalui pemanasan pada suhu 60°C selama 15–20 menit, serta melalui proses pasteurisasi, perebusan, dan klorinasi. Bakteri ini bersifat spesifik dan hanya menginfeksi manusia sebagai hospes alami (Melati, 2021).



Gambar 2.1 Bakteri *Salmonella Typhi* (Khafaji dkk., 2021)

### **2.1.2 Penularan Demam Tifoid**

*Salmonella Typhi* ditularkan melalui jalur fekal-oral, dengan mekanisme penularan yang dapat terjadi melalui konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi, kontak dengan tangan atau kuku yang tidak bersih, muntahan, vektor seperti lalat, serta paparan terhadap feses penderita. Feses dan muntahan dari individu yang terinfeksi mengandung *Salmonella Typhi* yang dapat menyebar ke individu lain, terutama jika kebersihan pribadi tidak terjaga. Bakteri ini mampu masuk ke dalam tubuh manusia sehat dan berkembang biak hingga mencapai jumlah infeksius. Makanan yang dibiarkan terbuka dalam suhu ruang, terutama dalam kondisi dingin, menjadi medium yang ideal bagi pertumbuhan bakteri (Prehamukti, 2018). Manusia merupakan satu-satunya reservoir alami *Salmonella Typhi*, dan penularan juga dapat terjadi melalui konsumsi buah dan sayuran mentah yang dipupuk dengan limbah manusia, serta produk susu yang telah terkontaminasi (Andreansyah, 2022).

### **2.1.3 Gejala dan Masa Inkubasi**

Masa inkubasi demam tifoid di dalam tubuh berkisar antara 10 hingga 14 hari. Manifestasi klinis penyakit ini sangat bervariasi, mulai dari bentuk ringan hingga berat, dapat tanpa gejala (asimtomatik), hingga menunjukkan gejala khas yang disertai komplikasi serius, bahkan dapat berujung pada kematian. Pada minggu pertama infeksi, gejala yang umum muncul meliputi demam, nyeri kepala, pusing, mialgia (nyeri otot), mual, muntah, diare, dan batuk. Kenaikan suhu tubuh biasanya terjadi secara bertahap dan lebih jelas terlihat pada sore hingga malam hari. Oleh karena itu,

saat dilakukan pemeriksaan fisik, umumnya ditemukan peningkatan suhu tubuh (Joko Widodo, 2009). Adapun menurut Pradana dkk. (2021), gambaran klinis pada penderita demam tifoid antara lain sebagai berikut:

1. Demam, Pola demam pada penderita demam tifoid umumnya bersifat intermiten, yaitu suhu tubuh cenderung lebih rendah atau normal pada pagi hari, dan meningkat pada sore hingga malam hari. Pada tahap awal infeksi, demam sering kali tidak khas atau samar, namun memasuki minggu kedua, suhu tubuh cenderung meningkat secara progresif dan persisten. Bila kondisi pasien membaik, demam biasanya akan menurun secara bertahap pada minggu ketiga. Namun demikian, pola demam ini tidak selalu konsisten dan dapat bersifat tidak teratur. Pada anak usia balita, demam tinggi berisiko menimbulkan kejang.
2. Gangguan Saluran Pencernaan, Pasien dengan demam tifoid kerap menunjukkan keluhan pada saluran pencernaan. Salah satu tanda yang umum ditemukan adalah bau mulut yang tidak sedap akibat demam berkepanjangan. Selain itu, bibir penderita tampak kering dan pecah-pecah, sedangkan lidah tampak kotor dengan lapisan selaput putih. Keluhan lain yang sering muncul meliputi nyeri perut, nyeri di daerah epigastrium (ulu hati), mual, serta muntah.
3. Gangguan Kesadaran, pada beberapa kasus, infeksi *Salmonella Typhi* dapat memengaruhi sistem saraf pusat dan menyebabkan gangguan kesadaran. Gangguan ini dapat berupa penurunan kesadaran ringan (aptis), hingga kondisi yang lebih berat seperti somnolen atau koma. Dalam beberapa kasus berat, dapat pula muncul gejala sindrom otak organik (*organic brain syndrome*).

#### 2.1.4 Patogenesis Demam Tifoid

Perjalanan infeksi *Salmonella Typhi* terjadi melalui beberapa tahapan, dimulai dari masuknya bakteri ke dalam tubuh melalui konsumsi makanan atau minuman yang telah terkontaminasi. Setelah itu, tubuh akan merespons dengan mengaktifkan mekanisme pertahanan imun. Tidak semua *S. Typhi* yang mencapai saluran cerna akan menyebabkan infeksi; untuk menimbulkan infeksi, bakteri harus mencapai usus halus terlebih dahulu. Setelah memasuki saluran pencernaan dan mencapai usus halus, *S. Typhi* menghadapi dua mekanisme pertahanan non-spesifik, yaitu motilitas usus dan flora normal usus, terutama bakteri anaerob. Motilitas usus, berupa gerakan peristaltik, berfungsi secara fisik untuk membersihkan bakteri dari lumen usus. Di usus halus, bakteri akan menembus mukosa melalui interaksi dengan sel epitel, khususnya dengan menghancurkan sel mikrofild (sel M), yang menyebabkan pengelupasan sel epitel. Bakteri kemudian melewati lapisan mukosa dan masuk ke lamina propria, di mana mereka membentuk koloni dan mulai bereplikasi. Selanjutnya, *S. Typhi* berkembang biak di dalam sel mononuklear dan menyebar ke dalam aliran darah. Di dalam fagosit mononuklear, bakteri akan menyebar ke jaringan limfoid, termasuk kelenjar limfoid intestinal, dan memasuki sirkulasi sistemik. Fase awal ini berlangsung sekitar 24–72 jam dan dikenal sebagai bakteremia primer, meskipun pada tahap ini gejala klinis biasanya belum muncul karena jumlah bakteri masih terbatas. Bakteri kemudian menginvasi sistem retikuloendotelial (RES) seperti hati, limpa, kelenjar getah bening mesenterika, dan jaringan limfoid intestinal. Di organ-organ ini, bakteri mengalami masa inkubasi selama 10–14 hari, di mana terjadi replikasi bakteri secara masif. Setelah

