

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam tifoid

1. Patogenesis Demam Tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Bakteri ini masuk melalui makanan, minuman yang terkontaminasi oleh bakteri *Salmonella typhi*. Didalam saluran pencernaan, *S. typhi* tidak selalu menyebabkan infeksi, karena *S. typhi* harus mencapai usus halus untuk menyebabkan infeksi. Keasaman lambung ($\text{pH} \leq 3,5$) merupakan salah satu factor terpenting yang mencegah masuknya *S. typhi* ke usus halus. Sebagian besar bakteri *S. typhi* dapat tertahan hidup karena adanya gen *acid tolerance response*. Setelah bakteri masuk ke saluran pencernaan dan mencapai usus halus akan menemui mengalami motilitas dan flora normal usus berupa bakteri anaerob serta menembus mukosa usus diperantai *microbial binding* terhadap epitel menghancurkan *Microfold cells* (*M cells*) (Idrus, 2020). Masa inkubasi demam tifoid umumnya 7 sampai 14 hari (Bhandari et al., 2022).

Bakteri yang masuk kedalam tubuh akan menuju ke saluran pencernaan dan melekat pada fagosit mononuclear kuman masuk menginfeksi *Payer's patches*, kemudian terdistribusi secara sistemik. Setelah 24-72 jam terjadi bakteriemia gejala klinis belum tampak. Bakteri *S. typhi* masuk ke dalam organ *retikuloendotelial system* dan berkembangbiak di hepar, limpa, dan sumsum tulang belakang dan mengalami masa inkubasi sekitar 10-14 hari (Idrus, 2020). Pada saat terjadi bakteriemia sekunder bakteri yang berhasil masuk akan merangsang sel darah putih untuk menghasilkan *interleukin* dan menyebabkan flu, mual, muntah, demam, sakit perut, konstipasi (Imara, 2020).

2. Gejala Klinis

Gejala klinis yang timbul cukup bervariasi. Waktu inkubasi bakteri tergantung pada kuantitas bakteri dan *host factor*. Gejala yang ditimbulkan flu, nyeri abdomen, mual muntah, sakit kepala, bradikardia, dan konstipasi (Imara, 2020). Gejala klinis lainnya, yaitu:

a. Demam

Demam selama 3 minggu pada sore dan malam hari ditandai dengan terus menerus suhu tubuh naik perlahan dan bertahap pada minggu pertama. Pada minggu kedua penderita tetap dalam keadaan demam dan dalam minggu ketiga suhu tubuh turun dan kembali normal (Idrus, 2020).

b. Gangguan pada saluran pencernaan

Gejala seperti Menggigil, sakit kepala, anoreksia, mual, batuk kering mengikuti demam. Lidah berselaput putih, ujung dan tepinya kemerahan, nafas berbau tidak sedap, bibir kering pecah-pecah, hati dan limpa membesar disertai rasa nyeri pada perabaan. Pada abdomen ditemukan keadaan perut kembung (*meteorismus*). Biasanya didapatkan gejala konstipasi akibat hipertropi *Payer's patches*, bahkan bisa terjadi diare (Idrus, 2020)

c. Gangguan kesadaran

Kesadaran pada penderita demam tifoid ini umumnya akan menurun (Idrus, 2020). Demam tifoid dapat didiagnosis dengan bantuan tes laboratorium. Tes molekuler seperti *polymerase chain reaction* (PCR), investigasi seologis, kultur dengan isolasi kuman, dan tes darah tepi. Dengan mengidentifikasi antibodi tertentu terhadap komponen antigen *Salmonella typhi* dan antigen itu sendiri, uji serologi digunakan untuk memastikan diagnosis demam tifoid (Tjokroprawito, 2019)

3. Komplikasi Demam Tifoid

a. Komplikasi intestinal

1) Perdarahan Usus

Perdarahan terjadi hingga penderita mengalami syok. Perdarahan akut darurat bedah ditegakkan apabila perdarahan sebanyak 5 ml/kgBB/jam.

2) Perforasi Usus

Penderita demam tifoid dengan perforasi mengeluh nyeri perut di kuadran kanan bawah dan menyebar ke seluruh perut. Tanda perforasi lainnya adalah hipotensi, denyut nadi cepat, dan syok.

- b. Komplikasi Ekstraintestinal
Komplikasi yang dapat terjadi, yaitu kardiovaskuler, darah, paru, hepar, kandung kemih, ginjal, tulang, dan neuropsikiatrik.

