

REFERAT: DEMAM TIFOID DENGAN TROMBOSITOPENIA BERAT

Valentzka Sukanto¹, Meiriani Sari²

^{1,2}Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

*Corresponding Author:

valentzkasukanto30@gmail.com

Abstract.

*Typhoid fever, often called typhus by people, is an acute infectious disease caused by gram-negative bacteria *Salmonella typhi* (96%) or *Salmonella paratyphi* (4%). Typhoid fever can be transmitted from one person to another. Typhoid fever is transmitted through feces (fecal-oral) and is closely related to a person's hygiene. The epidemiology of typhoid fever is highest especially in South Asian and African countries, especially in countries with many slums and poor sanitation. At the beginning of the disease, the fever is mostly vague, then body temperature often fluctuates. Morning is lower or normal, afternoon and evening higher (intermittent fever). Fever is step-ladder in nature where day by day the intensity of the fever increases accompanied by many other symptoms such as headache, muscle pain, aches, insomnia, anorexia, nausea and vomiting. In the 2nd week the intensity of the fever increases, sometimes continuously. If the patient improves, then in the 3rd week the body temperature gradually decreases and can return to normal at the end of the 3rd week. In severe typhoid fever, decreased consciousness, seizures, and jaundice can be found. Hematology examination for typhoid fever is not specific. Until now, the gold standard for diagnosing typhoid fever is culture examination. The selection of specimens for culture as a supporting diagnosis in the first week of fever and early second week is blood, because bacteremia still occurs. The most frequently performed antibody examinations today include the Widal test, Hemagglutinin (HA) test, Countercurrent immunoelectrophoresis (CIE), and rapid tests (Typhidot, TUBEX). Typhoid fever is a disease caused by the bacteria *Salmonella typhi*, *paratyphi A* and *paratyphi B*. Therefore, definitive therapy for typhoid fever is the administration of appropriate antibiotics accompanied by supportive therapy and symptomatic therapy according to the symptoms caused. Thrombocytopenia is a platelet count below the lower limit of normal. A normal platelet count is 150 - 450 x 10⁹/L. Thrombocytopenia refers to a decrease in the platelet count to <150 x 10⁹/L, although clinically significant bleeding is not seen until the count falls well below 50 x 10⁹/L. The presence of thrombocytopenia is thought to be the result of bone marrow suppression, peripheral damage to the reticuloendothelial system, autoimmune-induced damage, and *Salmonella* endotoxin-induced thrombocytopenia. Bone marrow suppression, especially during the early septicemic phase of infection, is believed to be the cause of thrombocytopenia. Thrombocytopenia is also caused by invasion of hematopoietic organs by *S. typhi* causing hematopoiesis depression. Typhoid fever that causes severe thrombocytopenia (platelet count <50 x 10⁹/L) makes patients susceptible to bleeding disorders such as gastrointestinal bleeding and intracranial bleeding. There are no studies or guidelines that discuss the management of severe thrombocytopenia in typhoid fever. Several case reports describe platelets will quickly return to normal after starting antibiotic therapy without the need for platelet transfusion.*

*Keywords: Typhoid Fever, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, Severe Thrombocytopenia*

PENDAHULUAN

Demam tifoid merupakan penyakit endemis di Indonesia yang disebabkan oleh infeksi sistemik *Salmonella typhi*. Prevalensi 91% kasus demam tifoid terjadi pada umur 3 – 19 tahun, kejadian meningkat setelah umur 5 tahun. Pada minggu pertama sakit, demam tifoid sangat sukar

dibedakan dengan penyakit demam lainnya sehingga untuk memastikan diagnosis diperlukan pemeriksaan biakan kuman untuk konfirmasi.¹

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) yang dilakukan oleh departemen kesehatan tahun 2018, prevalensi demam tifoid di Indonesia mencapai 1,7%. Distribusi prevalensi tertinggi adalah pada usia 5-14 tahun (1,9%), usia 1-4 tahun (1,6%), usia 15-24 tahun (1,5%) dan usia <1 tahun (0,8%). Kondisi ini menunjukkan bahwa anak-anak (0-19 tahun) merupakan populasi penderita tifoid terbanyak di Indonesia.²

Demam tifoid dapat ditularkan dari satu orang ke orang lain. Demam tifoid menular melalui kotoran (*fecal-oral*) dan sangat erat kaitannya dengan higienitas seseorang. Kelompok usia yang rentan menderita demam tifoid adalah anak pada kelompok usia 5 tahun ke atas. Pada usia tersebut, anak sudah mulai masuk sekolah dan mengenal jajanan di luar rumah. Makanan atau jajanan yang kurang bersih dapat mengandung bakteri *S. typhi* dan masuk ke tubuh anak jika termakan.³

Trombositopenia relatif umum terjadi pada demam tifoid. Trombositopenia telah diklasifikasikan sebagai penanda keparahan demam tifoid dan menunjukkan risiko tinggi terhadap perkembangan komplikasi.⁴ Jumlah trombosit normal adalah $150-450 \times 10^9/L$. Trombositopenia mengacu pada penurunan jumlah trombosit hingga $<150 \times 10^9/L$.⁵ Trombositopenia juga dibagi lagi menjadi 3 yaitu trombositopenia ringan ($100 - 150 \times 10^9/L$), sedang ($50 - 99 \times 10^9/L$), dan berat ($<50 \times 10^9/L$).

