

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Leukosit

2.1.1 Definisi Leukosit

Leukosit adalah sel yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi penyakit. Leukosit berfungsi melindungi tubuh dari berbagai penyakit dengan cara fagosit dan membentuk antibodi. Leukosit dibagi menjadi dua kategori yaitu agranulosit dan granulosit. Agranulosit terdiri dari limfosit dan monosit sedangkan granulosit terdiri atas neutrofil, eosinofil, dan basofil (Gita *et al*, 2019). Leukosit berukuran lebih besar dan jumlahnya lebih sedikit dibandingkan dengan sel darah merah. Nilai normal jumlah leukosit antara 4.000-10.000/mm³ darah. Leukosit dalam tubuh berfungsi sebagai pertahanan terhadap benda-benda asing termasuk kuman penyebab penyakit infeksi.

Faktor – faktor yang mempengaruhi jumlah leukosit menurut Kemenkes RI tahun 2022:

- a. Merokok
- b. Stres
- c. Infeksi bakteri, seperti pada penderita tuberculosis
- d. Konsumsi obat – obatan tertentu
- e. Alergi
- f. *Rheumatoid arthritis*

- g. Infeksi virus, seperti HIV dan AIDS
- h. Kemoterapi
- i. Leukimia
- j. Autoimun

2.1.2 Neutrofil

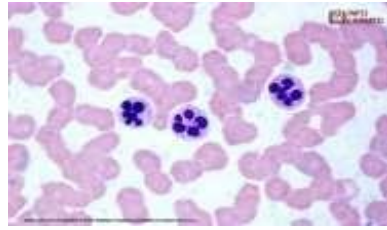
A. Definisi Neutrofil

Neutrofil merupakan jenis leukosit yang paling banyak dalam darah. Ada dua jenis neutrofil yaitu neutrofil batang dan neutrofil segmen. Perbedaan kedua neutrofil tersebut terdapat pada bentuk intinya sedangkan ciri - ciri lainnya sama. Neutrofil batang merupakan bentuk muda dari neutrofil segmen, berukuran sekitar 14 μm , dengan inti padat berbentuk batang seperti tapal kuda, sedangkan neutrofil segmen mempunyai inti padat terdiri dari dua sampai lima lobus berbentuk segmen dengan sitoplasma pucat. (Putri, 2019). Neutrofil merupakan sel pertama dalam pertahanan apabila terjadi invasi bakteri dalam tubuh dan akan mengalami peningkatan jumlah di dalam darah pada infeksi bakteri akut. Dalam penentuan proporsi untuk mengetahui terjadinya infeksi akut atau tidak, hitung jenis sel ini sangat bermanfaat. Neutrofil memiliki respon lebih cepat saat terjadi inflamasi dan cedera jaringan. Masa hidup neutrofil 10 jam dalam peredaran darah dan akan memendek

6 - 8 jam ketika terjadi infeksi akut pada jaringan ekstrasvaskuler. Neutrofil akan masuk ke jaringan dengan cara bermigrasi sebagai respon saat terjadi infeksi dalam tubuh. Demam tifoid dapat mempengaruhi semua sistem termasuk sum - sum tulang, yang dapat menimbulkan penurunan PCV, neutrofil, namun kenaikan pada limfosit (Nurhidayah *et al*, 2021). Neutropenia pada demam tifoid dikaitkan dengan peningkatan margin dan kerusakan granulopoiesis. Limfositosis relatif diikuti oleh neutropenia selama fase penyembuhan. Parameter hematologis dapat digunakan dalam diagnosis demam tifoid yang efektif (Nurhidayah *et al*, 2021).

