

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum Tentang Demam Tifoid

2.1.1 Definisi Demam Tifoid

Typhus abdominalis atau yang dikenal dengan nama demam tifoid merupakan salah satu infeksi menyerang usus kecil secara sistemik yang diakibatkan oleh bakteri jenis gram negatif (Aisyah Adfiansha et al., 2023). Demam tifoid merupakan jenis terbanyak dari *salmonella*. Jenis lain dari demam enterik adalah demam paratifoid yang disebabkan oleh *Salmonella paratyphi* A, B, dan C. Gejala demam tifoid cenderung lebih parah dibandingkan dengan jenis demam enterik lainnya (Rizkiawati et al., 2022)

Penyakit ini dapat menular melalui konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi bakteri *Salmonella typhi*. Demam tifoid juga bisa menyebar melalui kontak langsung dengan tinja, urin, atau sekresi dari orang yang terinfeksi. *Salmonella typhi* termasuk bakteri Gram-negatif, non-spora, memiliki flagela, dan bersifat fakultatif anaerob (Mulyani et al., 2024).

2.1.2 Epidemiologi

Penyakit infeksi bakteri *Salmonella typhi* terdapat diseluruh dunia, terutama pada negara-negara yang berkembang dan di daerah tropis. Demam tifoid di Indonesia jarang terjadi dalam bentuk epidemi, namun lebih sering bersifat endemis dan banyak ditemukan di kota-kota besar. Penyakit infeksi bakteri *Salmonella typhi* menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Menurut survei di rumah sakit besar, jumlah kasus demam tifoid menunjukkan peningkatan setiap tahunnya, dengan rata-rata kejadian mencapai 500 per 100.000 penduduk dan tingkat kematian sekitar 0,6-5% (Mining, 2022)

2.1.3 Patogenesis

Penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* melalui beberapa tahap, dimulai dengan masuknya bakteri melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi lewat jalur oral-fekal. Setelah itu, tubuh akan melaksanakan mekanisme pertahanan dengan serangkaian respons imun, baik lokal maupun sistemik, yang bersifat spesifik dan non-spesifik, serta humoral dan seluler. Meskipun *Salmonella typhi* masuk ke saluran pencernaan, tidak selalu akan

menyebabkan infeksi, karena untuk menimbulkan infeksi, bakteri ini harus mampu mencapai usus halus. Keasaman lambung ($\text{pH} \leq 3,5$) menjadi salah satu faktor utama yang menghambat *Salmonella typhi* untuk mencapai usus halus. Namun sebagian besar kuman *Salmonella typhi* dapat bertahan karena memiliki gen ATR (acid tolerance response) (Mahfudah, 2024).

Bakteri *Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan, melewati lambung dan menembus lapisan epitel usus untuk berkembang biak dalam makrofag. Setelah itu, bakteri masuk ke kelenjar getah bening mesenterika, menyebar ke aliran darah, dan menyebabkan sepsis asimtomatik. Bakteri yang ada dalam darah kemudian menyebar ke organ-organ seperti hati dan sumsum tulang, menyebabkan sepsis kedua dengan gejala yang lebih jelas. Bakteri kembali ke usus kecil, menyebabkan infeksi ulang, dan sebagian dikeluarkan melalui feses. Masa inkubasi *Salmonella typhi* berkisar antara 12 hingga 36 jam, dengan gejala awal berupa demam, sakit perut, dan diare. Limfosit T dan B bergerak menuju kelenjar getah bening, hati, dan limpa, dimana bakteri difagositosis oleh makrofag. *Salmonella typhi* dapat bertahan hidup dalam monosit setelah fagositosis. Selama infeksi, bakteri menyebar ke organ-organ seperti hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan ileum terminal. Di hati, bakteri merangsang sel Kupffer untuk menetralkan bakteri, namun bakteri yang bertahan hidup dapat merusak hepatosit dan menyebabkan kematian sel. Dalam 1-3 minggu, bakteri berkembang biak di hati, limpa, dan sistem endotel, serta menyebabkan infeksi sekunder di usus halus (Ummah, 2019)

