

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Demam Tifoid

2.1.1. Definisi Demam Tifoid

Demam tifoid adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *salmonella typhi* penularan biasanya terjadi melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi. Di Indonesia, insiden demam tifoid diperkirakan berkisar antara 350 dan 810 kasus per 100.000 orang, penyakit ini menempati urutan kelima di antara penyakit menular lainnya. (Yulianti et al., 2024)

2.1.2. Epidemiologi Demam Tifoid

Pada tahun 2010, ada 26,9 juta kasus demam tifoid di seluruh dunia. Sekitar 21 juta kasus demam tifoid dan sekitar 700 kematian, ini menjadi masalah serius di negara-negara berkembang dan di negara tropis. berdasarkan studi epidemiologi yang dilakukan di lima negara Asia, kejadian demam tifoid di Indonesia sekitar 81,7 kasus per 100.000 penduduk per tahun. angka tersebut masih dibawah Pakistan (451,7 kasus per 100.000 penduduk) dan India (493,5 kasus per 100.000 penduduk). Menurut data kementrian Kesehatan republik indonesia, kasus demam tifoid di Indonesia sekitar 350 - 810 kasus per 100.000 orang Itu berarti 600.000-1.500.000 kasus demam tifoid terjadi setiap tahun(Levani et al, 2020)

2.1.3. Patogenesis Demam Tifoid

Bakteri *Salmonella typhi* yang dapat menyebabkan demam tifoid berkisar antara 1.000 hingga 1.000.000 organisme. Bakteri tersebut dapat menular melalui feses manusia yang mengandung bakteri *Salmonella typhi*. Bakteri akan masuk melewati lambung dan menembus ke mukosa epitel usus selanjutnya berkembang biak di dalam makrofag. Bakteri yang berkembang biak di dalam makrofag akan masuk ke kelenjar getah bening mesenterium dan masuk ke dalam peredaran darah, menyebabkan bakterimia pertama yang asimtomatis. Bakteri tersebut masuk ke organ terumata seperti hepar dan sumsum tulang dan melepaskan bakteri dan endotoksin ke peredaran darah, menyebabkan bakterimia kedua. Bakteri ini masuk kembali ke dalam usus kecil, menyebabkan infeksi. *Salmonella typhi* dapat berkembang biak selama masa inkubasi, yang dapat, menimbulkan

gejala demam, sakit perut, dan diare. inkubasi *salmonella typhi* 12 hingga 36 jam (Normaidah, 2020)

2.1.4. Gejala Klinis

Demam ini biasanya menyerang usia 5 sampai 30 tahun. Penelitian baru ini menganalisis faktor pendidikan dan pengetahuan ibu mengenai penanggulangan demam typhoid pada bayi usia 0 sampai 24 bulan (Dwi et al., 2023). Gejala klinis dan pemeriksaan fisik dan laboratorium dapat digunakan untuk mengetahui gejala penyakit demam tifoid (Kusumaningrat et al, 2014). Demam tifoid terjadi pada sore atau malam hari dengan kenaikan suhu yang lambat atau bertahap (step ladder fever) disertai dengan pembusukan, sakit kepala, anoreksia, mual, rasa tidak nyaman pada perut yang tidak spesifik, dan batuk kering (Nurfadly dkk ., 2021).

2.2. Pengertian Salmonella Typhi

Paratyphi A, B, C dan typhi merupakan beberapa bakteri Enterococcus yang menyerang saluran pencernaan dan mengakibatkan demam tifoid. Bakteri ini dapat hidup di air dan masuk ke tubuh manusia melalui makanan yang tercemar. (Dwi Cahyani et al, 2021)

Salmonella typhi bakteri berbentuk batang, berukuran 0,7-1,5µm dan 2,0-5µm. Bersifat gram negatif sehingga mempunyai komponen outer layer (lapisan luar) yang tersusun dari LPS (lipopolisakarida) dan bakteri salmonella typhi berfungsi sebagai endotoksin, bergerak dengan flagella peritri, tidak berbentuk spora, salmonella typhi juga memiliki fimbriae yang berfungsi untuk adesi pada sel host yang terinfeksi (Ginting et al, 2023).