itu, bakteri dilepaskan kembali ke dalam sirkulasi darah, menyebabkan bakteremia sekunder. Manifestasi klinis demam tifoid umumnya mulai muncul saat fase bakteremia sekunder ini terjadi (Kasiem, 2020).

### **2.1.5 Diagnosa Demam Tifoid**

Penegakan diagnosis demam tifoid akan lebih mudah apabila pasien menunjukkan gejala spesifik, seperti demam yang berlangsung lebih dari satu minggu. Untuk memastikan diagnosis, diperlukan pemeriksaan penunjang yang mencakup analisis hematologi, serologi, kimia klinik, bakteriologi, dan pemeriksaan molekuler.

- a. Pemeriksaan hematologi, Pemeriksaan hematologi berperan penting dalam membantu menegakkan diagnosis demam tifoid, terutama melalui evaluasi terhadap jumlah dan morfologi eritrosit, leukosit, serta trombosit. Secara umum, pada pasien demam tifoid dapat ditemukan anemia, jumlah leukosit yang bervariasi (normal, menurun, atau meningkat) (Sulistia, 2016). Nilai hemoglobin yang berada di bawah ambang normal—yakni <13,5 g/dL pada pria dewasa dan <11,5 g/dL pada wanita dewasa—menunjukkan adanya anemia (Farodis & Purnadianti, 2020). Kondisi anemia ini disebabkan oleh aktivitas berbagai sitokin yang dilepaskan akibat invasi *Salmonella Typhi* ke organ-organ hemopoietik, seperti kelenjar limfa, tonsil, dan sumsum tulang, yang berakibat terganggunya proses hematopoiesis, baik pada tahap pematangan eritrosit maupun melalui peningkatan kerusakan eritrosit (Rusmana dkk., 2017). Selain itu, juga dapat ditemukan leukopenia, yang terjadi akibat efek toksin bakteri pada sumsum tulang

sehingga menghambat proses mielopoiesis, atau sebaliknya terjadi leukositosis sebagai respons terhadap infeksi sistemik (Khairunnisa dkk., 2020).

- b. Pemeriksaan Serologi, pemeriksaan widal merupakan pemeriksaan dengan menentukan titer aglutinasi yang terdapat pada serum penderita terhadap antigen O dan H pada minggu pertama. Antigen yang digunakan ialah suspensi *Salmonella typhi* yang sudah dimatikan dan diolah oleh laboratorium (Lubis, 2018), Reaksi widal tunggal dengan titer antibody O 1/160 atau titer antibody H 1/320 untuk menunjang diagnosis demam tifoid, Pemeriksaan widal memiliki spesifisitas dan sensitivitas hanya berkisar 60-80% (Rosidah, 2020).

#### **2.1.6 Faktor Resiko Terjadinya Demam Tifoid**

Beberapa faktor yang memiliki hubungan erat dengan kejadian demam tifoid antara lain adalah kebiasaan mengonsumsi makanan dari luar rumah, tidak mencuci tangan sebelum makan, serta kurangnya kebersihan diri, termasuk tidak mencuci tangan setelah buang air besar. Selain itu, kebiasaan tidak mencuci bahan makanan mentah secara higienis sebelum dimasak juga menjadi faktor risiko penting. Dari aspek sanitasi lingkungan, kondisi yang turut berperan meliputi keterbatasan akses terhadap air bersih, tidak tersedianya rumah yang memenuhi standar kesehatan, serta penggunaan fasilitas sanitasi yang tidak layak. Kebiasaan jajan di luar rumah yang telah menjadi bagian dari gaya hidup sebagian masyarakat meningkatkan risiko paparan terhadap *Salmonella Typhi*, terutama apabila makanan yang dikonsumsi tidak diolah atau disimpan dengan baik. Bakteri ini dapat masuk ke saluran pencernaan melalui jalur oral dan menyebabkan infeksi sistemik (Novia dkk., 2021).

### 2.1.7 Cara Pencegahan Demam Tifoid

Secara umum, untuk mengurangi risiko kontaminasi *Salmonella Typhi*, setiap individu perlu memperhatikan kualitas makanan dan minuman yang dikonsumsi. *Salmonella Typhi* yang terdapat dalam air dapat diinaktivasi melalui pemanasan hingga suhu 57°C selama beberapa menit, atau melalui proses desinfeksi seperti iodinasi maupun klorinasi. Demikian pula, pemanasan makanan secara merata hingga suhu 57°C selama beberapa menit terbukti efektif dalam membunuh bakteri tersebut (Soedarmo, 2008). Selain itu, upaya pencegahan juga dapat dilakukan melalui imunisasi, yaitu dengan pemberian vaksin monovalen yang mengandung antigen dari *Salmonella Typhi* (Soedarto, 2009). Di Indonesia, upaya pengendalian penyakit demam tifoid belum berjalan secara optimal, terutama akibat keterbatasan anggaran di sejumlah kabupaten dan kota. Meskipun demikian, penerapan langkah-langkah pencegahan tetap menjadi kunci utama dalam meminimalkan penyebaran penyakit ini. Beberapa strategi pencegahan yang dapat dilakukan antara lain:

1. Meningkatkan kebersihan pribadi (*self-hygiene*), khususnya dengan membiasakan mencuci tangan menggunakan sabun dan air bersih sebelum makan maupun setelah buang air besar.
2. Mengurangi kebiasaan mengonsumsi makanan di luar rumah, terutama pada tempat yang tidak memenuhi standar sanitasi dan higiene yang memadai, guna menurunkan risiko paparan *Salmonella Typhi*.
3. Dinas Kesehatan diharapkan secara aktif melakukan edukasi dan penyuluhan kepada masyarakat mengenai pentingnya sanitasi makanan, kebersihan penjamah



makanan, serta sanitasi peralatan makan, khususnya di kalangan pedagang kaki lima dan tempat makan informal, sebagai upaya untuk mencegah kontaminasi pangan yang dapat menjadi sumber penularan demam tifoid.

4. Mendorong pelaksanaan vaksinasi tifoid sejak usia dini sebagai langkah pencegahan jangka panjang terhadap infeksi *Salmonella Typhi*.

### **2.1.8 Komplikasi Demam Tifoid**

Sekitar 10–15% pasien dengan demam tifoid berisiko mengalami komplikasi, terutama pada kasus yang berlangsung lebih dari dua minggu, seiring dengan penyebaran bakteri yang terjadi secara hematogen (Nurfadly dkk., 2021). Beberapa komplikasi yang dapat timbul antara lain:

- a. Perdarahan intestinal, komplikasi ini terjadi akibat infeksi yang meluas hingga mengenai pembuluh darah pada dinding usus, yang ditandai dengan terbentuknya ulkus berbentuk lonjong memanjang. Selain itu, gangguan pada proses koagulasi juga dapat menjadi faktor penyebab terjadinya perdarahan. Kejadian perdarahan usus pada pasien demam tifoid cukup tinggi, dilaporkan berkisar antara 10–32%, bahkan dapat mencapai 80% dalam kasus tertentu.
- b. Perforasi usus, dapat terjadi apabila perdarahan intestinal tidak tertangani secara adekuat, sehingga ulkus menembus seluruh lapisan dinding usus. Kondisi ini umumnya ditandai dengan nyeri perut hebat, terutama di kuadran kanan bawah, serta gejala sistemik seperti takikardia, hipotensi, hingga syok. Diagnosis dapat dibantu dengan pemeriksaan foto polos abdomen. Komplikasi ini lebih sering terjadi pada pasien dengan sistem imunitas yang lemah, dan tercatat sekitar 50%

kasus mengalami perforasi (Lubis, 2018).

- c. Hepatitis, komplikasi hepatitis pada demam tifoid disebabkan oleh peningkatan kadar enzim transaminase, yang tidak selalu sebanding dengan peningkatan kadar bilirubin serum. Kondisi ini menunjukkan adanya keterlibatan hati dalam proses infeksi sistemik.
- d. Pneumonia, dapat terjadi apabila *Salmonella Typhi* menetap dan menyebabkan infeksi di jaringan paru. Diagnosis ditegakkan melalui gejala klinis yang khas serta pemeriksaan penunjang berupa foto toraks (Maksura, 2021).

### **2.1.9 Pengobatan**

Menurut Kemenkes terapi pengobatan pada demam tifoid dibagi menjadi 3 yaitu :

#### **1. Terapi Suportif (Terapi Tirah Baring)**

Pasien demam tifoid yang menjalani perawatan dianjurkan untuk menjalani tirah baring total guna mencegah timbulnya komplikasi serius, seperti perdarahan dan perforasi usus. Pada kasus dengan manifestasi klinis berat, istirahat total menjadi hal yang sangat penting. Apabila pasien mengalami penurunan kesadaran, posisi tubuh harus rutin diubah dalam interval waktu tertentu untuk mencegah terjadinya komplikasi lain, seperti dekubitus. Setelah kondisi klinis pasien menunjukkan perbaikan, mobilisasi dapat dilakukan secara bertahap sesuai dengan kemampuan dan toleransi tubuh pasien.

#### **2. Terapi Simptomatik**

Terapi simptomatik dapat diberikan sebagai bagian dari penatalaksanaan suportif, dengan tujuan untuk memperbaiki kondisi klinis pasien. Pemberian vitamin dapat membantu meningkatkan daya tahan tubuh, sementara antipiretik direkomendasikan khususnya pada anak-anak untuk mengendalikan demam. Selain itu, antiemetik dapat diberikan apabila pasien mengalami muntah yang berat guna mencegah dehidrasi dan gangguan keseimbangan elektrolit.

### 3. Terapi Definitif (Antibiotik)

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella Typhi*, sehingga penatalaksanaan utamanya adalah dengan pemberian terapi antimikroba yang sesuai. Terapi definitif demam tifoid melibatkan penggunaan antibiotik yang efektif terhadap bakteri penyebab. Pengobatan awal umumnya dimulai dengan pemberian antimikroba lini pertama, yaitu kloramfenikol, amoksisilin, dan trimetoprim-sulfametoksazol. Apabila respons terhadap salah satu agen lini pertama tidak memadai, maka dapat dilakukan substitusi dengan agen lain dalam kelompok yang sama, atau dilanjutkan dengan penggunaan antimikroba lini kedua. Antibiotik yang termasuk dalam lini kedua antara lain seftriakson, sefiksim, dan golongan kuinolon

Menurut Masriadi (2017) pengobatan pada penderita demam tifoid dapat dilakukan dengan :

1. Terapi antibiotik, dapat diberikan dengan menggunakan siprofloksasin secara oral maupun intravena selama 10–14 hari pada pasien dewasa, sedangkan pada anak-

anak, pilihan yang direkomendasikan adalah sefalosporin generasi ketiga, seperti seftriakson.