B. Pengobatan Demam tifoid

1. Terapi dengan Antibiotika Kloramfenikol

Obat lini pertama demam tifoid adalah kloramfenikol, tiamfenikol, ampicilin, atau amoksisilin. Kloramfenikol merupakan pilihan terbaik terapi karena mudah didapat, murah, dan dapat diberikan secara oral. Perbaikan klinis biasanya muncul dalam 72 jam, suhu kembali normal pada 3-6 hari, dan lama pengobatan 7-14 hari. Penggunaan kloramfenikol dapat menyebabkan penekanan sumsum tulang. Saat ini, orang sering menggunakan fluorokuinolon (seperti *siprofloksasin*, *ofloksasin*, *perfloksasin*), sefosporin generasi III (seperti *seftiakson*, *sefotaksim*, *sefiksim*), dan *azitromisin* (Rampengan, 2013).

2. Terapi dengan Serbuk Cacing Tanah (*Lumbricus rubellus*)

Cacing merupakan salah satu alternatif pengobatan tradisional yang digunakan oleh sebagian masyarakat untuk mengobati demam tifoid. Cacing memiliki sejumlah senyawa lumbricin yang dapat membantu menghambat pertumbuhan bakteri. Lumbricin merupakan salah satu senyawa anti bakteri yang dimiliki oleh cacing tanah dan termasuk dalam golongan antimikroba. Mekanisme pengobatan demam tifoid melalui lumbricin yang dimiliki oleh cacing tanah terjadi melalui pembuatan pori-pori pada dinding sel bakteri oleh *lumbricus* sehingga menjadikan sitoplasma sel bakteri mengalami gangguan dalam aktivitas atau terjadi kerusakan hingga menyebabkan kematian. Terjadinya kematian bakteri yang mengakibatkan demam tifoid tersebut merupakan bentuk hambatan yang dilakukan oleh lumbricin terhadap bakteri patogen dengan aktivitas antimikroba yang berspektrum luas. Kerusakan bakteri patogen oleh lumbricin mampu menurunkan kejadian demam tifoid sehingga dapat mengurangi angka kesakitan akibat bakteri *Salmonella typhi* (Nizar & Sarmadi, 2019).

Selain itu cacing tanah juga memiliki sejumlah senyawa peptida yang mengandung lisozim dan berfungsi sebagai peningkatan kekebalan tubuh karena adanya aktivitas fagosit. Kandungan lain yang dimaksud antara lain adalah berbagai jenis *antimicrobial peptide* seperti apidaecins, drosocin, metchikowin, bactenecins, dan PR-39. Mekanisme yang mendasari AMP dalam melawan pathogen *Salmonella typhi* dimulai dari interaksi pertama antara peptide dengan sel target bakteri yang diakibatkan oleh gaya elektrostatis. Perubahan dalam muatan ion di sel membran patogen akan merubah permeabilitasnya, sehingga AMP dapat memfiltrasi sel patogen dan merusak membran sitoplasmik, menyebabkan lisis sel. (Engelmann et al., 2016). Olahan serbuk cacing tanah juga mengandung asam amino dalam jumlah tinggi yang bermanfaat sebagai *growth promoter* yang memaksimalkan absorpsi nutrisi dalam saluran cerna (Aslamyiah et al., 2013).

C. Usus

1. Definisi Usus

Usus halus adalah organ utama tempat absorpsi nutrisi terjadi. Usus halus berperan penting dalam absorpsi produk pencernaan dan berfungsi sebagai organ pertahanan terhadap mikroorganisme, racun, dan antigen yang masuk. Terdapat empat lapisan di usus halus yaitu mukosa, submukosa, mukuralis, dan serosa. Lapisan submukosa terdiri dari beberapa pembuluh darah, saluran limfe, pleksus meissner, dan jaringan areolar dan berisi kelenjar. Mukosa Muscularis adalah jenis jenis otot datar yang memisahkan lapisan mukosa dan submukosa. Ada banyak vili di dalam usus halus. Vili merupakan sebuah penonjolan berbentuk jari atau daun yang terdapat pada membran mukosa. Vili di ileum lebih pendek dibandingkan di duodenum dan jejunum. Vili berperan dalam proses pengolahan dan penyerapan makanan (Chairunnisa, 2021).