Trombositopenia relatif sering ditemukan pada anak-anak yang menderita demam tifoid dengan persentase sebesar 26%.⁸ Adanya trombositopenia diduga sebagai akibat dari penekanan sumsum tulang, kerusakan perifer pada sistem retikuloendotelial, kerusakan yang diinduksi autoimun, dan trombositopenia yang diinduksi endotoksin *Salmonella*. Trombositopenia berat dapat menyebabkan kegagalan multi organ dan dapat menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas.¹¹

TINJAUAN PUSTAKA

Demam Tifoid

Demam tifoid, oleh orang awam sering kali disebut tipus, merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh kuman gram negatif *Salmonella typhi* (96%) atau *Salmonella paratyphi* (4%). Demam tifoid dapat ditularkan dari satu orang ke orang lain. Demam tifoid menular melalui kotoran (*fecal-oral*) dan sangat erat kaitannya dengan higienitas seseorang.³ Prevalensi 91% kasus demam tifoid terjadi pada umur 3-19 tahun, kejadian meningkat setelah umur 5 tahun. Pada minggu pertama sakit, demam tifoid sangat sukar dibedakan dengan penyakit demam lainnya sehingga untuk memastikan diagnosis diperlukan pemeriksaan biakan kuman untuk konfirmasi.¹

Epidemiologi

Epidemiologi demam tifoid paling tinggi terutama di negara Asia Selatan dan Afrika, terutama di negara dengan banyak pemukiman kumuh dan sanitasi yang buruk. Namun demam tifoid juga dapat ditemukan di negara maju dari para pelancong dengan riwayat bepergian ke daerah endemik demam tifoid. Demam tifoid termasuk penyakit endemik di Indonesia, terutama pada daerah-daerah padat penduduk dan kumuh.⁶

Data WHO (*World Health Organization*) menyebutkan bahwa insidensi demam tifoid di seluruh dunia mencapai 17.000.000 jiwa per tahun. Angka kematian akibat demam tifoid mencapai 600.000 jiwa. 70% diantaranya terjadi di Asia.¹³

Demam tifoid di Indonesia tergolong dalam penyakit endemik. Angka rata-rata kesakitan demam typhoid di Indonesia mencapai 500/100.000 penduduk dengan angka kematian antara 0,6-5%. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) yang dilakukan oleh departemen kesehatan tahun 2018, prevalensi demam tifoid di Indonesia mencapai 1,7%. Distribusi prevalensi tertinggi adalah pada usia 5-14 tahun (1,9%), usia 1-4 tahun (1,6%), usia 15-24 tahun (1,5%) dan usia <1 tahun (0,8%). Kondisi ini menunjukkan bahwa anak-anak (0-19 tahun) merupakan populasi penderita typhoid terbanyak di Indonesia.^{2,12}

Etologi

Demam Tifoid adalah suatu infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. *Salmonella enterica* serotipe Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B, dan Paratyphi C menyebabkan penyakit bakteremia yang berpotensi parah dan terkadang mengancam jiwa yang disebut demam tifoid (untuk serotipe Typhi) dan demam paratifoid (untuk serotipe Paratyphi), dan secara kolektif disebut demam enterik.¹⁴

Salmonella typhi dan *Salmonella* lain merupakan bakteri Gram-negatif, mempunyai flagela, tidak berkapsul, tidak membentuk spora fakultatif anaerob. Mempunyai antigen somatik (O) yang terdiri dari oligosakarida, flagelar antigen (H) yang terdiri dari protein dan envelope antigen (K) yang terdiri polisakarida. Mempunyai makromolekular lipopolisakarida kompleks yang membentuk lapis luar dari dinding sel dan dinamakan endotoksin. *Salmonella typhi* juga dapat memperoleh plasmid faktor-R yang berkaitan dengan resistensi terhadap multipel antibiotik.⁷

Manusia adalah satu-satunya sumber bakteri penyebab demam tifoid; tidak ada reservoir hewan atau lingkungan yang telah diidentifikasi. Demam tifoid dan paratifoid didapat melalui konsumsi air atau makanan yang terkontaminasi oleh tinja yang terinfeksi akut atau sedang dalam masa pemulihan, atau seseorang dengan pembawa kronis tanpa gejala. Risiko infeksi tinggi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah dengan penyakit endemik dan akses yang buruk terhadap makanan dan air yang aman, serta sanitasi yang buruk.¹⁵

Faktor Risiko

Salmonella typhi dapat hidup di dalam tubuh manusia (manusia sebagai *natural reservoir*). Manusia yang terinfeksi *Salmonella typhi* dapat mengekskresikannya melalui sekret saluran nafas, urin, dan tinja dalam jangka waktu yang sangat bervariasi. *Salmonella typhi* yang berada di luar tubuh manusia dapat hidup untuk beberapa minggu apabila berada di dalam air, es, debu, atau kotoran yang kering maupun pada pakaian. Akan tetapi *S. Typhi* hanya dapat hidup kurang dari 1 minggu pada *raw sewage*, dan mudah dimatikan dengan klorinasi dan pasteurisasi (temp 63°C).⁷

Risiko tifoid lebih tinggi pada populasi yang kekurangan akses ke air bersih dan sanitasi yang memadai, dan anak-anak berada pada risiko tertinggi. Terjadinya penularan *Salmonella typhi* sebagian besar melalui minuman/makanan yang tercemar oleh kuman yang berasal dari pasien atau pembawa kuman, biasanya keluar bersama – sama dengan tinja (melalui rute oral fekal = jalur oro-fekal). Dapat juga terjadi transmisi transplasental dari seorang ibu hamil yang berada dalam bakteremia kepada bayinya. Pernah dilaporkan pula transmisi oro-fekal dari seorang ibu pembawa kuman pada saat proses kelahirannya kepada bayinya dan sumber kuman berasal dari laboratorium penelitian.⁷

Patofisiologi

Demam tifoid disebabkan oleh kuman *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*. Penularan ke manusia melalui makanan dan atau minuman yang tercemar dengan feses manusia. Setelah melewati lambung, kuman mencapai usus halus dan invasi ke jaringan limfoid (plak peyer) yang merupakan tempat predileksi untuk berkembang biak. Melalui saluran limfe mesenterika kuman masuk aliran darah sistemik (bakteremia I) dan mencapai sel-sel retikuloendotelial dari hati dan limpa. Fase ini dianggap masa inkubasi (7-14 hari). Kemudian dari jaringan ini kuman dilepas ke sirkulasi sistemik (bakteremia II) melalui duktus torasikus dan mencapai organ-organ tubuh terutama limpa, usus halus dan kandung empedu.¹⁶