2.2 Jenis Jenis Pemeriksaan Demam Tifoid

2.2.1 Pemeriksaan Darah Perifer

Pada pasien demam tifoid, dapat ditemukan berbagai gambaran dari pemeriksaan darah tepi. Gambaran tersebut, misalnya: anemia. Gambaran leukosit dengan jumlah yang dapat normal, menurun atau meningkat. Leukositosis dapat terjadi walaupun tanpa disertai infeksi sekunder. Dapat ditemukan gambaran trombositopenia. Hitung jenis biasanya normal atau begeser ke kiri. Mungkin

didapatkan aneosinofilia dan limfositosis relatif, terutama pada fase lanjut. Laju endap darah tidak mempunyai nilai sensitifitas dan spesifisitas untuk menentukan diagnosis demam tifoid. Demam tifoid dapat ditandai dengan leukopenia dan limfositosis.

2.2.2 Uji Widal

Prinsip uji widal adalah memeriksa reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita yang telah mengalami pengenceran berbeda-beda terhadap antigen somatik (O) dan flagella (F) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi aglutinasi. Deteksi titer antibodi terhadap *S. typhi*, *S. paratyphi* yakni aglutinin O (dari tubuh kuman) dan aglutinin H (flagella kuman). Pembentukan aglutinin mulai terjadi pada akhir minggu pertama demam, puncak pada minggu keempat dan tetap tinggi dalam beberapa minggu dengan peningkatan aglutinin O terlebih dahulu baru diikuti aglutinin H. Titer antibodi O $> 1/320$ atau antibodi H $> 1/640$ menguatkan diagnosis pada gambaran klinis yang khas. Uji widal dilakukan untuk deteksi antibodi terhadap kuman *Salmonella typhi*. Pada uji widal terjadi suatu reaksi aglutinasi antara antigen kuman *Salmonella typhi* dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen yang digunakan pada uji widal adalah suspensi salmonella yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Maksud uji widal adalah untuk menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita tersangka demam tifoid, yaitu:

1. Aglutinin O (dari tubuh kuman),
2. Aglutinin H (flagella kuman),
3. Aglutinin Vi (simpai kuman).

Dari ketiga aglutinin tersebut, hanya aglutinin O dan H yang digunakan untuk diagnosis demam Tifoid. Semakin tinggi titernya, semakin besar terinfeksi kuman ini. Pembentukan aglutinin ini mulai terjadi pada akhir minggu pertama demam, kemudian meningkat secara cepat dan mencapai puncak pada minggu keempat, dan tetap tinggi selama beberapa minggu. Pada fase akut, mula-mula timbul aglutinin O, kemudian diikuti dengan aglutinin H. Pada orang yang telah sembuh, aglutinin O masih tetap dijumpai setelah 4-6 bulan, sedangkan aglutinin

H menetap lebih lama antara 9-12 bulan. Oleh karena itu, uji widal bukan untuk menentukan kesembuhan penyakit. Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi uji widal, yaitu:

- 1) Pengobatan dini dengan antibiotik,
- 2) gangguan pembentukan antibodi, dan pemberian kortikosteroid,
- 3) waktu pengambilan darah,
- 4) daerah endemik dan nonendemik,
- 5) riwayat vaksinasi,
- 6) rekasi anannestik, yaitu peningkatan titer aglutinin pada infeksi bukan demam tifoid akibat infeksi deman tifoid masa lalu atau vaksinasi,
- 7) Faktor teknik pemeriksaan antar laboratorium, akibat aglutinasi silang, dan strain.