Usus halus merupakan tempat berlangsungnya sebagian besar aktivitas penyerapan dan pemrosesan sistem pencernaan (Sherwood, 2011). Segmen terpanjang saluran cerna, yang membentang dari ostium pyloricum lambung hingga pleksus ileocaecale, terletak di lipatan usus kecil di

dalam rongga perut. Bentuknya menyerupai tabung, berukuran panjang kurang lebih 6-7 meter, dengan diameter menyempit dari awal hingga akhir (Paulsen F, 2014). Tiga bagian membentuk usus kecil (Drake, 2014) :

a. Duodenum

Duodenum yang terletak di atas umbilikus dan di samping caput pankreas berbentuk melengkung seperti huruf C. Dibandingkan bagian lainnya, duodenum memiliki lumen terluas dan panjang sekitar 20–25 cm. Ada empat bagian di duodenum :

- 1) *Pars superior* : Sering disebut ampula, bagian ini terbentang dari *ostium pyloricum* lambung hingga *collum vesicaefellea*.
- 2) *Pars descendens* : Papila duodenum mayor dan minor terdapat pada *pars descendens*, dan wilayah ini terbentang dari *collum vesicaefellea* hingga tepi bawah vertebra L3. Saluran pankreas dan koledokus masuk melalui papila duodenum mayor, dan saluran pankreas bantu masuk melalui papila duodenum minor.
- 3) *Pars inferior* : Segmen terpanjang melintasi aorta, tulang belakang, dan vena cava inferior.
- 4) *Pars ascendens* : Menurut teori, segmen ini naik atau berjalan sepanjang sisi kiri dari aorta hingga batas atas vertebra L2, berakhir di fleksura duodenojejunal.

b. Jejunum

Terletak di 2/5 proksimal dan memiliki dinding lebih tebal dan diameter lebih besar dari ileum. *Plicae* sirkular adalah banyak lipatan di bagian dalam mukosa yang memanjang di sekitar lumen. Vasa rekta yang lebih panjang dibandingkan dengan ileum dan arteri arcade yang kurang terlihat merupakan ciri-ciri jejunum.

c. Ileum

Letaknya 3/5 distal, dindingnya lebih tipis, kurang menonjol dan *plicae* sirkularnya lebih sedikit, terdapat banyak arteri *arcade* dan lemak mesenterika. Ileum akan bermuara di usus besar, yang merupakan tempat bertemunya sekum dan kolon ascendens. Tempat ini

dikelilingi oleh 2 lipatan yang menonjol ke dalam usus besar yang disebut *plica ileocaecale*.



Gambar 1. Usus Halus tikus putih (Chairunnisa, 2021)

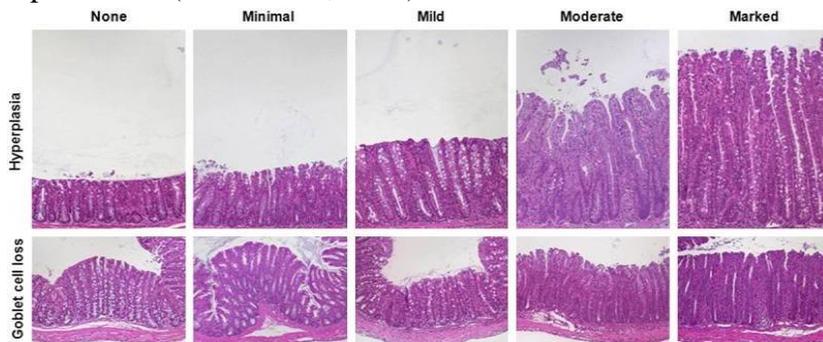
2. Histologi Usus

Salmonellosis pada tikus diakibatkan oleh bakteri genus *Salmonella*, antara lain *S. typhirium*, *S. enteritidis* dan *S. typhi*. Gejala pada tikus yang dapat diamati adalah diare, bulu kasar, menurunnya berat badan, lemas, kurus, dehidrasi dan anoreksi. Bakteri yang telah menginfeksi tikus melakukan adhesi di usus halus, masuk ke dalam sel epitel melalui pembuluh limfe, dan terdistribusi sistemik ke peredaran darah. Demam timbul akibat adanya endotoksin, sedangkan gejala pada saluran pencernaan disebabkan oleh kelainan pada usus (Idrus, 2020).

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Mufarricah, p. (2011) pada kelompok kontrol negatif pada usus halus menunjukkan bahwa secara histopatologi usus halus tikus diketahui bahwa *S. typhi* dapat menimbulkan kerusakan pada vili di usus halus. Kerusakan tersebut antara lain berupa pembengkakan inti sel disertai piknosis, yang ditandai dengan inti yang terpulas lebih gelap, nucleus mengalami jejas karena adanya tekanan dari sel untuk kelangsungan fungsi dan struktur sel normal beradaptasi serta pembengkakan sel karena peningkatan permeabilitas selaput plasma.