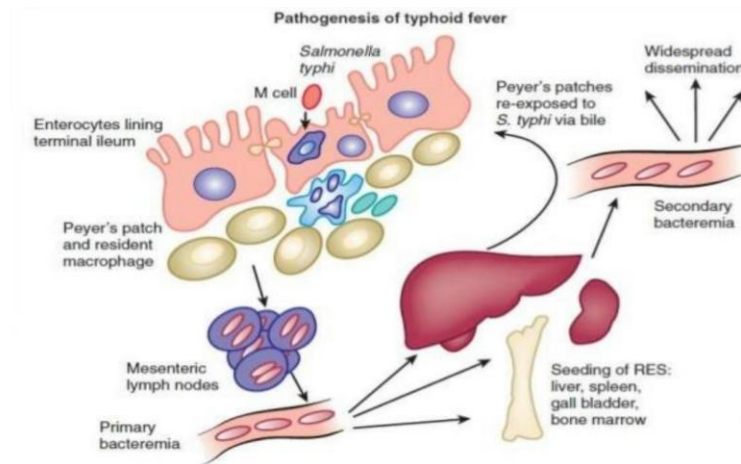


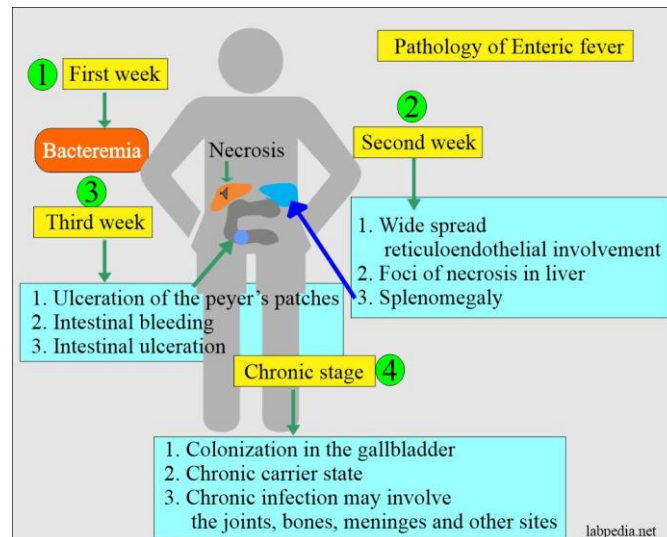
Figure 1: Pathogenesis of Typhoid Fever ^[2]

Gambar 1. Patogenesis Demam Tifoid

Kuman *Salmonella* menghasilkan endotoksin yang merupakan kompleks lipopolisakarida dan dianggap berperan penting pada patogenesis demam tifoid. Endotoksin bersifat pirogenik serta memperbesar reaksi peradangan dimana kuman *Salmonella* berkembang biak. Di samping itu merupakan stimulator yang kuat untuk memproduksi sitokin oleh sel-sel makrofag dan sel leukosit di jaringan yang meradang. Sitokin ini merupakan mediator-mediator untuk timbulnya demam dan gejala toksemia (*proinflammatory*). Oleh karena basil *salmonella* bersifat intraseluler maka hampir semua bagian tubuh dapat terserang dan kadang-kadang pada jaringan yang terinfeksi dapat timbul fokal-fokal infeksi.¹⁵

Kelainan patologis yang utama terdapat di usus halus terutama di ileum bagian distal dimana terdapat kelenjar plak peyer. Pada minggu pertama, pada plak peyer terjadi hiperplasia berlanjut menjadi nekrosis pada minggu ke 2 dan ulserasi pada minggu ke 3, akhirnya terbentuk ulkus. Ulkus ini mudah menimbulkan perdarahan dan perforasi yang merupakan komplikasi yang berbahaya. Hati membesar karena infiltrasi sel-sel limfosit dan sel mononuklear lainnya serta nekrosis fokal. Demikian juga proses ini terjadi pada jaringan retikuloendotelial lain seperti limpa dan kelenjar mesenterika. Kelainan-kelainan patologis yang sama juga dapat ditemukan pada organ tubuh lain seperti tulang, usus, paru, ginjal, jantung dan selaput otak. Pada pemeriksaan klinis, sering ditemukan proses radang dan abses-abses pada banyak organ, sehingga dapat ditemukan bronkitis, artritis septik, pielonefritis, meningitis, dll. Kandung empedu merupakan tempat yang disenangi basil *Salmonella*. Bila penyembuhan tidak sempurna, basil tetap tahan di kandung empedu ini, mengalir ke dalam usus, sehingga menjadi karier intestinal.¹⁶

Demikian juga ginjal dapat mengandung basil dalam waktu lama sehingga juga menjadi karier (*Urinary Carrier*). Adapun tempat-tempat yang menyimpan basil ini, memungkinkan penderita mengalami kekambuhan (relaps).¹⁶



Gambar 2. Kelainan patologis pada demam tifoid

HASIL DAN PEMBAHASAN

Diagnosis

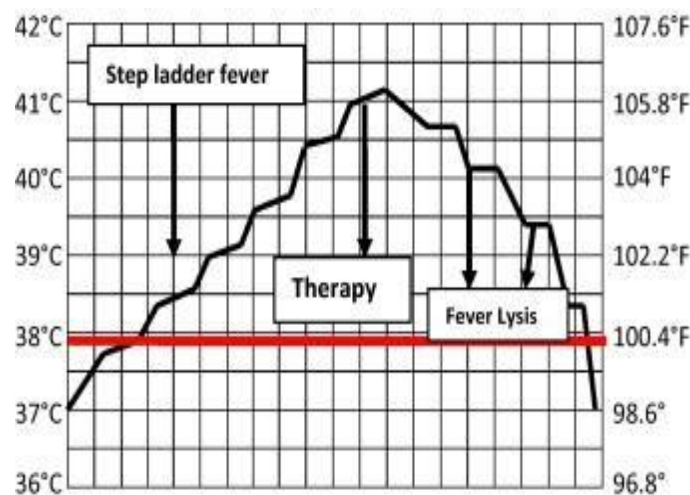
Anamnesis

Berdasarkan hasil penelusuran, masa inkubasi demam tifoid pada anak berkisar antara 6 hingga 30 hari, dengan rata-rata 7-14 hari. Masa inkubasi demam paratifoid biasanya 1 sampai 10 hari. Durasi penyakit ini sekitar 3-4 minggu.⁹