Salmonella yang digunakan untuk suspensi antigen Saat ini belum ada kesamaan pendapat mengenai titer aglutinin yang bermakna diagnostik untuk demam tifoid. Batas titer yang sering dipakai hanya kesepakatan saja. Hanya berlaku setempat dan batas ini bahkan dapat berbeda di berbagai laboratorium setempat Hasil review sistematis menunjukkan reabilitas pemeriksaan Widal relatif buruk. Sensitivitas rata-rata, spesifitas, NPV dan PPV uji Widal tetap di bawah 80%. Efisiensi uji widal dalam mendiagnosis demam tifoid tanpa tes konfirmasi lainnya tidak memiliki nilai diagnostik. Oleh karena itu, pemeriksaan widal tidak boleh digunakan sebagai alat diagnostik untuk menyingkirkan demam tifoid kecuali jika didukung oleh gambaran klinis invasif dan pemeriksaan konfirmasi lainnya. Tes ini memiliki sensitivitas dan spesifitas sedang. Hanya dapat negatif sampai 30% dari kasus demam tifoid dengan kultur. Hal ini mungkin disebabkan penggunaan antibiotika yang mempengaruhi respon antibodi. Selain itu, serotipe salmonella lain juga memiliki antigen O dan H, dan dapat mengalami cross-reactive epitop dengan enterobacteriaceae lain sehingga menyebabkan hasil positif palsu.

2.2.3 Uji Typhidot

Uji Typhidot dimaksudkan untuk mendeteksi IgM dan IgG pada protein membran luar (outer Membran Protein) *Salmonella typhi*. Hasil positif diperoleh 2-3 hari setelah infeksi dan spesifik mengidentifikasi IgM dan IgG terhadap *S. typhi*. Sensitivitas 98%, spesifitas 76,6%. Uji Typhidot dimaksudkan untuk mendeteksi IgM dan IgG pada protein membran luar (outer Membran Protein) *Salmonella typhi*. Hasil positif diperoleh 2-3 hari setelah infeksi dan spesifik mengidentifikasi IgM dan IgG terhadap *S. typhi*. Sensitivitas 98%, spesifitas 76,6%. Deteksi terhadap IgM menunjukkan fase awal infeksi pada demam tifoid fase akut, sedangkan deteksi terhadap IgM dan IgG menunjukkan infeksi pada fase pertengahan infeksi. Uji typhidot dapat mendeteksi antibodi IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran luar *Salmonella typhi*. Hasil positif pada uji typhidot didapatkan 2-3 hari setelah infeksi dan dapat mengidentifikasi secara spesifik antibodi IgM dan IgG terhadap antigen *Salmonella typhi* seberat 50 kD, yang terdapat pada strip nitroselulosa. Pada kasus reinfeksi, respon imun sekunder (IgG) teraktivasi secara berlebihan sehingga IgM sulit terdeteksi. IgG dapat bertahan sampai 2 tahun, sehingga pendeteksian IgG saja tidak dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi akut dengan kasus reinfeksi atau konvalesen pada kasus infeksi primer. Untuk mengatasi masalah tersebut, uji ini kemudian dimodifikasi dengan menginaktivasi total IgG pada sampel serum. Uji ini, yang dikenal dengan typhidot-M, memungkinkan ikatan antara antigen dengan IgM spesifik yang ada pada serum pasien. Hasil uji sensitivitas terhadap uji typhidot sebesar 98%. Sedangkan spesifitas sebesar 76,6% dan efisiensi uji sebesar 84%, sebagaimana penelitian yang dilaporkan oleh Gopalakrishnan. Pada penelitian lain, yang dilakukan oleh Oslen dkk, didapatkan sensitivitas dan spesifitas uji ini hampir sama dengan Uji Tubex yaitu 79% dan 89% dengan 78% dan 89%.

2.2.4 Kultur Darah

Kultur darah umumnya dianggap sebagai metode standar untuk diagnosa bakteriemia tetapi hanya mendeteksi 40-70% pasien demam tifoid. Kultur merupakan metode akurat untuk diagnosis demam tifoid dari sampel darah yang diambil pada awal penyakit. Tingkat deteksi kultur 65,9% untuk sampel darah tunggal yang diambil rata-rata 6 hari setelah demam. Mayoritas kultur positif pada 48 jam demam dan hampir semuanya positif pada hari ke lima.