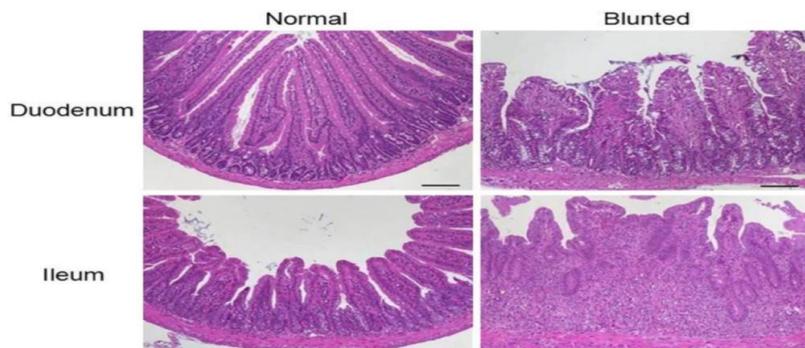
Pada kondisi inflamasi baik yang disebabkan oleh bakteri maupun parasit, dapat dilihat leukosit yang menginfiltrasi lamina propria. Infiltrat ini juga terkadang terlihat mencapai lapisan sekitarnya yang lebih dalam. Infiltrat

leukosit umumnya terdiri dari neutrophil, eosinophil, monosit, sel plasma, dan limfosit dengan rasio yang berbeda-beda. Selain itu, dapat terlihat juga inflamasi lokal pada mukosa yang mencapai propria muscularis dan akhirnya menyebabkan infiltrasi transmural. Perubahan lainnya yang dapat diamati pada lapisan sel epitel usus dalam fase awal inflamasi adalah hyperplasia kriptas sel epitel, hilangnya sel goblet, kriptitis, abses kriptas, dan erosi epitel. Perubahan ini akan diikuti oleh proliferasi sel epitel yang menandakan peningkatan regenerasi lapisan usus (Erben et al., 2014).



Gambar 2. Gambaran Histomorfologi Usus Pada Berbagai Fase Inflamasi (Erben et al., 2014)

Pada kondisi infeksi akibat *Salmonella typhi*, dapat terlihat nekrosis derajat berat yang berkaitan dengan infiltrasi masif dari sel inflamatorik, khususnya *human mononuclear cells* (MNC) di lamina propria dan di kelenjar mukosa. Dapat terlihat juga kongesti pembuluh darah dan edema pada area di lapisan serosa usus (Jwad et al., 2021).



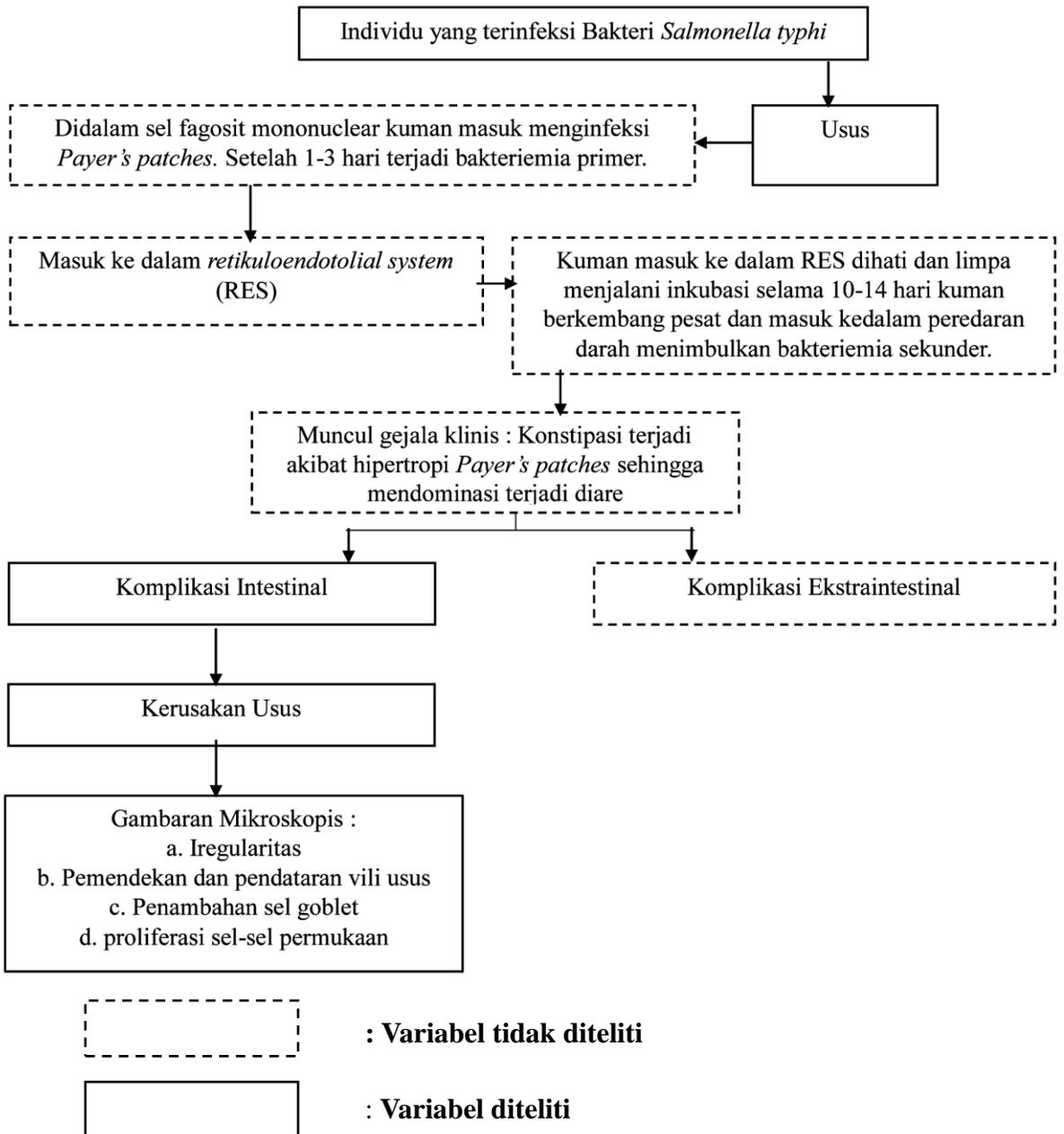
Gambar 3. Bagian usus halus yang menggambarkan penumpukan vili dengan vili normal pada duodenum dan ileum (Erben et al., 2014)