Trias Tifoid :¹⁷

- Demam > 7 hari
- Gangguan gastrointestinal (mual, muntah, diare)
- Penurunan kesadaran (delirium)

Pada awal sakit, demamnya kebanyakan samar-samar saja, selanjutnya suhu tubuh sering turun naik. Pagi lebih rendah atau normal, sore dan malam lebih tinggi (demam intermitten). Demam bersifat *step-ladder* dimana hari ke hari intensitas demam makin tinggi yang disertai banyak gejala lain seperti sakit kepala (pusing-pusing) yang sering dirasakan di area frontal, nyeri otot, pegal-pegal, insomnia, anoreksia, mual dan muntah. Pada minggu ke 2 intensitas demam makin tinggi, kadang-kadang terus menerus (demam kontinu). Bila pasien membaik maka pada minggu ke 3 suhu badan berangsur turun dan dapat normal kembali pada akhir minggu ke 3. Pada demam tifoid berat dapat dijumpai penurunan kesadaran, kejang, dan ikterus.^{1,6,10}



Gambar 3. Demam Stepladder

Pemeriksaan Fisik

Gejala klinis bervariasi dari yang ringan sampai berat dengan komplikasi. Kesadaran menurun, delirium, sebagian besar anak mempunyai lidah tifoid yaitu di bagian tengah kotor dan bagian pinggir hiperemis, meteorismus, hepatomegali lebih sering dijumpai daripada splenomegali. Kadang-kadang terdengar ronki pada pemeriksaan paru. Bradikardi relatif (peningkatan suhu 1°C tidak diikuti peningkatan denyut nadi 8x/menit)⁶

Rose spot, suatu ruam makulopapular yang berwarna merah dengan ukuran 1 – 5 mm, sering kali dijumpai pada daerah abdomen, toraks, ekstremitas dan punggung pada orang kulit putih, tidak pernah dilaporkan ditemukan pada anak Indonesia. Ruam ini muncul pada hari ke 7 – 10 dan bertahan selama 2 -3 hari.⁷

Tanda komplikasi di dalam saluran cerna seperti perdarahan (tinja berdarah/melena), Perforasi usus (pekak hati hilang dengan atau tanpa tanda-tanda peritonitis, bising usus hilang), Peritonitis (nyeri perut hebat, dinding perut tegang dan nyeri tekan, bising usus melemah/hilang). Perlu juga diperiksa adanya tanda komplikasi di luar saluran cerna dan penurunan kesadaran, tanda dehidrasi dan asidosis.⁷

Perforasi usus dan/atau pendarahan GI dapat terjadi pada minggu ketiga dan keempat penyakit; manifestasi neurologis (misalnya, meningitis, sindrom Guillain-Barré) terjadi pada 2–40% pasien.¹⁸

Pemeriksaan Penunjang^{1,7}

a. Pemeriksaan Hematologi

Pemeriksaan hematologi untuk demam tifoid tidak spesifik. Leukopenia sering dijumpai namun bisa terjadi leukositosis pada keadaan adanya penyulit misalnya perforasi. Trombositopenia dapat terjadi, namun bersifat reversibel. Anemia pada demam tifoid dapat disebabkan depresi sumsum tulang dan perdarahan intra intestinal. Pada hitung jenis dapat ditemukan eosinofilia dan limfositosis relatif. Pada demam tifoid dapat terjadi hepatitis tifosa ditandai peningkatan fungsi hati tanpa adanya penyebab hepatitis yang lain.

b. Kultur

Sampai saat ini baku emas diagnosis demam tifoid adalah pemeriksaan kultur. Pemilihan spesimen untuk kultur sebagai penunjang diagnosis pada demam minggu pertama dan awal minggu kedua adalah darah, karena masih terjadi bakteremia. Hasil kultur darah positif sekitar 40%-60%. Sedangkan pada minggu kedua dan ketiga spesimen sebaiknya diambil dari kultur tinja (sensitivitas <50%) dan urin (sensitivitas 20-30%). Sampel biakan sumsum tulang lebih sensitif, sensitivitas pada minggu pertama 90% namun invasif dan sulit dilakukan dalam praktek.

c. Serologis

Pemeriksaan antibodi paling sering dilakukan saat ini, termasuk didalamnya adalah test Widal, test Hemagglutinin (HA), Countercurrent immunoelectrophoresis (CIE), dan test cepat/ rapid test (Typhidot, TUBEX).

Identifikasi Antibodi

Pemeriksaan serologis test cepat antibodi *S. Typhi* saat ini merupakan diagnostik bantu yang paling banyak dilaporkan dan dikembangkan, mengingat sebagian besar penderita demam tifoid adalah penduduk negara berkembang dengan sarana laboratoriumnya terbatas. Pemeriksaan antibodi IgM terhadap antigen O9 lipopolisakarida *S. Typhi* (Tubex) dan IgM terhadap *S. Typhi* (Typhidot) memiliki sensitivitas dan spesifisitas berkisar 70% dan 80%. Hari pemeriksaan terbaik adalah pada anak dengan demam ≥ 5 hari sehingga pemeriksaan ini tidak dianjurkan pada anak dengan demam < 5 hari. Tubex TF skor > 4 indikasi infeksi, 6 indikasi kuat.

Reaksi Widal

Pemeriksaan Widal mengukur kadar antibodi terhadap antigen O dan H dari *S. Typhi* dan sudah digunakan lebih dari 100 tahun. Pemeriksaan Widal memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah, sehingga penggunaannya sebagai satu-satunya pemeriksaan

penunjang di daerah endemis dapat mengakibatkan overdiagnosis. Pada umumnya antibodi O meningkat di hari ke-6-8 dan antibodi H hari ke 10-12 sejak awal penyakit. Diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan bila ada peningkatan titer O aglutinin sekali periksa $\geq 1/200$ (daerah endemis) atau pada titer fase akut terjadi kenaikan 4 kali.