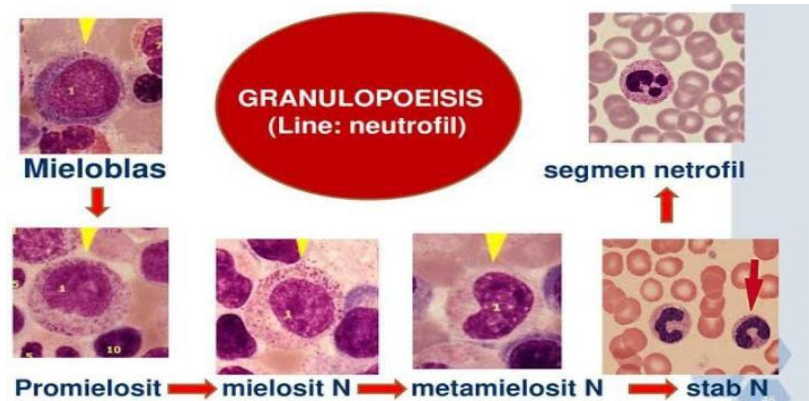
B. Pembentukan Neutrofil

Sel induk myeloid (*Myeloid Stem Cell*) berasal dari proses pembentukan leukosit granuler yang disebut granulositopoiesis. Sel induk myeloid akan berdiferensiasi karena adanya pengaruh sitokin berupa Interleukin-3 (IL-3) menjadi CFU-GM (*Colony Forming Unit-Granulocyte Monocyte*). CFU-GM yang dipengaruhi oleh sitokin berupa IL-3, IL-6, SCF (*Stem Cell Faktor*), dan G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Faktor*) akan berdiferensiasi menjadi myeloblast. Sel myeloblast akan mengalami perubahan sitoplasma dengan adanya sintesis protein yang akan menghasilkan granula azuropilik dan granula spesifik (Putri, Sefrina. 2023).



Gambar 2. 1 Neutrofil (Sumber : Infolabmed, 2024)

Granula azuropilik adalah granula pertama yang diproduksi di retikulum endoplasma kasar yang mengandung enzim lisosom dan peroksidase. *Promyelocyte* adalah sel dengan banyak granula azuropilik dalam sitoplasma, kemudian badan golgi akan memproduksi granula spesifik terdiri dari granula neutrofilik, asidofilik dan basofilik dengan pengaktifan gen pada sel *promyelocyte*. Produksi granula spesifik dalam jumlah besar dan mendominasi sitoplasma disebut fase *myelocyte* (Putri, Sefrina. 2023). Pada tahap akhir granulositopoiesis ditandai dengan semakin banyaknya granula spesifik pada sitoplasma dan granula azuropilik lebih sedikit dan menyebar pada sel *metamyelocyte*. Pematangan *metamyelocyte* menjadi neutrofil, basofil dan eosinofil dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan dan sitokin. Terbentuknya neutrofil karena adanya faktor pertumbuhan G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Faktor*) yang meregulasi maturase *metamyelocyte* (Rosita dkk., 2019).



Gambar 2. 2 Proses pembentukan neutrofi

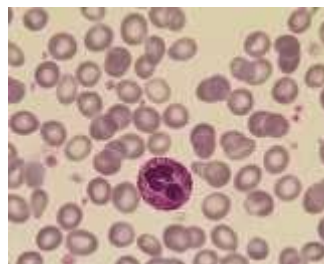
C. Klasifikasi Neutrofil

Neutrofil terdiri dari dua jenis yaitu neutrofil batang dan neutrofil segmen. Neutrofil batang merupakan bentuk muda dari neutrofil segmen. Neutrofil batang merupakan bentuk muda dari neutrofil segmen atau disebut neutrofil tapal kuda karena memiliki inti yang berbentuk seperti batang dan berlekuk. Seiring dengan proses pematangan, bentuk intinya akan membentuk segmen. Sel neutrofil ini mempunyai sitoplasma luas berwarna pink pucat dengan granula kecil -kecil halus berwarna ungu. Neutrofil batang berjumlah sedikit sekitar 6-7% dari jumlah leukosit (Putri, Sefrina. 2023).



Gambar 2. 3 Neutrofil Batang
(sumber : Rifani musyaffa, 2018)

Neutrofil segmen memiliki sitoplasma berwarna kemerahan pucat, sering disebut neutrofil polimorfonuklear karena inti selnya terdiri atas 2-5 segmen (lobus) dengan bentuk bermacam macam dan dihubungkan dengan benang kromatin, tetapi ada juga yang berlobus lebih dari 5 disebut hipersegmentasi. Neutrofil segmen berjumlah sekitar 50-70% dari jumlah leukosit dan akan meningkat ketika terjadi inflamasi akut (Putri, Sefrina. 2023).