2. Kloramfenikol dapat digunakan sebagai alternatif yang lebih ekonomis, terutama di wilayah yang masih menunjukkan sensitivitas bakteri terhadap antibiotik tersebut.
3. Pemberian deksametason intravena sebagai terapi tambahan terbukti dapat menurunkan angka mortalitas, khususnya pada pasien dengan kondisi klinis berat dan toksik.
4. Sekitar 75% dari kasus karier kronik dapat disembuhkan melalui pemberian antibiotik berupa siprofloksasin atau norfloksasin dalam regimen selama 28 hari.
5. Kolesistektomi hanya dianjurkan apabila terdapat gejala klinis yang mengarah pada gangguan kandung empedu yang memperberat kondisi pasien.
6. Tindakan pembedahan menjadi penting dilakukan pada kasus perforasi usus, sedangkan untuk komplikasi berupa perdarahan gastrointestinal, penanganan konservatif masih dapat diterapkan secara efektif.

## **2.2 Leukosit**

### **2.2.1 Definisi**

Leukosit adalah sel darah putih yang memiliki inti (nukleus), bening, tidak berwarna, bentuk tidak tetap (amoeboid), dan ukurannya lebih besar dari eritrosit. Leukosit diproduksi dalam jaringan *hematopoietik*, terutama di sumsum tulang, kelenjar limfa, dan sistem limfatik. Pada orang dewasa, jumlah leukosit normal berada

dalam kisaran 4.000–10.000 sel/mm<sup>3</sup> (Ramadhayanti, 2020). Berdasarkan keberadaan granula dalam sitoplasma, leukosit diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama, yaitu granulosit, yang terdiri dari neutrofil, eosinofil, dan basofil, serta agranulosit, yang terdiri atas limfosit dan monosit. Neutrofil dan limfosit merupakan komponen dominan dalam total leukosit, dengan persentase masing-masing berkisar antara 45–74% dan 16–45%. Sementara itu, monosit mencakup 4–10%, eosinofil 0–7%, dan basofil 0–2% dari total populasi leukosit (Rosita et al., 2019). Leukosit, atau dikenal juga sebagai sel darah putih, merupakan elemen penting dalam sistem pertahanan imun tubuh. Perannya meliputi pengenalan dan eliminasi antigen (zat asing penyebab penyakit) melalui dua mekanisme utama, yaitu fagositosis dan aktivasi respon imun adaptif. Leukosit memiliki kemampuan untuk melawan antigen spesifik seperti virus HIV, *Mycobacterium tuberculosis* (penyebab TBC), dan sel-sel kanker. Selain itu, leukosit juga berfungsi dalam menghancurkan serta membersihkan sel-sel tubuh yang telah mengalami kerusakan atau kematian (Selawati, 2016).

### **2.2.2 Jenis dan Karakteristik**

Leukosit secara umum diklasifikasikan menjadi dua kelompok berdasarkan keberadaan granula di dalam sitoplasmanya, yaitu granulosit dan agranulosit. Granulosit, yang mencakup neutrofil, eosinofil, dan basofil, umumnya memiliki umur yang relatif pendek, namun berperan penting dalam respons antimikroba dan proses inflamasi. Masa hidup granulosit di dalam sirkulasi darah berkisar antara 4–8 jam, dan dapat bertahan selama 4–5 hari ketika telah bermigrasi ke jaringan. Hal ini disebabkan

oleh kemampuan granulosit untuk segera berpindah ke lokasi infeksi guna menjalankan fungsinya, dibandingkan dengan agranulosit. Sementara itu, agranulosit, seperti limfosit dan monosit, tidak memiliki granula sitoplasmik, namun memiliki inti sel (nukleus) yang jelas dan berperan dalam imunitas adaptif maupun fagositik (Rosita dkk., 2019). Masing-masing dari kelima jenis leukosit memiliki karakteristik morfologis dan fungsi imunologis yang berbeda sesuai dengan peran spesifiknya dalam sistem imun.

#### a. Eosinofil

Eosinofil merupakan jenis granulosit yang memiliki granula sitoplasmik berukuran besar dan relatif seragam. Granula ini akan tampak berwarna merah-oranye saat diwarnai dengan eosin, yaitu pewarna asam, sehingga eosinofil mudah dikenali melalui pewarnaan hematologi sebagai sel yang berwarna kemerahan. Inti sel eosinofil umumnya terdiri dari dua hingga tiga lobus. Eosinofil berperan penting dalam respons imun terhadap infeksi parasit, khususnya helminthiasis, serta dalam reaksi alergi. Aktivasi dan proliferasi eosinofil dimediasi oleh *eosinophil colony-stimulating factors*, terutama *interleukin-5* (IL-5), yang mengatur diferensiasi dan aktivitas sel ini dalam proses inflamasi dan pertahanan tubuh (Rosita dkk., 2019).

