

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengertian

2.1.1 Demam Tifoid

Demam tifoid (thypus abdominalis) merupakan penyakit infeksi sistemik akut yang ditularkan melalui bakteri *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi*. Penyebaran demam tifoid tersebar di daerah tropis serta berkaitan erat dengan urbanisasi, kepadatan penduduk, kesehatan lingkungan, sumber air bersih, sanitasi yang buruk, serta standar higienitas industri pengolahan makanan (Ulya, *et al.*, 2020).

2.1.2 Etiologi

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella Parathyphi* dari Genus *Salmonella*. Bakteri ini berbentuk batang, gram negatif tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan mempunyai flagella (bergerak dengan rambut getar). Bakteri ini dapat hidup sampai beberapa minggu di alam bebas seperti di dalam air, es, sampah, dan debu. Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan (suhu 60 derajat celcius) selama 15 menit, pasteurisasi, pendidihan dan khlorinasi. Genus *Salmonella* terdiri dari dua species, yaitu *Salmonella enterica* dan *Salmonella bongori* (disebut juga subspecies V). *Salmonella enterica* dibagi ke dalam enam jenis subspecies yang dibedakan berdasarkan komposisi karbohidrat, flagell, serta struktur lipopolisakarida. Subspecies dari *Salmonella enterica* antara lain subsp. *Enterica*, subsp. *Salamae*, subsp. *Arizonae*, subsp. *Diarizonae*, subsp. *Houtenae*, dan subsp. *Indica* (Wahyudi Rahmat *et al.*, 2019).

2.1.3 Gejala Klinis

Gejala penyakit ini berkembang selama satu sampai dua minggu setelah seorang pasien terinfeksi oleh bakteri tersebut. Gejala umum yang terjadi pada penyakit tifoid adalah demam naik secara bertangga pada minggu pertama lalu demam menetap (kontinyu) atau remiten pada minggu kedua. Demam terutama

sore/malam hari, sakit kepala, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare. Demam merupakan keluhan dan gejala klinis terpenting yang timbul pada semua penderita demam tifoid.

Demam dapat muncul secara tiba-tiba, dalam 1-2 hari menjadi parah dengan gejala yang menyerupai septisemia oleh karena *Streptococcus* atau *Pneumococcus* daripada *Salmonella typhi*. Sakit kepala hebat yang menyertai demam tinggi dapat menyerupai gejala meningitis, di sisi lain *Salmonella typhi* juga dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan meningitis. Manifestasi gejala mental kadang mendominasi gambaran klinis, yaitu konfusi, stupor, psikotik atau koma. Nyeri perut kadang tak dapat dibedakan dengan apendisitis. Pada tahap lanjut dapat muncul gambaran peritonitis akibat perforasi usus (Ardiaria, 2019).

2.1.4 Patogenesis

Penyebab demam tifoid adalah bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi*. Bakteri *Salmonella typhi* merupakan bakteri basil gram negatif ananerob fakultatif. Bakteri *Salmonella* akan masuk kedalam tubuh melalui oral bersama dengan makanan atau minuman yang terkontaminasi. Sebagian bakteri akan dimusnahkan dalam lambung oleh asam lambung. Sebagian bakteri *Salmonella* yang lolos akan segera menuju ke usus halus tepatnya di ileum dan jejunum untuk berkembang biak.

Bila sistem imun humoral mukosa (IgA) tidak lagi baik dalam merespon, maka bakteri akan menginvasi kedalam sel epitel usus halus (terutama sel M) dan ke lamina propia. Di lamina propia bakteri akan difagositosis oleh makrofag. Bakteri yang lolos dapat berkembang biak didalam makrofag dan masuk ke sirkulasi darah (bakterimia I). Bakterimia I dianggap sebagai masa inkubasi yang dapat terjadi selama 7-14 hari. Bakteri *Salmonella* juga dapat menginvasi bagian usus yang bernama plak payer. Setelah menginvasi plak payer, bakteri dapat melakukan translokasi ke dalam folikel limfoid intestin dan aliran limfe mesenterika dan beberapa bakteri melewati sistem retikuloendotelial di hati dan limpa. Pada fase ini bakteri juga melewati organ hati dan limpa. Di hati dan limpa,

bakteri meninggalkan makrofag yang selanjutnya berkembang biak di sinusoid hati. Setelah dari hati, bakteri akan masuk ke sirkulasi darah untuk kedua kalinya (bakterimia II).