Gambar 2. 4 Neutrofil Segmen
(sumber : Rifani Musyaffa, 2018)

2.1.3 Pemeriksaan Jumlah Dan Jenis Leukosit

A. Metode Konvensional

Pemeriksaan menggunakan metode sederhana tidak efektif untuk jumlah permintaan pemeriksaan yang banyak dan ketepatan

hasil, seperti hitung jumlah leukosit menggunakan bilik hitung dan jenis leukosit menggunakan sediaan apus.

B. Metode Automatik

Metode pemeriksaan yang lebih efisien dan sudah banyak digunakan karena lebih efektif untuk jumlah permintaan pemeriksaan yang banyak dan ketepatan hasil yang lebih akurat.

C. Perlakuan alat

1. Reagen

Penggunaan reagen disesuaikan dengan standar prosedur pada alat yang dipakai, seperti penjelasan komposisi, cara pakai, tanggal kadaluarsa dan pengendalian serta penanggulangan bahaya.

2. Kalibrasi

Pemantauan dan pengecekan keakurasian pada alat dengan membandingkan pada standar.

3. *Maintenance*

Perawatan dan pengecekan pada alat secara berkala untuk memastikan kelayakan serta kestabilan alat.

4. Sampel

Spesimen uji yang digunakan untuk pemeriksaan dan volumenya disesuaikan dengan kebutuhan.

2.2 Immunoglobulin

Imunoglobulin adalah molekul pada permukaan sel B yang disintesis oleh sel plasma. Fungsi utama imunoglobulin adalah sebagai pertahanan terhadap infeksi ekstraseluler, bakteri, virus dan menetralkan toksin yang terbentuk. Imunoglobulin berperan dalam aktivasi fagosit, mengawali aktivasi komplemen jalur klasik dan sebagai multivalent. Imunoglobulin mempunyai struktur dasar yang sama yaitu fragment Fab sebagai pengikat antigen dan Fc yang berinteraksi dengan bagian lain dari sistem imun yang memiliki reseptor Fc (Marlina & Widhyasih, 2018). Ada lima jenis imunoglobulin yaitu IgM, IgG, IgA, IgD dan IgE.

A. IgM

1. Antibodi pertama yang terbentuk setelah bertemu antigen.
2. Berjumlah banyak.
3. Terbentuk 4 - 5 hari setelah terpapar.
4. Berkurang sampai hilang setelah 10 - 11 hari terpapar

B. IgG

1. Muncul setelah IgM
2. Diproduksi lebih besar dari pada IgM
3. Merupakan unsur utama sistem kekebalan humoral
4. Terbentuk 5 hari setelah terpapar, mencapai puncak dalam waktu 2 - 3 minggu setelah terpapar.

C. IgA

1. Merupakan hasil dari sel mukosa
2. Muncul bersamaan dengan IgG
3. Mempunyai 2 bentuk, satu bentuk dalam serum sebagai tempat pengikat antigen dan bentuk sekretori yang terdapat dalam saluran pernafasan, saluran pencernaan, mata, terdapat dua sampai tiga tempat sebagai pengikat antigen.
4. Lebih besar memberikan perlindungan terhadap antigen yang masuk secara intravena dan muscular antigen yang masuk melalui saluran pernafasan dan pencernaan.

D. IgD

Memiliki fungsi utama sebagai reseptor antigen oleh sel B.

E. IgE

Berperan dalam respon alergi dan infeksi cacing (Marlina & Widhyasih, 2018).

2.3 Demam Tifoid

2.3.1 Pengertian

Demam tifoid adalah infeksi yang mengancam manusia disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. *Salmonella typhi* menginfeksi melalui makanan atau air yang terkontaminasi. Setelah bakteri *Salmonella typhi* tertelan, bakteri akan masuk dan menyebar ke aliran darah (WHO, 2018).