Pada kondisi tersebut kerusakan usus dapat dilihat secara mikroskopis dengan membuat preparat histopatologi, disebut dengan histoteknik. Histoteknik merupakan suatu metode yang digunakan untuk membuat preparat histologi yang diperoleh dari spesimen tertentu untuk menyiapkan dan menganalisis suatu rangkaian proses. Histoteknik dilakukan melalui proses pengambilan organ hewan yang telah di etanasi sehingga dapat dimasukkan ke dalam larutan fiksatif (Wulansari, 2022).

Histoteknik merupakan suatu metode yang digunakan untuk membuat preparat histologi yang diperoleh dari spesimen tertentu untuk menyiapkan dan menganalisis suatu rangkaian proses. Histoteknik dilakukan melalui proses pengambilan organ hewan yang telah diethanasia sehingga dapat dimasukkan ke dalam larutan fiksatif (Wulansari, 2022).

Preparat histologi merupakan observasi mikroskopik atas jaringan dan organ yang diperoleh melalui pemotongan jaringan (*sectioning*), pewarnaan (*staining*), dan observasi melalui mikroskop. Preparat histologi bertujuan untuk memvisualisasi struktur jaringan dan perubahan karakteristik yang terjadi pada jaringan tersebut. Secara umum, preparat jaringan banyak dilakukan dalam berbagai studi baik eksperimental, autopsi, maupun studi forensik (Gurina & Simms., 2023). Langkah-langkah dalam pembuatan preparat histopatologi meliputi : Fiksasi, pemotongan makroskopis, Dehidrasi, Pembeningan (*Clearing*), Infiltrasi paraffin, Pengeblokan (*Embedding*), Pemotongan mikroskopis menggunakan mikrotom, Pengecatan Hematoxylin Eosin, Mounting.

D. Kerangka Pikir



Gambar 4. Kerangka Teori

E. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah :

1. H_{01} = Tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologi usus tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebelum dan sesudah infeksi bakteri *Salmonella typhi* dengan terapi serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*).

H_{a1} = Terdapat perbedaan gambaran histopatologi usus tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebelum dan sesudah infeksi bakteri *Salmonella typhi* dengan terapi serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*).

2. H_{02} = Tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologi usus tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebelum dan sesudah infeksi bakteri *Salmonella typhi* dengan terapi serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) dan Kloramfenikol.

H_{a2} = Terdapat perbedaan gambaran histopatologi usus tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebelum dan sesudah infeksi bakteri *Salmonella typhi* dengan terapi serbuk cacing tanah (*Lumbricus rubellus*) dan Kloramfenikol .