Radiologi

Manifestasi gastrointestinal dan hepatobilier merupakan temuan paling umum pada pencitraan demam tifoid.¹⁹

- Foto thoraks apabila diduga terjadi komplikasi pneumonia.
- Foto abdomen, apabila diduga terjadi komplikasi intrainestinal seperti perforasi usus atau perdarahan saluran cerna.
- Pada perforasi usus tampak:
 - o Distribusi udara tidak merata
 - o Airfluid level
 - o Bayangan radiolusen di daerah hepar
 - o Udara bebas pada abdomen

Diagnosis demam tifoid dapat dibagi menjadi 3, yaitu suspek, probable dan diagnosis pasti demam tifoid. Diagnosis pasti demam tifoid ditegakkan dengan kultur darah atau gal culture. Namun, karena keterbatasan sarana, di PPK 1 hanya sering ditemui suspek dan probable demam tifoid.²⁰

- **Suspek demam tifoid (Suspect case)** ditegakkan bila dari anamnesis dan pemeriksaan fisik didapatkan gejala demam tinggi, gangguan saluran cerna, dan petanda gangguan kesadaran. Diagnosis suspek tifoid hanya dibuat pada pelayanan kesehatan dasar.
- **Demam tifoid klinis (Probable case)** ditegakkan bila Suspek demam tifoid didukung dengan gambaran laboratorium yang menunjukkan tifoid, yaitu:
- Darah perifer lengkap: leukopenia, limfositosis relatif, monositosis, aneosinofilia dan trombositopenia ringan.
- Serologi Widal: Titer O $\geq 1/320$ atau kenaikan titer 4 kali lipat pada pemeriksaan ulang dengan interval 5-7 hari.
- Serologi IgM Salmonella (≥ 4)
- **Diagnosis Pasti Tifoid:**
 - a. Melaksanakan pembiakan ke 2 dengan sampel darah, feses dan urin (sampel feses jarang karena tingginya angka karier)
 - b. Melaksanakan pemeriksaan serologi ke 2 / Widal II
 - c. Pada tahap pemeriksaan mikrobiologis kedua ini telah harus diketahui apakah pasien seorang tifoid dengan menilai
 - Hasil biakan pertama atau
 - Peningkatan titer widal 4 kali lipat atau
 - d. Bila ada fasilitas, dapat dibantu dengan deteksi DNA (PCR)

Diagnosis Banding

Pada stadium dini demam tifoid, beberapa penyakit kadang-kadang secara klinis dapat menjadi diagnosis bandingnya yaitu influenza, gastroenteritis, bronkitis dan bronkopneumonia. Beberapa penyakit yang disebabkan oleh mikroorganisme intraselular seperti tuberkulosis, infeksi jamur sistemik, brucellosis, tularemia, shigelosis dan malaria juga perlu dipikirkan. Pada demam tifoid yang berat, sepsis, leukemia, limfoma dan penyakit Hodgkin dapat sebagai diagnosis banding.⁷

Tatalaksana

Supportif:²¹

1. Istirahat tirah baring dan mengatur tahapan mobilisasi.
2. Diet tinggi kalori dan tinggi protein.
3. Konsumsi obat-obatan secara rutin dan tuntas

4. Kontrol dan monitor tanda vital (tekanan darah, nadi, suhu, kesadaran), kemudian dicatat dengan baik di rekam medik pasien.

Simptomatik:⁹

Antipiretik, misalnya IV paracetamol 10-15 mg / kg bb / dosis, 3 x beri / hari. Mengurangi simtomatis gastrointestinal, misalnya antiemetik (IV ondansetron 0.2 mg / kg bb / dosis)

Kausatif :

Anti Mikroba^{1,7,22}

Demam tifoid adalah penyakit yang disebabkan oleh kuman *Salmonella typhi*, paratyphi A dan paratyphi B. Sehingga, terapi definitif demam tifoid adalah pemberian antibiotik yang tepat.

1. Lini pertama
 - Kloramfenikol (50-100 mg/kgBB/hari dibagi dalam 4 dosis per oral atau intravena) selama 10-14 hari.
 - Ampisilin 200 mg/kgBB/hari dibagi dalam 4 kali pemberian secara intravena.
 - Amoksisilin (aman untuk penderita yang sedang hamil) 100 mg/kgBB/hari dibagi dalam 4 kali pemberian per oral.
 - Trimethoprim-sulfamethoxazole (kotrimoksazol) 48 mg/kgBB/hari (dibagi 2 dosis) peroral selama 10 hari.
2. Lini kedua
 - Ceftriaxone 80 mg/kgBB IM atau IV, sekali sehari, selama 5-7 hari.
 - Cefotaxime 150-200 mg/kgBB/hari dibagi dalam 3- 4 dosis efektif pada isolat yang rentan.
 - Cefixime 10-15 mg/kgBB/hari selama 10 hari
 - Kuinolon (tidak dianjurkan untuk anak <18 tahun karena dinilai mengganggu pertumbuhan tulang).
3. Pada kondisi delirium, sopor dan koma diberikan dexamethasone IV (3 mg/KgBB dalam 30 menit awal, dilanjutkan maintenance 1 mg/KgBB per 6 jam hingga 48 jam).
4. Kasus karier kronik dapat diberikan amoksisilin 40mg/kg/hari dalam 3 dosis atau TMP-SMZ selama 4-6 minggu dapat memberikan kesembuhan 80% pada karier tanpa penyakit saluran empedu.
Seseorang dikatakan karier bakteri kronik apabila didapatkan ekskresi *Salmonella Typhi* di feses atau urin (atau hasil positif kultur cairan empedu atau duodenum) selama lebih dari satu tahun setelah onset demam tifoid akut.

Indikasi Rawat Inap¹

Demam tifoid berat harus dirawat inap di rumah sakit.