2.1.4 Gejala Klinis

Salmonella typhi adalah bakteri penyebab demam tifoid yang dapat berlangsung lama, yang menyebabkan penumpukan bakteri dan peradangan yang merusak dinding usus serta organ hati. Pada minggu pertama, gejala infeksi akut mulai muncul, seperti sakit kepala, demam, pusing, kehilangan nafsu makan, nyeri otot, mual, sembelit, muntah atau diare, sakit perut, batuk, dan bahkan mimisan. Pada minggu kedua, gejala semakin memburuk, seperti demam, bradikardia relatif (detak jantung yang lebih rendah dari biasanya meskipun suhu tubuh meningkat), lidah tifoid (terlihat kotor di bagian tengah dengan tepi dan ujung berwarna merah, disertai tremor), hepatomegali (pembesaran hati), splenomegali (pembesaran

limpa), serta gangguan kesadaran. Demam akan meningkat secara bertahap pada sore atau malam hari, kemudian menurun pada siang hari. Suhu tubuh akan terus meningkat, mencapai sekitar 39 hingga 40°C pada minggu kedua, yang merupakan periode inkubasi demam tifoid, yakni antara 7-14 hari. Gejala klinis demam tifoid dapat dimulai dari keluhan ringan seperti malaise hingga gejala sistemik yang lebih parah dengan berbagai komplikasi, termasuk pendarahan usus, perforasi usus, dan ensefalopati (kerusakan fungsi otak). Pada beberapa kasus, ruam bisa muncul, dan penyakit yang parah dapat menyebabkan komplikasi serius serta kematian. (Ummah, 2019)

2.2 Tinjauan Umum Tentang *Salmonella Typhi*

2.2.1 Definisi *Salmonella typhi*

Salmonella typhi adalah bakteri Gram-negatif yang tidak membentuk spora dan bergerak menggunakan flagela peritrik. Bakteri ini bersifat fakultatif intraseluler. Sebagai anggota keluarga *Enterobacteriaceae*, *Salmonella typhi* dapat dikelompokkan menjadi beberapa serovar berdasarkan variasi antigen pada permukaannya, yaitu antigen somatik O, antigen kapsul Vi, dan antigen flagel H. Infeksi virus dapat menyebabkan perubahan pada komposisi antigen O yang terbuat dari polisakarida. Selain itu, *Salmonella typhi* juga dapat dibagi menjadi biovar berdasarkan kemampuannya dalam memfermentasi xylosa, yang membedakan antara *Salmonella typhi* xylosa positif dan xylosa negatif.

Dalam bukunya, Kasim (2020) menjelaskan bahwa *Salmonella sp.* adalah mikroorganisme yang dapat bertahan hidup baik dengan adanya oksigen maupun tanpa oksigen. Bakteri ini tumbuh optimal pada suhu 37°C dan pH antara 6 hingga 8. Karena memiliki flagela, *Salmonella sp.* dapat menyebabkan hemolisis pada media Blood Agar Plate (BAP) dan menunjukkan hasil uji motilitas yang positif. Kecuali *Salmonella typhi*, yang tidak menghasilkan gas, bakteri ini dapat memfermentasi glukosa, manitol, dan maltosa pada media MacConkey (MC), menghasilkan gas dan asam. Namun, bakteri ini tidak dapat memfermentasi laktosa. Pada uji biokimia, *Salmonella sp.* menunjukkan hasil negatif untuk indol, positif untuk Methyl Red (MR), negatif untuk Voges-Proskauer (VP), dan mungkin positif untuk sitrat. Bakteri ini juga tidak menghidrolisis urea dan menghasilkan gas hidrogen sulfida (H₂S) (Paramartha, 2024).

2.2.2 Klasifikasi *Salmonella Typhi*

Salmonella sp. termasuk dalam kingdom *Bacteria*, phylum *Proteobacteria*, class *Gamma Proteobacteria*, ordo *Enterobacteriales*, family *Enterobacteriaceae*, genus *Salmonella*, dan spesies seperti *S. enterica*. Bakteri ini pertama kali ditemukan dan diamati pada penderita demam tifoid oleh Eberth pada tahun 1880, dan penemuannya dibuktikan oleh Robert Koch melalui budidaya bakteri pada tahun 1881. *Salmonella sp.* memiliki bentuk batang dan, pada pewarnaan Gram, muncul berwarna merah muda (gram negatif). *Salmonella sp.* memiliki ukuran antara 2 μ hingga 4 μ panjang dan 0,6 μ lebar, dilengkapi dengan flagel (kecuali pada *S. gallinarum* dan *S. pullorum*), dan tidak membentuk spora. Bakteri ini hidup di saluran pencernaan (usus halus) manusia dan hewan. Suhu ideal untuk pertumbuhannya adalah 37°C dengan pH antara 6 hingga 8.