#### b. Basofil

Basofil merupakan salah satu jenis granulosit yang memiliki granula berukuran bervariasi, berbentuk bulat, dan berwarna gelap. Granula tersebut sering kali menutupi inti sel saat diamati di bawah mikroskop. Basofil mengandung senyawa-senyawa spesifik yang memungkinkan sel ini mensintesis protein granula

sebagai respons terhadap sinyal aktivasi dari sistem imun. Selain itu, basofil juga berperan dalam regulasi respon imun, khususnya melalui interaksinya dengan sel-sel kekebalan lainnya. Peran utama basofil banyak dikaitkan dengan mekanisme alergi, di mana sel ini bertindak sebagai sel efektor yang melepaskan mediator inflamasi, seperti histamin dan leukotrien, dalam proses hipersensitivitas tipe I (Rosita et al. 2019). Basofil terdapat pada proses inflamasi, leukimia, dan fase penyembuhan infeksi (Melati, 2021).

#### c. Neutrofil

Neutrofil merupakan jenis granulosit dengan granula halus yang tersebar merata dalam sitoplasma dan tampak berwarna ungu pucat (lilac) saat dilakukan pewarnaan. Inti sel neutrofil bersifat multilobular, terdiri dari dua hingga lima lobus. Neutrofil berfungsi sebagai garis pertahanan pertama tubuh terhadap infeksi akut, terutama melalui mekanisme fagositosis dan pelepasan mediator inflamasi. Terdapat dua bentuk neutrofil, yaitu neutrofil segmen, yang merupakan bentuk matang (matur), dan neutrofil stab, yang merupakan bentuk imatur. Pada kondisi infeksi akut, jumlah neutrofil stab dapat meningkat secara signifikan sebagai respons terhadap kebutuhan cepat tubuh akan sel fagosit, suatu fenomena yang dikenal dengan istilah pergeseran ke kiri (Rosita dkk., 2019).

#### d. Limfosit

Limfosit merupakan salah satu jenis sel darah putih yang memiliki peran sentral dalam sistem imun adaptif manusia. Sel ini berfungsi untuk melindungi tubuh dari berbagai agen infeksi, termasuk virus, bakteri, serta patogen lainnya. Limfosit

diproduksi di sumsum tulang, kemudian mengalami proses diferensiasi dan pematangan lebih lanjut di organ-organ limfoid, seperti kelenjar getah bening, limpa, dan kelenjar timus. Melalui mekanisme imunologis yang spesifik, limfosit berkontribusi dalam pengenalan dan eliminasi antigen asing yang masuk ke dalam tubuh.

#### e. Monosit

Monosit merupakan jenis leukosit berukuran relatif besar, dengan diameter sekitar 18  $\mu\text{m}$ . Inti sel monosit berbentuk padat dan melengkung, menyerupai bentuk kacang. Monosit memiliki dua fungsi utama dalam sistem imun, yaitu sebagai fagosit untuk mendegradasi mikroorganisme seperti bakteri dan jamur, serta sebagai mediator dalam respons imun tubuh. Peningkatan jumlah monosit (*monositosis*) umumnya ditemukan pada kondisi infeksi yang disebabkan oleh jamur, bakteri, maupun virus. Sebaliknya, penurunan jumlah monosit (*monositopenia*) dapat terjadi pada kondisi patologis tertentu seperti leukemia limfositik dan anemia aplastik, di mana terjadi gangguan pada produksi sel darah di sumsum tulang (Saputri, 2018).

### 2.2.3 Fungsi Leukosit

Menurut Oktafiani (2019), sel darah putih atau leukosit memiliki beberapa fungsi penting dalam tubuh, di antaranya:

1. Fungsi defensif yaitu mempertahankan tubuh dari ancaman benda asing, termasuk mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, dan parasit. Leukosit bekerja melalui mekanisme fagositosis dan aktivasi sistem imun untuk mengeliminasi agen penyebab infeksi.



2. Fungsi reparatif yaitu berperan dalam mencegah dan memperbaiki kerusakan jaringan, khususnya kerusakan vaskular. Dalam hal ini, basofil memegang peranan penting melalui produksi heparin, suatu antikoagulan alami yang berfungsi untuk mencegah pembentukan trombus pada pembuluh darah, sehingga aliran darah tetap terjaga dan proses perbaikan jaringan dapat berlangsung optimal.

#### **2.2.4 Struktur Sel Leukosit**

Leukosit atau sel darah putih terbagi ke dalam dua kategori utama, yaitu granulosit dan agranulosit. Granulosit merupakan kelompok leukosit yang memiliki granula di dalam sitoplasmanya. Granula ini menunjukkan perbedaan dalam afinitas terhadap zat pewarna tertentu, yang membedakan masing-masing jenis granulosit. Sebagai contoh, eosinofil memiliki granula yang berwarna merah terang, basofil menunjukkan granula berwarna biru tua, sementara neutrofil memiliki granula dengan warna ungu pucat. Sementara itu, agranulosit merupakan jenis leukosit yang tidak memiliki granula sitoplasmik dan umumnya memiliki inti sel yang tidak berlobus atau hanya satu lobus. Sel-sel yang termasuk dalam kelompok agranulosit adalah limfosit dan monosit, yang masing-masing memiliki peran penting dalam imunitas adaptif dan fagositosis.

#### **2.2.5 Kelainan Pada Leukosit**

1. Leukositosis merupakan kondisi peningkatan jumlah leukosit di atas nilai normal. Keadaan ini umumnya disebabkan oleh infeksi, penggunaan obat-obatan tertentu

seperti kortikosteroid (misalnya prednison), atau kondisi patologis seperti leukemia.