- Cairan dan kalori
 - Terutama pada demam tinggi, muntah, atau diare, bila perlu asupan cairan dan kalori diberikan melalui sonde lambung
 - Pada ensefalopati, jumlah kebutuhan cairan dikurangi menjadi 4/5 kebutuhan dengan kadar natrium rendah
 - Penuhi kebutuhan volume cairan intravaskular dan jaringan
 - Pertahankan fungsi sirkulasi dengan baik
 - Pertahankan oksigenasi jaringan, bila perlu berikan O₂
 - Pelihara keadaan nutrisi
 - Pengobatan gangguan asam basa dan elektrolit
- Antipiretik, diberikan apabila demam > 39°C, kecuali pada pasien dengan riwayat kejang demam dapat diberikan lebih awal
- Diet
 - Makanan tidak berserat dan mudah dicerna

- Setelah demam reda, dapat segera diberikan makanan yang lebih padat dengan kalori cukup
- Transfusi darah: kadang-kadang diperlukan pada perdarahan saluran cerna dan perforasi usus

Indikasi Rawat Jalan²¹

1. Pasien dengan gejala klinis yang ringan, tidak ada tanda-tanda komplikasi serta tidak ada komorbid yang membahayakan.
2. Pasien dengan kesadaran baik dan dapat makan minum dengan baik.
3. Pasien dengan keluarganya cukup mengerti tentang cara-cara merawat serta cukup paham tentang tanda bahaya yang akan timbul dari tifoid.
4. Rumah tangga pasien memiliki atau dapat melaksanakan sistem pembuangan ekskreta (feses, urin, muntahan) yang memenuhi syarat kesehatan.
5. Dokter bertanggung jawab penuh terhadap pengobatan dan perawatan pasien.
6. Dokter dapat memprediksi pasien tidak akan menghadapi bahaya-bahaya yang serius.
7. Dokter dapat mengunjungi pasien setiap hari. Bila tidak bisa harus diwakili oleh seorang perawat yang mampu merawat demam tifoid.
8. Dokter mempunyai hubungan komunikasi yang lancar dengan keluarga pasien.

Komplikasi^{16,40}

1. Tifoid toksik (tifoid ensefalopati)
Penderita dengan sindrom demam tifoid dengan panas tinggi yang disertai dengan kekacauan mental hebat, kesadaran menurun, mulai dari delirium sampai koma. Analisa cairan otak biasanya dalam batas-batas normal.
2. Syok septik
Penderita dengan demam tifoid, panas tinggi serta gejala-gejala toksemia yang berat menunjukkan sepsis. Selain itu, terdapat gejala gangguan hemodinamik seperti tekanan darah turun, nadi halus dan cepat, keringat dingin dan akral dingin.
3. Perdarahan dan perforasi intestinal (peritonitis)
Komplikasi perdarahan ditandai dengan *hematoschezia*. Dapat juga diketahui dengan pemeriksaan feses (*occult blood test*). Komplikasi ini ditandai dengan gejala akut abdomen dan peritonitis berupa suhu menurun, nyeri abdomen, muntah, nyeri tekan pada palpasi, bising usus menurun sampai menghilang, *defence musculaire* positif, pekak hati hilang. Pada foto polos abdomen 3 posisi dan pemeriksaan klinis bedah didapatkan gas bebas dalam rongga perut.
4. Hepatitis tifosa
Kelainan berupa ikterus, hepatomegali dan kelainan tes fungsi hati.
5. Pankreatitis tifosa
Terdapat tanda pankreatitis akut dengan peningkatan enzim lipase dan amilase. Tanda ini dapat dibantu dengan USG atau CT Scan.
6. Pneumonia
Didapatkan tanda pneumonia yang diagnosisnya dibantu dengan foto polos toraks.
7. Pada organ lain dapat terjadi seperti meningitis, pielonefritis, endokarditis, osteomielitis, dan lain-lain

Prognosis²³

Prognosis adalah bonam, namun ad sanationam dubia ad bonam, karena penyakit dapat terjadi berulang.

Pencegahan⁷

Secara umum, untuk memperkecil kemungkinan tercemar *S.typhi*, maka setiap individu harus memperhatikan kualitas makanan dan minuman yang mereka konsumsi. *Salmonella typhi* di dalam

air akan mati apabila dipanasi setinggi 57°C untuk beberapa menit atau dengan proses iodinasi/klorinasi. Untuk makanan, pemanasan sampai suhu 57°C beberapa menit dan secara merata juga dapat mematikan kuman *Salmonella typhi*. Penurunan endemisitas suatu negara/ daerah tergantung pada baik buruknya pengadaan sarana air dan pengaturan pembuangan sampah serta tingkat kesadaran individu terhadap higiene pribadi. Imunisasi aktif dapat membantu menekan angka kejadian demam tifoid.

Demam Tifoid dengan Trombositopenia Berat

Trombositopenia adalah jumlah trombosit di bawah batas bawah normal. Jumlah trombosit normal adalah $150 - 450 \times 10^9/L$. Trombositopenia mengacu pada penurunan jumlah trombosit hingga $<150 \times 10^9/L$, meskipun perdarahan yang signifikan secara klinis tidak terlihat hingga jumlahnya turun jauh di bawah $50 \times 10^9/L$. Trombosit dilepaskan dari sinusoid sumsum tulang ke dalam aliran darah di mana ia bersirkulasi untuk jangka waktu tertentu setelah pemisahannya dari megakariosit.^{5,24}

Demam tifoid merupakan masalah kesehatan masyarakat yang besar di negara-negara berkembang.²⁵ Prevalensi tertinggi terdapat pada bayi, anak-anak dan remaja, dimana sanitasi dan praktik penanganan makanan yang buruk terus membuat demam tifoid menjadi masalah kesehatan masyarakat yang terus berlanjut.²⁶ Demam tifoid juga dapat melibatkan berbagai organ, dan dapat menimbulkan berbagai presentasi mulai dari demam tifoid yang tidak berkomplikasi hingga demam tifoid berkomplikasi.²⁷ Endotoksin, meskipun tidak cukup dilepaskan ke dalam sirkulasi, dapat bekerja secara lokal di hati, limpa dan organ retikuloendotelial lainnya untuk menghasilkan perubahan pada profil hematologi.²⁸ Penderita tifoid menunjukkan sejumlah perubahan pada profil hematologi mulai dari anemia, leukopenia, eosinopenia, trombositopenia hingga diatesis perdarahan.²⁹ Salah satu perubahan pada profil hematologi yang sering dilaporkan terjadi pada penderita tifoid adalah trombositopenia. Trombositopenia dapat ditemui sebagai komplikasi dari demam tifoid.³⁵

Adanya trombositopenia diduga sebagai akibat dari penekanan sumsum tulang, kerusakan perifer pada sistem retikuloendotelial, kerusakan yang diinduksi autoimun, dan trombositopenia yang diinduksi endotoksin *Salmonella*.¹¹ Supresi sumsum tulang terutama selama fase septikemia awal infeksi diyakini menjadi penyebab trombositopenia.³⁰ Trombositopenia juga disebabkan oleh invasi organ hematopoietik oleh *S. typhi* yang menyebabkan depresi hematopoiesis.³¹ Trombositopenia dapat menyebabkan lesi perdarahan berkepanjangan di saluran usus dengan konsekuensi bahaya perdarahan dan perforasi dinding usus.