2.3.2 Epidemiologi

Penyakit tifoid yang merupakan penyakit menular yang umum di Indonesia. Penyakit menular tercantum dalam Undang-Undang Epidemiologi No. 6 Tahun 1962, karena tifoid dapat menyerang banyak orang dan menyebabkan wabah. Demam tifoid merupakan penyakit sistemik akut yang dapat mempengaruhi sistem retikuloendotelial, kelenjar getah bening gastrointestinal, dan kandung empedu (Rahmat Wahyudi *et al.*, 2019). Kasus tifoid di Indonesia masih sangat tinggi berkisar 350 - 810 per 100.000 penduduk. Dari riset kasus demam tifoid di rumah sakit besar di Indonesia, menunjukkan angka kesakitan cenderung meningkat setiap tahun dengan rata - rata 500 per 100.000 penduduk. Serta diperkirakan angka kematian sekitar 0,6 - 5% sebagai akibat dari keterlambatan mendapat pertolongan serta tingginya biaya pengobatan (Kemenkes, 2011).

2.3.3 Etiologi

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* dari Genus *Salmonella*. Berbentuk batang gram negatif, tidak berspora, berkapsul, motil dan mempunyai flagela. Bakteri ini dapat hidup dalam beberapa minggu di alam bebas seperti pada debu, es, dan di dalam air. Bakteri ini mati pada suhu 60°C selama 15 – 20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan klorinisasi (Kasim,

2020).

Salmonella typhi adalah bakteri batang gram negatif penyebab demam tifoid. *Salmonella typhi* merupakan salah satu penyebab infeksi tersering di daerah tropis, khususnya di tempat - tempat dengan *higiene* yang rendah (Kasim, 2020).

2.3.4. Gejala

Demam merupakan gejala utama tifoid. pada awal sakit, demam umumnya samar-samar, selanjutnya suhu tubuh akan naik turun. Sore dan malam lebih tinggi (demam *intermitten*) sedangkan pagi dan siang lebih rendah. Intensitas demam akan semakin tinggi yang disertai gejala lain seperti nyeri otot, pegal, insomnia, mual, muntah, sakit kepala dan anoreksia (Kemenkes, 2006).

Pada minggu kedua gejala lebih jelas seperti *bradikardia* relatif, lidah kotor, *hepatomegaly*, *splenomegaly*, *meleorismus*, hingga perubahan status mental (*sopor*, *somnolen*, *koma*, *delirium*, *psokosis*), *rose spot* (ruam makulopapular, dan pucat) (Hartanto, 2021).

2.3.5 Diagnosa

Pemeriksaan laboratorium sebagai penunjang diagnosa demam tifoid dibagi tiga kelompok, yaitu pemeriksaan darah tepi, pemeriksaan bakteriologis dengan isolasi dan biakan bakteri, serta uji serologis. Uji serologis dapat dilakukan menggunakan uji Widal,

tes Tubex, dan ELISA. tetapi, hingga saat ini belum ada kepustakaan yang menyebutkan nilai titer pada uji Widal yang absolut untuk diagnosa pasti demam tifoid. Spesifitas, sensitifitas, dan nilai ramal reaksi Widal bervariasi setiap laboratorium pemeriksa. Uji serologis yang lebih spesifik dapat menggunakan uji Tubex atau ELISA (Maulida *et al.*, 2015).

Diagnosis untuk pasien tifoid ini dapat dengan melakukan pemeriksaan darah tepi. Diagnosis tifoid lainnya dapat dilakukan dengan tes typhidot, yang mendeteksi antibodi IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran bakteri *Salmonella typhi* (Lestari *et al.*, 2017). Gejala infeksi demam tifoid tidak spesifik, seperti infeksi lainnya, gejalanya meliputi sakit kepala, mual, sakit perut, nyeri otot, nyeri sendi, demam, kehilangan nafsu makan, dan sembelit (Levani *et al.*, 2020).

Pada pemeriksaan morfologi darah tepi dapat ditemukan adanya trombositopenia, penurunan kadar hemoglobin, eosinofilia, limfopenia, lekopenia, leukosit normal, hingga leukositosis.