2. Neutropenia autoimun terjadi ketika sistem imun tubuh menghasilkan antibodi yang secara spesifik menyerang dan menghancurkan neutrofil, sehingga jumlah neutrofil dalam sirkulasi darah menurun secara signifikan.
3. Neutropenia kongenital berat merupakan kelainan yang disebabkan oleh mutasi genetik, ditandai dengan rendahnya jumlah neutrofil secara kronis sejak lahir. Penderita dengan kondisi ini umumnya mengalami infeksi bakteri yang berulang akibat sistem imun yang terganggu.
4. Neutropenia siklik juga disebabkan oleh mutasi genetik, namun berbeda dari bentuk kongenital berat karena penurunan jumlah neutrofil terjadi secara periodik, biasanya dalam siklus sekitar 21 hari. Pada masa neutropenia, penderita lebih rentan terhadap infeksi.

#### **2.2.6 Gambaran Leukosit dengan Demam Tifoid**

Sel leukosit memainkan peran krusial dalam sistem imun tubuh sebagai garis pertahanan terhadap agen infeksi. Kadar leukosit yang melebihi batas normal (*leukositosis*) dapat mengindikasikan adanya gangguan pada sistem kekebalan, infeksi akut, atau kelainan pada sumsum tulang yang menyebabkan produksi leukosit menjadi tidak terkontrol. Sebaliknya, kadar leukosit yang berada di bawah normal (kurang dari 3.500 sel/mm<sup>3</sup>) dikenal sebagai *leukopenia*, dan dapat disebabkan oleh berbagai kondisi, seperti gangguan autoimun, infeksi virus, keganasan (seperti leukemia), serta efek samping dari penggunaan obat-obatan tertentu yang bersifat

toksik terhadap sel leukosit (Setiyawan D, 2018).

Demam tifoid umumnya diawali tanpa gejala khas (asimtomatik) dan memiliki masa inkubasi sekitar 7–14 hari. Selama periode ini, *Salmonella typhi* menginfeksi makrofag dan menyebar ke seluruh sistem retikuloendotelial. Pada minggu pertama, gejala utama yang muncul adalah peningkatan suhu tubuh secara progresif yang disertai dengan bakteremia. Peningkatan suhu tubuh ini terjadi sebagai respons terhadap pirogen yang menstimulasi pusat pengaturan suhu di hipotalamus. Pirogen tersebut berasal dari bakteri *Salmonella typhi*, yang kemudian difagositosis oleh makrofag. Hasil fagositosis akan merangsang makrofag untuk melepaskan *interleukin-1* (IL-1), suatu pirogen endogen, yang kemudian memicu reaksi demam ketika mencapai hipotalamus. Memasuki minggu kedua, pasien mulai menunjukkan manifestasi khas seperti munculnya *rose spots* (bintik kemerahan pada kulit), nyeri abdomen, dan pembesaran limpa (*splenomegali*). Pada minggu ketiga, risiko komplikasi meningkat, terutama yang berkaitan dengan inflamasi usus yang berat dan nekrosis jaringan, yang dapat berujung pada perdarahan gastrointestinal maupun perforasi usus. Perubahan hematologis yang sering dijumpai pada penderita demam tifoid meliputi anemia, leukopenia, dan trombositopenia (Oktafiani, 2019). Leukosit diproduksi di sumsum tulang dan berperan penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi. Apabila bakteri *Salmonella typhi* mencapai sumsum tulang, proses pembentukan leukosit dapat terganggu. Gangguan ini juga dapat diperburuk oleh efek endotoksin bakteri, yang menghambat aktivitas hematopoietik dan menurunkan jumlah sel darah putih secara signifikan.

## **2.3 Hemoglobin (Hb)**

### **2.3.1 Pengertian Hemoglobin (Hb)**

Hemoglobin merupakan suatu protein kompleks yang mengandung unsur besi (Fe) dan terdapat dalam sel darah merah (eritrosit). Fungsi utama hemoglobin adalah untuk mengangkut oksigen ( $O_2$ ) dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh, serta membawa karbon dioksida ( $CO_2$ ) dari jaringan tubuh kembali ke paru-paru untuk dikeluarkan (Cibro, 2018). Hemoglobin merupakan protein globular yang memberi warna merah pada darah karena kandungan zat besinya. Secara struktural, hemoglobin tersusun atas dua komponen utama, yaitu heme dan globin. Heme terdiri dari cincin porfirin yang mengikat satu atom besi (Fe), sedangkan globin terdiri dari empat rantai polipeptida, yakni dua rantai alfa dan dua rantai beta. Rantai polipeptida alfa terdiri atas 141 asam amino, sementara rantai beta terdiri dari 146 asam amino (Andika & Puspitasari, 2019). Kadar hemoglobin normal bervariasi berdasarkan jenis kelamin. Pada pria dewasa, kadar normal berkisar antara 13,5–17 g/dL, sedangkan pada wanita dewasa berkisar antara 12–15 g/dL (Nugraha, 2017). Individu dengan kadar hemoglobin di bawah nilai normal disebut mengalami anemia, suatu kondisi yang ditandai dengan gejala klinis seperti kelelahan, kelemahan, sakit kepala, detak jantung cepat dan tidak teratur, serta sensasi berdenging pada telinga (Saraswati, 2021). Setiap gugus heme dalam molekul hemoglobin memiliki kemampuan untuk berikatan dengan satu molekul oksigen ( $O_2$ ), membentuk senyawa yang disebut oksihemoglobin ( $HbO_2$ ). Dalam keadaan jenuh, satu gram hemoglobin mampu mengikat sekitar 1,34 mL oksigen. Selain bentuk aktifnya, hemoglobin juga memiliki beberapa bentuk turunan,

antara lain methemoglobin (MetHb), sulfhemoglobin (SulfHb), dan karboksilhemoglobin (HbCO) (Nugraha, 2017).