Trombositopenia dibagi menjadi 3 yaitu trombositopenia ringan ($100 - 150 \times 10^9/L$), sedang ($50 - 99 \times 10^9/L$), dan berat ($<50 \times 10^9/L$).³² Demam tifoid yang menyebabkan trombositopenia berat (jumlah trombosit $<50 \times 10^9/L$) membuat pasien rentan terhadap gangguan perdarahan seperti perdarahan saluran cerna dan perdarahan intrakranial.^{33,34,39}

Belum ada penelitian atau pedoman yang membahas tentang penanganan trombositopenia berat pada demam tifoid. Beberapa laporan kasus menggambarkan trombosit akan segera kembali normal setelah memulai terapi antibiotik tanpa perlu transfusi trombosit.³⁶ Namun, beberapa penelitian mengatakan karena risiko perdarahan meningkat ketika jumlah trombosit turun di bawah $20 \times 10^9/L$, kadar ini secara tradisional dianggap sebagai ambang batas untuk transfusi trombosit profilaksis.³⁷

Jumlah trombosit tidak boleh menjadi satu-satunya indikator untuk menentukan transfusi. Elemen penting lainnya yang menunjukkan pasien berisiko tinggi mengalami perdarahan, dan dengan demikian cenderung memiliki kebutuhan transfusi trombosit yang meningkat, termasuk suhu tubuh yang meningkat, sepsis, dan penurunan cepat jumlah trombosit.³⁸

KESIMPULAN

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*, dengan penularan utama melalui jalur fekal-oral. Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan, terutama di negara berkembang seperti Indonesia, dengan prevalensi tinggi pada kelompok usia anak dan remaja.

Gejala demam tifoid bervariasi, mulai dari ringan hingga berat, dengan demam berkepanjangan yang disertai gangguan gastrointestinal dan gejala sistemik lainnya. Diagnosis pasti memerlukan pemeriksaan kultur darah sebagai gold standard, meskipun dalam praktik klinis sering kali digunakan pemeriksaan serologis sebagai penunjang.

Salah satu komplikasi yang dapat terjadi adalah trombositopenia berat, yaitu kondisi di mana jumlah trombosit turun di bawah $50 \times 10^9/L$, yang meningkatkan risiko perdarahan serius seperti perdarahan gastrointestinal dan intrakranial. Mekanisme terjadinya trombositopenia diduga terkait dengan supresi sumsum tulang, kerusakan sistem retikuloendotelial, serta efek dari endotoksin *Salmonella*.

Hingga saat ini belum tersedia panduan resmi dalam penanganan trombositopenia berat pada demam tifoid. Namun, laporan-laporan kasus menunjukkan bahwa kondisi ini seringkali membaik dengan pemberian antibiotik yang sesuai, tanpa memerlukan transfusi trombosit, kecuali bila jumlah trombosit sangat rendah ($<20 \times 10^9/L$) atau disertai risiko perdarahan aktif.

Tatalaksana demam tifoid secara umum mencakup terapi kausatif dengan antibiotik lini pertama atau kedua, serta terapi suportif dan simptomatik sesuai gejala. Pencegahan difokuskan pada perbaikan sanitasi, higiene individu, dan imunisasi tifoid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Pedoman Pelayanan Medis. 2009.
2. Gunawan A, Rahman IA, Nurapandi A, Maulana NC. HUBUNGAN PERSONAL HYGIENE DENGAN KEJADIAN DEMAM TYPHOID PADA REMAJA DI WILAYAH KERJA PUSKESMAS IMBANAGARA KABUPATEN CIAMIS [Internet]. Umtas.ac.id. [cited 2024 Nov 29]. Available from: <https://journal.umtas.ac.id/index.php/healthcare/article/download/2418/1169/8373>
3. Darmawan, Dr.A.C. Mengenal Demam tifoid, IDAI. Available at: <https://www.idai.or.id/artikel/klinik/keluhan-anak/mengenal-demam-tifoid#:~:text=Demam%20tifoid%2C%20oleh%20orang%20awam,erat%20kaitannya%20dengan%20higienisitas%20seseorang>.
4. Malik AS. Complications of bacteriologically confirmed typhoid fever in children. J Trop Pediatr [Internet]. 2019;48(2):102–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/48.2.102>
5. Marcdante KJ, Kliegman RM. Nelson's Essentials of Pediatrics 22th edition. Elsevier. 2024.
6. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. 2006. Tersedia di: <https://persi.or.id/wp-content/uploads/2020/11/kmk3642006.pdf>
7. Soedarmo, Sumarmo S., dkk. Demam tifoid. Dalam : Buku ajar infeksi & pediatri tropis. Ed. 2. Jakarta : Badan Penerbit IDAI ; 2008. h. 338-45.
8. Febriani S, Rosyidah DU, Hernawan B, Risanti ED. Correlation between leucocyte count and trombocyte count with fever duration in pediatric patients with typhoid fever [Internet]. Ums.ac.id. [cited 2024 Dec 1]. Available from: <https://publikasiilmiah.ums.ac.id/xmlui/bitstream/handle/11617/12806/86.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Lestari, R.P. and Arguni, E. (2018) 'Profil klinis anak dengan demam tifoid di Rumah Sakit Umum Pusat Dr Sardjito Yogyakarta', Sari Pediatri, 19(3), p. 139. doi:10.14238/sp19.3.2017.139-44.
10. Hughes, M., Appiah, G. and Watkins, L.F. (2024) 'Typhoid & Paratyphoid Fever', Typhoid & Paratyphoid Fever CDC Yellow Book 2024, pp. xxiii–xxiv. doi:10.1093/oso/9780197570944.002.0005.
11. Ahmad N, Chattha MN, Nayyar ZA. Frequency of thrombocytopenia in children with Enteric fever at PAF hospital sargodha [Internet]. Pjmhsonline.com. [cited 2024 Dec 1]. Available from: https://pjmhsonline.com/2020/jan_march/pdf/632.pdf