2.2.5 Pemeriksaan PCR

Salah satu metode untuk mengidentifikasi *Salmonella typhi* adalah pemeriksaan PCR (Polimerase Chain Reaction). Prinsip dari metode ini adalah dengan mendeteksi DNA (asam nukleat) gen flagelin bakteri *Salmonella typhi* dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara polimerase chain reaction. Dalam pemeriksaan ini, yang diidentifikasi adalah antigen Vi yang spesifik untuk *Salmonella typhi*.

2.2.6 Kultur Sumsum Tulang

Kultur aspirasi sumsum tulang merupakan gold standar untuk diagnosis pasti demam tifoid. Kultur aspirasi sumsum tulang tepat untuk pasien yang sebelumnya telah diobati dan hasil kultur darah negatif. Kultur sumsum tulang memiliki sensitivitas tertinggi (>80%) dan relatif tidak terpengaruh oleh antibiotik. Peningkatan sensitivitas kultur sumsum tulang dibandingkan dengan kultur darah berkaitan dengan konsentrasi bakteri yang lebih tinggi pada sumsum tulang. Kultur sumsum tulang lebih sering positif pada pasien dengan penyakit berat dan rumit. Pada sisi lain, kultur sumsum tulang diketahui lebih sensitif, namun bersifat invasif sehingga tidak sesuai dilakukan secara rutin. (Marzalina, 2019)

2.3 Kelebihan Pemeriksaan Tubex

Tes TUBEX dapat dijadikan sebagai pemeriksaan ideal dan digunakan secara rutin karena cepat, dan mudah. Kelebihan tes TUBEX dibandingkan tes lainnya diantaranya adalah mendeteksi infeksi *Salmonellatyphi* akut secara dini karena antibodi IgM muncul pada hari ke- 3 terjadinya demam, mempunyai sensitivitas yang tinggi terhadap bakteri *Salmonella*, membutuhkan sampel darah yang sedikit, serta hasil yang dapat diperoleh secara cepat dan tepat (Yoga Pratama et al, 2023). (Septiawan et al, 2013) juga menambahkan kelebihan dari tes ini adalah mendeteksi secara dini infeksi akut akibat *Salmonella typhi*, pemeriksaannya sangat mudah, hasilnya diperoleh lebih cepat, sampel darah yang dibutuhkan hanya sedikit, reliable, flexible, dan mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam mendeteksi *Salmonella typhi*.

2.4 Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan Tubex

Sensitivitas dan spesifisitas merupakan dua parameter utama dalam menilai akurasi suatu pemeriksaan diagnostik. Sensitivitas mengukur kemampuan suatu tes untuk mengenali pasien yang benar-benar sakit (true positive), sedangkan spesifisitas mengukur kemampuan tes untuk mengenali pasien yang benar-benar sehat (true negative).

Kajian gabungan dari beberapa penelitian yang dilakukan oleh Bundalian et al., (2019) menunjukkan bahwa Tubex TF memiliki sensitivitas rata-rata sebesar 76% (95% CI: 65–85%) dan spesifisitas rata-rata sebesar 97% (95% CI: 92–99%). Studi serupa di India juga menunjukkan bahwa Tubex TF memiliki sensitivitas sebesar 76% dan spesifisitas 96–99%, menunjukkan kinerja yang lebih baik dibandingkan uji Widal dan Typhidot dalam konteks endemik (Khanna et al., 2015).

Beberapa studi dalam konteks nasional juga menunjukkan hasil serupa. (Yoga Pratama et al, 2023) melaporkan sensitivitas sebesar 87% dan spesifisitas 90% pada pasien dengan gejala klinis demam tifoid. Sementara itu, Setiana et al, 2023) menyatakan bahwa sensitivitas tes Tubex berkisar antara 65% hingga 88%, sedangkan spesifisitasnya berkisar antara 63% hingga 89%, menjadikannya salah satu metode yang lebih baik dibandingkan uji Widal dalam hal ketepatan

diagnosis. Dengan kombinasi kemudahan pelaksanaan, kecepatan hasil, dan tingkat akurasi yang cukup baik, Tubex dinilai efektif bila digunakan bersama dengan metode konfirmasi lain seperti biakan darah.