Methemoglobin merupakan bentuk hemoglobin yang mengalami oksidasi dari keadaan besi ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ ) menjadi ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ), tanpa perubahan struktur pada rantai polipeptidanya. Bentuk ini tidak mampu mengikat oksigen secara efektif. Sulfhemoglobin adalah turunan hemoglobin yang terbentuk akibat oksidasi hemoglobin dengan penambahan unsur sulfur pada cincin heme. Senyawa ini membentuk pigmen berwarna hijau (hemokrom hijau) yang memberikan warna ungu muda hingga ungu pada darah. Sulfhemoglobin berikatan dengan karbon monoksida dan membentuk karboksi-sulfhemoglobin. Sementara itu, karboksilhemoglobin (HbCO) terbentuk ketika hemoglobin berikatan secara kuat dengan karbon monoksida (CO) bebas dalam tubuh. Ikatan antara CO dan hemoglobin memiliki afinitas yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan oksigen, sehingga dapat menghambat transportasi oksigen dan menyebabkan hipoksia jaringan.

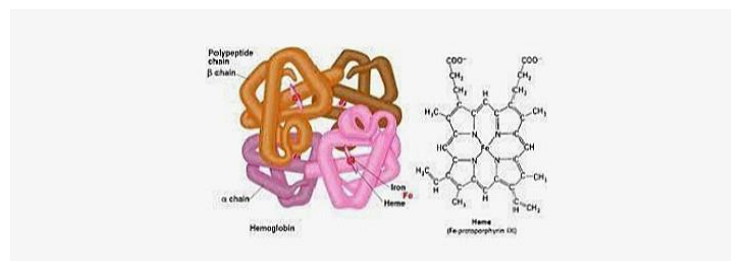
### **2.3.2 Fungsi Hemoglobin**

Hemoglobin merupakan komponen utama dalam sel darah merah yang berperan penting dalam proses transportasi gas respirasi. Fungsinya tidak hanya terbatas pada pengangkutan oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh, tetapi juga mencakup pengangkutan karbon dioksida dari jaringan ke paru-paru untuk selanjutnya dikeluarkan dari tubuh (Irmawati & Rosdiana, 2020). Secara umum, hemoglobin memiliki beberapa fungsi utama sebagai berikut:

- a. Mengikat oksigen, Oksigen merupakan unsur vital yang dibutuhkan dalam berbagai proses metabolisme seluler di seluruh organ tubuh. Hemoglobin mengikat oksigen di paru-paru dan mendistribusikannya ke jaringan. Penurunan kadar hemoglobin akan menyebabkan penurunan suplai oksigen ke organ-organ penting seperti otak dan jantung, yang dapat mengganggu fungsi fisiologisnya (Rahma, 2017).
- b. Mengangkut karbon dioksida dan ion hidrogen: Selain oksigen, hemoglobin juga berperan dalam mengikat dan mengangkut karbon dioksida serta ion hidrogen hasil metabolisme seluler. Senyawa-senyawa ini kemudian dibawa ke paru-paru untuk dikeluarkan dari tubuh, menjaga keseimbangan pH darah dan mencegah akumulasi zat sisa metabolik (Andriyani, 2020).
- c. Pertahanan Tubuh melalui sirkulasi darah yang dipompa secara terus-menerus oleh jantung, hemoglobin turut mendukung sistem imun tubuh dalam melawan invasi mikroorganisme patogen seperti virus dan bakteri, serta zat asing lain termasuk bahan kimia berbahaya (Rahma, 2017).
- d. Menyuplai Nutrisi, selain perannya dalam transportasi gas, darah yang mengandung hemoglobin juga berperan dalam mengedarkan berbagai zat gizi ke jaringan tubuh serta mengangkut hasil metabolisme untuk diekskresikan, sehingga mendukung fungsi fisiologis organ secara keseluruhan (Andriyani, 2020).

### 2.3.3 Struktur Hemoglobin

Molekul hemoglobin merupakan struktur kompleks yang terdiri dari dua komponen utama, yaitu globin (apoprotein) dan empat gugus heme, yaitu molekul organik yang mengandung satu atom besi (Fe) di pusatnya. Hemoglobin disusun oleh empat rantai polipeptida (globin chains) yang saling berikatan, membentuk struktur tetramerik. Pada individu dewasa, bentuk normal hemoglobin dikenal sebagai Hemoglobin A (HbA), yang tersusun atas dua rantai alfa ( $\alpha$ ) dan dua rantai beta ( $\beta$ ). Sementara itu, pada janin (baik intrauterin maupun neonatus), hemoglobin yang dominan adalah Hemoglobin F (HbF), yang terdiri dari dua rantai alfa ( $\alpha$ ) dan dua rantai gamma ( $\gamma$ ). Pergantian rantai gamma menjadi beta terjadi secara bertahap setelah kelahiran sebagai bagian dari proses maturasi fisiologis (Barelli et al., 2018). Secara struktural, hemoglobin dewasa berbentuk tetramer, yaitu terdiri dari empat subunit protein yang berikatan secara nonkovalen. Masing-masing subunit memiliki struktur yang mirip dan massa molekul sekitar 16.000 Dalton, sehingga total berat molekul hemoglobin mencapai sekitar 64.000 Dalton (Barelli et al., 2018). Setiap subunit memiliki satu gugus heme yang memungkinkan hemoglobin mengikat hingga empat molekul oksigen secara reversibel.