12. Direktorat Jenderal PPM & PL, Departemen Kesehatan Indonesia. Pedoman pengendalian demam tifoid bagi tenaga kesehatan. Jakarta, 2003.
13. Departemen Kesehatan RI. 2013. Profil Kesehatan Indonesia In: Abdurrahman., Febrina. E ed Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Demam Tifoid Di Rumah Sakit Al Islam Bandung, Farmaka, 16(2), pp.87–96.
14. Typhoid & paratyphoid fever [Internet]. Cdc.gov. [cited 2024 Dec 1]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/typhoid-and-paratyphoid-fever>
15. Bhandari J, Thada PK, Hashmi MF, DeVos E. Typhoid fever. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
16. JDIH Kementerian Kesehatan [Internet]. Kemkes.go.id. [cited 2024 Dec 1]. Available from: <https://regulasi.bkpk.kemkes.go.id/detail/e8992db6-67b9-4316-be0d-9704b37f5f7e/>
17. Rahmat W, Akune K, Sabir M. Demam Tifoid dengan Komplikasi Sepsis : Pengertian, Epidemiologi, Patogenesis, dan Sebuah Laporan Kasus [Internet]. Untad.ac.id. [cited 2024 Dec 1]. Available from: <https://jurnal.fk.untad.ac.id/index.php/medpro/article/download/442/245/1079>
18. Harrison's Manual of Medicine 20th ed. Mc Graw Hill. 2020
19. Radiopaedia.org. [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/typhoid-fever-3>
20. Kdi-idi.or.id. [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://kdi-idi.or.id/wp-content/uploads/2024/08/4.-DEMAM-TIFOID.pdf.pdf>
21. Edisi I. PANDUAN PRAKTIK KLINIS BAGI DOKTER DI FASILITAS PELAYANAN KESEHATAN PRIMER [Internet]. Idiwilayahdiy.com. [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://idiwilayahdiy.com/joimg/download/buku-panduan-praktik-klinis-bagi-dokter-di-fasilitas-pelayanan-kesehatan-pr-707-Panduan-Praktik-Klinis-155.pdf>
22. Buku Saku Pelayanan Kesehatan Anak di Rumah Sakit.
23. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, eds. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 4 ed. Vol. III. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI;2006.
24. Lightsey AL Jr. Thrombocytopenia in children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2020;27(2):293–308. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031395516338524>
25. Parry CM, Beeching NJ. Epidemiology, diagnosis and treatment of enteric fever. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2022;11(5):583–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00001432-199810000-00010>
26. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid Fever. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010;50(2):241–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/649541>
27. Dheer G, Kundra S, Singh T. Clinical and laboratory profile of enteric fever in children in northern India. *Trop Doct* [Internet]. 2012;42(3):154–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1258/td.2012.110442>
28. Khosla SN, Anand A, Singh U, Khosla A. Haematological profile in typhoid fever. *Trop Doct* [Internet]. 2019;25(4):156–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/004947559502500404>
29. Kumar D, Kapoor A. An unusual presentation of Enteric fever. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2013;52(4):364–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0009922811424773>
30. View of Hematological profile in typhoid fever [Internet]. Medresearch.in. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://pathology.medresearch.in/index.php/jopm/article/view/4/7>
31. Okafor, A.i. (2007) Haematological Alterations Due to Typhoid Fever in Enugu Urban-Nigeria. *Malaysian Journal of Microbiology*, 3, 19-22. - references - scientific research publishing [Internet]. Scirp.org. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2260658>

32. Gauer RL, Whitaker D. Thrombocytopenia: Evaluation and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2022 [cited 2024 Dec 3];106(3):288–98. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2022/0900/thrombocytopenia.html>
33. Quinones-Hinojosa A, Gulati M, Singh V, Lawton MT. Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2021 [cited 2024 Dec 3];15(4):1–17. Available from: <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/15/4/foc.2003.15.4.3.xml>
34. Yildirim I, Ceyhan M, Bayrakci B, Uysal M, Kuskonmaz B, Ozaltin F. A case report of thrombocytopenia-associated multiple organ failure secondary to *Salmonella enterica* serotype typhi infection in a pediatric patient: Successful treatment with plasma exchange. *Ther Apher Dial* [Internet]. 2018;14(2):226–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00714.x>
35. Serefhanoglu K, Kaya E, Sevinc A, Aydogdu I, Kuku I, Ersoy Y. Isolated thrombocytopenia: the presenting finding of typhoid fever: <I>Isolated thrombocytopenia</i>. *Clin Lab Haematol* [Internet]. 2019;25(1):63–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2257.2003.00478.x>
36. Al Reesi M, Stephens G, McMullan B. Severe thrombocytopenia in a child with typhoid fever: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2016;10(1). Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5134245/pdf/13256_2016_Article_1138.pdf
37. Stroncek DF, Rebulla P. Platelet transfusions. *Lancet* [Internet]. 2007;370(9585):427–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607611982>
38. Hänseler E, Fehr J, Keller H. Estimation of the lower limits of manual and automated platelet counting. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2022;105(6):782–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/105.6.782>
39. Rab ZZU, Beig FK. Intracranial haemorrhage in typhoid fever. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* [Internet]. 2008 [cited 2024 Dec 6];18(8):522–3. Available from: <https://www.jcpsp.pk/archive/2008/Aug2008/16.pdf>
40. Birkhold M, Coulibaly Y, Coulibaly O, Dembélé P, Kim DS, Sow S, et al. Morbidity and mortality of typhoid intestinal perforation among children in sub-Saharan Africa 1995–2019: A scoping review. *World J Surg* [Internet]. 2020;44(9):2892–902. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7236653/pdf/268_2020_Article_5567.pdf