Dalam sistem klasifikasi Kauffman dan White, *Salmonella sp.* dikelompokkan berdasarkan antigen atau DNA, yaitu kelompok I enteric, II salamae, IIIa arizonae, IIIb houtenae, IV diarizonae, V bongori, dan VI indica. Komposisi dasar DNA dari *Salmonella sp.* adalah 50–52 mol% G+C, yang mirip dengan *Escherichia*, *Shigella*, dan *Citrobacter*. Namun, dalam praktiknya, tatanama yang lebih sering digunakan untuk *Salmonella sp.* didasarkan pada epidemiologi, jenis inang, dan spesies struktur antigen (misalnya *S.typhi*, *S .thipirium*). Beberapa spesies utama dari *Salmonella sp.* meliputi *S. typhi* (dengan satu serotipe), *S. choleraesuis*, dan *S. enteritidis* (yang memiliki lebih dari 1500 serotipe). Sementara itu, spesies seperti *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*, dan *S. paratyphi C* termasuk dalam kategori *S. enteritidis* (Kasim, 2020)

2.2.3 Morfologi

Bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* berasal dari Genus *Salmonella*. Bakteri ini memiliki bentuk batang, bersifat gram negatif, tidak membentuk spora, motil, berkapsul, dan dilengkapi dengan flagela (bergerak menggunakan rambut getar). *Salmonella* dapat bertahan hidup selama beberapa minggu di lingkungan luar, seperti dalam air, es, sampah, dan debu. Bakteri ini dapat mati jika dipanaskan pada suhu 600°C selama 15-20 menit, melalui proses pasteurisasi, pendidihan, atau klorinasi (Karunia, 2016)

2.2.4 Struktur Antigen

Salmonella typhi merupakan bakteri berbentuk batang gram negatif yang umumnya bergerak dengan flagel dan bersifat aerobik. *Salmonella typhi* memiliki 3 jenis antigen, yaitu :

- a. Antigen O (somatik), yang berperan penting dalam menentukan virulensi bakteri, memiliki struktur kimia berupa lipopolisakarida dan terdapat pada lapisan luar tubuh bakteri. Antigen ini bersifat hidrofilik, mampu bertahan terhadap panas selama 2–5 jam pada suhu 100°C, serta tahan terhadap alkohol 96% dan etanol 96% selama 4 jam pada suhu 37°C. Namun, antigen O tidak dapat bertahan terhadap formaldehida. IgM adalah antibodi yang diproduksi untuk melawan antigen ini.
- b. Antigen H (flagella) terletak pada flagel dan fimbria (pili) bakteri. Flagel terdiri dari tiga bagian: badan basal, yang merupakan struktur protein yang tahan terhadap formaldehida, tetapi tidak tahan terhadap panas atau alkohol pada suhu 60°C, serta dinding sel bakteri. Untuk memeriksa asam nukleat bakteri *S. typhi*, digunakan flagelin ini, yang memiliki berat molekul antara 51–57 kDa. *Salmonella* memiliki dua fase antigen H, yaitu fase I (spesifik) dan fase II (non-spesifik), di mana antigen H dipisahkan. Karena sifat imunogeniknya, antigen H memicu produksi antibodi IgG.
- c. Antigen Vi (permukaan) terdapat pada kapsul bakteri dan berfungsi melindungi bakteri dari fagositosis. Antigen ini terdiri dari polimer polisakarida asam dan bersifat termolabil, mudah rusak akibat panas pada suhu 60°C selama satu jam. Adanya antigen Vi menunjukkan bahwa bakteri tersebut bersifat virulen. Selain itu, antigen Vi berperan dalam menentukan sensitivitas bakteri terhadap bakteriofag. Di laboratorium, antigen Vi digunakan untuk diagnosis cepat infeksi *S. typhi* serta untuk mendeteksi pasien yang menjadi pembawa bakteri ini