Baku emas untuk menegakkan diagnosis demam tifoid adalah dengan pemeriksaan kultur darah (biakan empedu) untuk *Salmonella typhi*. Pada minggu pertama sakit biasanya akan menunjukkan hasil pemeriksaan kultur darah positif. Bahkan hal ini dapat ditemukan pada 80% pasien yang tidak mendapat pengobatan antibiotik.

Pemeriksaan penunjang lain untuk demam tifoid adalah deteksi antibodi IgM *Salmonella typhi* dalam serum dan uji serologi Widal.

2.3.6 Faktor Risiko

Demam tifoid dapat menyerang semua kelompok usia akan tetapi risiko lebih besar terjadi pada kelompok usia anak – anak . Hal ini terjadi karena usia anak - anak tingkat kebersihannya kurang, yang berisiko untuk tertular penyakit demam tifoid. Insiden pada kelompok orang tua relatif rendah.

Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2009 kategori umur yakni:

1. Masa balita usia 0 – 5 tahun
2. Masa kanak-kanak usia 5 – 11 tahun
3. Masa remaja awal usia 12 – 16 tahun
4. Masa remaja akhir 17 – 25 tahun
5. Masa dewasa awal 26 – 35 tahun
6. Masa dewasa akhir 36 – 45 tahun
7. Masa lansia awal 46 – 55 tahun

2.4 *Salmonella sp.*

2.4.1 Pengertian

Bakteri *Salmonella* merupakan famili *Enterobacteriaceae*. Klasifikasi *Salmonella sp.* dapat dibagi berdasarkan spesies, sub spesies dan serotipe. Genus *Salmonella* terbagi kedalam 2

spesies yaitu *Salmonella enteric* dan *Salmonella bongori*. Spesies *Salmonella enterica* dibagi lagi menjadi 6 sub spesies yaitu sub spesies I subspesies *enteric*, sub spesies II sub spesies *salamae*, IIIa *arizonae*, IIIb *diarizonae*, IV *houtenae* dan VI *indica* (Lestari *et al.*, 2017).

2.4.2 Bakteri *Salmonella typhi*

A. Definisi

Salmonella typhi adalah bakteri yang menyebabkan terjadinya demam tifoid. *Salmonella typhi* disebut juga *Salmonella choleraesuis serovar typhi*, *Salmonella serovar typhi*, *Salmonella enterica serovar typhi* (Susanto, 2020).

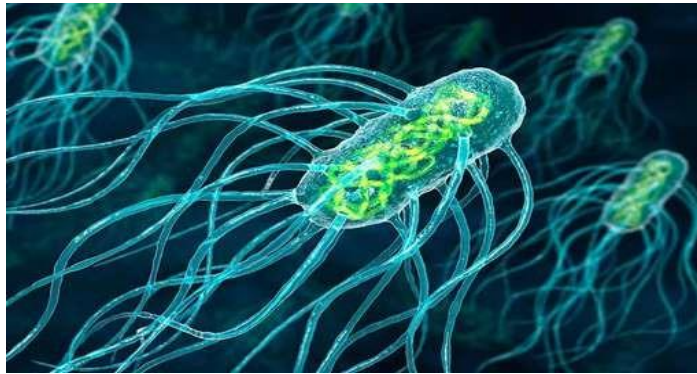
B. Patogenesis

Makanan dan minuman terkontaminasi yang tertelan menjadi perantara *Salmonella typhi* masuk ke dalam usus halus. Di dalam usus halus, *Salmonella typhi* menempel pada dinding mukosa kemudian menginfeksi mukosa. *Salmonella typhi* masuk ke dalam epitelium mukosa melalui enterosit, dan menembus dinding usus sehingga mencapai folikel usus halus. Selanjutnya masuk ke aliran darah secara sistemik melalui saluran limfe mesenterik proses ini terjadi bakteremia yang pertama kemudian mencapai retikulo endothelial dan jaringan tubuh. Setelah berada dalam sirkulasi sistemik akan mencapai

organ tubuh pada proses ini terjadi bakteremia kedua. Waktu inkubasi adalah 7 sampai 14 hari dan waktu ini tergantung dari respon daya tahan tubuh manusia, virulensi, dan jumlah bakteri (Hardianto, 2019).