Gambar 2.2 Struktur Hemoglobin (Hasanan, 2018)

### **2.3.4 Pembentukan Hemoglobin**

Proses pembentukan hemoglobin berlangsung di dalam sumsum tulang pada semua tahap kehidupan dewasa. Sel darah merah yang diproduksi di sumsum tulang dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dalam bentuk retikulosit, yaitu tahap akhir dari eritrosit yang belum sepenuhnya matang. Retikulosit masih mengandung sisa-sisa retikulum endoplasma berupa jaringan serat retikular, dan selama masa pematangan dalam 24–48 jam, proses sintesis hemoglobin masih berlangsung dalam jumlah kecil. Seiring bertambahnya usia, eritrosit mengalami perubahan struktur menjadi lebih kaku dan rapuh, sehingga pada akhirnya akan mengalami hemolisis. Proses penghancuran sel darah merah tua (eritrosit senesens) terjadi terutama di limpa, hati, dan jaringan monosit-makrofag aktif di sumsum tulang (AME). Hemoglobin dari eritrosit yang mengalami lisis akan difagositosis dan dipecah menjadi komponen penyusunnya, yaitu globin dan heme. Komponen globin kemudian dipecah lebih lanjut menjadi asam amino yang dapat digunakan kembali oleh tubuh, sementara heme akan melepaskan ion besi (Fe). Besi yang dilepaskan ini akan diangkut oleh protein transferrin dalam plasma menuju sumsum tulang untuk digunakan kembali dalam proses eritropoiesis, yaitu produksi sel darah merah yang baru (Rahmawati, 2022).

### **2.3.5 Faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan Hemoglobin (Hb)**

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kadar hemoglobin (Hb) dalam tubuh manusia. Faktor-faktor ini berkaitan dengan asupan nutrisi, kondisi fisiologis, status kesehatan, serta jenis kelamin, antara lain :



- a. Konsumsi zat besi : zat besi merupakan komponen utama dalam sintesis hemoglobin. Kekurangan zat besi akan secara langsung memengaruhi produksi hemoglobin. Selain zat besi, nutrisi lain seperti protein, asam folat, vitamin B<sub>12</sub>, dan vitamin C juga berperan penting dalam proses pembentukan hemoglobin (Widyantari, 2021).
- b. Jenis kelamin : secara fisiologis, laki-laki umumnya memiliki kadar hemoglobin yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal ini disebabkan oleh tingkat metabolisme yang cenderung lebih tinggi pada pria serta tidak adanya kehilangan darah rutin seperti yang terjadi pada wanita akibat siklus menstruasi (Andriyani, 2020).
- c. Status gizi : kekurangan asupan zat gizi makro seperti protein dan energi, serta zat gizi mikro seperti zat besi, yodium, dan vitamin A, dapat menurunkan produksi hemoglobin. Zat besi sendiri merupakan elemen kunci dalam struktur hemoglobin, sehingga kekurangannya akan berdampak langsung terhadap kadar Hb (Andriyani, 2020).
- d. Riwayat penyakit : penyakit kronis seperti HIV/AIDS, kanker, gangguan hati (liver), dan inflamasi kronik dapat menghambat proses eritropoiesis, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan produksi sel darah merah dan kadar hemoglobin (Widyantari, 2021).

### **2.3.6 Gambaran Hemoglobin (Hb) dengan Demam Tifoid**

Pada penderita demam tifoid, selain jumlah leukosit yang abnormal, anemia normokromik normositer terlihat beberapa minggu setelah infeksi tifoid. Kondisi ini dapat disebabkan oleh efek sitokin dan mediator inflamasi yang menyebabkan supresi sumsum tulang belakang. Selain itu, kondisi ini juga dapat dikaitkan dengan

perdarahan dan perforasi usus (Levani & Prasty, 2020). Anemia terjadi karena efek toksik supresi atau perdarahan usus. Perlu diperhatikan bahwa setelah 3-4 minggu, hemoglobin menurun karena terjadi perdarahan hebat dalam abdomen. Demam tifoid dapat menyebabkan anemia ringan sampai sedang (Handayani & Mutiasari, 2017).

## **2.4 Hematology Analyzer**

Hematology analyzer merupakan salah satu instrumen laboratorium klinik yang berfungsi untuk melakukan analisis kuantitatif terhadap berbagai komponen seluler darah. Alat ini digunakan untuk mengukur dan menghitung jumlah sel darah, seperti eritrosit, leukosit, trombosit, serta parameter pendukung lainnya seperti kadar hemoglobin dan hematokrit, sehingga sangat berguna dalam membantu menegaskan diagnosis berbagai kondisi patologis (Mandiri, 2022).

Berkat kemampuannya dalam melakukan berbagai jenis pemeriksaan darah secara simultan dan efisien, hematology analyzer menjadi perangkat esensial yang wajib tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan seperti klinik, laboratorium, dan rumah sakit. Alat ini sangat relevan dalam pemeriksaan darah lengkap (complete blood count/ CBC) terutama bagi pasien yang memiliki riwayat gangguan hematologi atau sedang menjalani evaluasi medis terkait penyakit darah. Secara prinsip, kerja hematology analyzer dimulai dengan pengambilan sampel darah yang kemudian dicampur dengan reagen khusus, yang berfungsi untuk melisis sel darah merah dalam proses hemolisis (Mandiri, 2022)