2.3 Jenis Jenis Pemeriksaan Demam Tifoid

2.3.1 Pemeriksaan Widal Kualitatif

Pemeriksaan Widal merupakan pemeriksaan serologis untuk mendeteksi antibodi terhadap bakteri *Salmonella typhi*, berdasarkan reaksi aglutinasi antara antigen bakteri dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen Widal

menggunakan suspensi bakteri *Salmonella* yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Aglutinin O adalah aglutinin yang mula-mula timbul pada fase akut demam tifoid, kemudian disusul dengan peningkatan aglutinin H. Aglutinin O masih terdeteksi dalam darah penderita demam tifoid yang telah sembuh hingga 4-6 bulan pasca demam tifoid, sedangkan aglutinin H akan lebih lama menetap dalam darah yaitu sekitar 9-12 bulan (Karunia, 2016)

2.3.2 Pemeriksaan Widal Kuantitatif

Uji widal adalah memeriksa reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita yang telah mengalami pengenceran berbeda-beda terhadap antigen somatik (O) dan flagela (H) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi aglutinasi. Pengenceran tertinggi yang masih menimbulkan aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum. Semakin tinggi titernya, semakin besar kemungkinan infeksi ini. Hasil pemeriksaan tes widal dianggap positif mempunyai arti klinis sebagai berikut :

1. Titer antigen O sampai 1/80 pada awal penyakit berarti suspek deman tifoid, kecualip pasien yang telah mendapat vaksinasi
2. Titer antigen O diatas 1/160 berarti indikasi kuat terhadap demam tifoid
3. Titer antigen H sampai 1/40 suspek terhadap demam tifoid
4. Titer antigen H diatas 1/80 memberikan indikasi adanya demam tifoid (Kasim, 2020)

2.3.3 Uji Tubex

Uji Tubex merupakan uji semi-kuantitatif kolometrik yang cepat (beberapa menit) dan mudah untuk dikerjakan. Uji ini mendeteksi antibodi anti-*S.typhi* O9 pada serum pasien, dengan cara menghambat ikatan antara IgM anti-O9 yang terkonjugasi pada partikel latex yang berwarna dengan lipopolisakarida *S.typhi* yang terkonjugasi pada partikel magnetik latex. Hasil positif uji Tubex ini menunjukkan terdapat infeksi *Salmonellae serogroup* D walau tidak secara spesifik menunjuk pada *S.typhi*. Infeksi oleh *S.paratyphi* akan memberikan hasil negatif. Interpretasi hasil dengan membandingkan warna yang timbul pada hasil reaksi pemeriksaan dengan warna standart yang memiliki skor yang terdapat pada kit tubex (Kasim, 2020)

2.3.4 Uji ELISA

Uji ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) merupakan pemeriksaan serologis yang sering dipakai untuk menganalisis adanya interaksi antigen-antibodi di dalam suatu sampel dengan menggunakan enzim. Hasil dinyatakan sebagai negatif dan positif berdasarkan indeks antibodi yaitu nilai hasil dari OD sampel dibagi dengan nilai cut off. Nilai cut off ditentukan berdasarkan OD kalibrator dikali dengan kalibrator faktor. Indeks antibodi ELISA berkisar dari $< 0,9$ (negatif) dan $> 1,1$ (positif) (Jayadi, 2015)

2.3.5 Spesimen Pemeriksaan Widal

Spesimen yang dapat digunakan untuk uji laboratorium serologis pemeriksaan Widal yaitu serum, dan plasma EDTA

A. Serum

Serum adalah cairan yang terbentuk setelah darah dibiarkan membeku selama 10-30 menit, kemudian disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Selama pembekuan, fibrinogen dalam darah akan berubah menjadi fibrin. Serum juga dikenal sebagai plasma yang tidak mengandung antikoagulan

B. Plasma EDTA

Plasma adalah bagian cair dari darah yang telah dicegah untuk membeku dan lebih menggambarkan darah ketika bersirkulasi dalam tubuh, untuk menjegah terjadinya pembekuan maka darah dimasukkan dalam tabung EDTA berwarna ungu yang ada antikogulan (Karunia, 2016)