C. Morfologi dan struktur *Salmonella Typhi*

Salmonella typhi adalah bakteri batang gram negatif, yang tidak mempunyai spora, bergerak dengan flagel peritrik, bersifat anerob fakultatif dan intraseluler fakultatif, berukuran antara 0,7 - 1,5 x 2 – 5 μm , mempunyai antigen somatik, antigen flagel dengan 2 fase dan antigen kapsul.

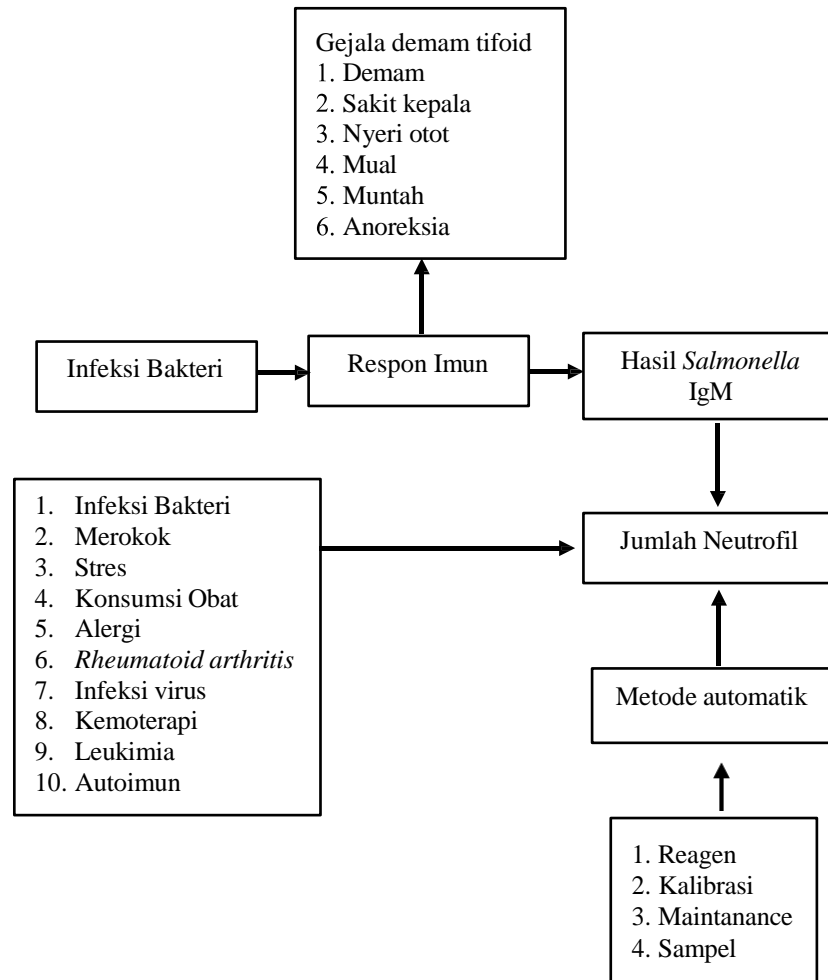


Gambar 2. 5 Bakteri *Salmonella typhi*
(Sumber: <https://brainly.co.id/tugas/20991037>, 2019)

Bakteri ini dapat bertahan hidup pada pH 6 - 8 dan suhu 15 - 41°C. Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan 54,4°C selama satu jam dan suhu 60°C selama 15 - 20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan klorinisasi. Dengan jalur fekal - oral terjadi penularan *Salmonella typhi* pada

manusia. Sebagian besar akibat makanan atau minuman yang terkontaminasi (Kasim, 2020)

2.5 Kerangka Pemikiran



2.6 Hipotesa

H0 : Tidak ada korelasi jumlah neutrofil pada demam tifoid berdasarkan hasil *Salmonella* IgM di RS Emanuel Banjarnegara

H1: Ada korelasi jumlah neutrofil pada demam tifoid berdasarkan hasil *Salmonella* IgM di RS Emanuel Banjarnegara.