Saat bakteremia II, makrofag mengalami hiperaktivasi dan saat makrofag memfagositosis bakteri, maka terjadi pelepasan mediator inflamasi salah satunya adalah sitokin. Pelepasan sitokin ini yang menyebabkan munculnya demam, malaise, myalgia, sakit kepala, dan gejala toksemia. Plak payer dapat mengalami hiperplasia pada minggu pertama dan dapat terus berlanjut hingga terjadi nekrosis di minggu kedua. Lama kelamaan dapat timbul ulserasi yang pada akhirnya dapat terbentuk ulkus di minggu ketiga. Terbentuknya ulkus ini dapat menyebabkan perdarahan dan perforasi. Hal ini merupakan salah satu komplikasi yang cukup berbahaya dari demam tifoid (Yelvi Levani *et al.*, 2020).

2.1.5 Pemeriksaan Laboratorium Penunjang Diagnosis Demam Tifoid

1. Pemeriksaan Darah Tepi

Pasien mengalami anemia, terjadi trombositopenia, terjadi peningkatan dan penurunan jumlah leukosit. Pemeriksaan ini tidak spesifik pada tifoid, dimana ditemukan adanya anemia normokromik normositer dalam beberapa minggu setelah sakit. Hal ini disebabkan adanya pengaruh berbagai sitokin dan mediator yang membuat terjadinya depresi sumsum tulang, perdarahan usus, penghentian tahap pematangan eritrosit serta kerusakan langsung pada eritrosit (Sucipta, 2015).

2. Pemeriksaan Serologis

a. Uji Widal

Tes serologi widal adalah reaksi antara antigen (suspensi *Salmonella* yang telah dimatikan) dengan aglutinin yang merupakan antibodi spesifik terhadap komponen basil *Salmonella* didalam darah manusia (saat sakit, karier atau pasca vaksinasi). Prinsip dari tes widal adalah terjadinya reaksi aglutinasi antara antigen dan aglutinin yang dideteksi yaitu aglutinin O dan H. Aglutinin O mulai dibentuk

sejak akhir minggu pertama demam hingga puncak pada minggu ke-3 sampai ke-5 dan bertahan selama 6 hingga 12 bulan.

Sedangkan aglutinin H membutuhkan waktu 4 hingga 6 minggu untuk sampai puncak dan menetap hingga 2 tahun. Semakin tinggi titernya maka semakin besar kemungkinan terinfeksi *Salmonella typhi*. Pembentukan antibodi yang rendah dapat menjadi faktor yang mempengaruhi reaksi widal sehingga mendapatkan hasil tes yang keliru. Tes ini merupakan tes alternatif yang banyak digunakan karena sederhana dan murah (Amir, *et al.*, 2018).

b. Uji TUBEX

Uji Tubex bertujuan untuk mendeteksi keberadaan antibodi igM terhadap antigen lipopolisakarida (LPS) *Salmonella typhi* dan tidak mendeteksi igG. Uji ini dapat dilakukan secara rutin karena cepat, mudah dan sederhana sehingga dikatakan sebagai pemeriksaan ideal terutama di negara berkembang (Kusumaningrat, *et al.*, 2014).

c. Uji Typhidot

Uji Typhidot untuk mendeteksi antibodi IgG dan IgM. Dimana jika terdeteksi IgM maka menandakan fase awal demam tifoid akut, sedangkan jika terdeteksi IgG dan IgM menandakan fase pertengahan demam tifoid akut. Pada minggu pertama demam, hasil tes terbukti positif. Uji ini mudah dilakukan dan hanya membutuhkan waktu 1 jam untuk memperoleh hasil. Pada uji widal dan kultur darah membutuhkan waktu masing-masingnya 18 jam dan 48 jam. Sehingga dapat disimpulkan bahwa uji typhidot lebih cepat mendapatkan hasil dibandingkan dengan uji widal dan kultur darah (Putri, *et al.*, 2020).

3. Pemeriksaan Polymerase Chain Reaction (PCR)

Pemeriksaan dengan menggunakan primer H1-d ini memiliki sensitivitas untuk mendeteksi satu bakteri dalam beberapa jam. Tujuan pemeriksaan ini adalah untuk mengamplifikasi gen spesifik *Salmonella typhi*. Pemeriksaan ini menjanjikan dan cepat dilakukan namun memiliki kendala seperti resiko

kontaminasi yang menyebabkan positif palsu jika dalam prosedur pelaksanaan terjadi ketidaksesuaian. Sensitivitas dari tes ini sama dengan kultur darah namun kurang spesifik. Selain itu, teknis yang dilakukan cukup rumit serta biaya yang dikeluarkan cukup tinggi. Polymerase Chain Reaction (PCR) tidak memenuhi kriteria “Gold standard” dikarenakan hanya dapat mendiagnosa tifoid pada antigen 14, 15 dan 18 dalam satu tesnya. Sehingga perihal sensitivitas dan spesifisitasnya tidak memenuhi kriteria. Selain itu, tes ini tidak tersedia di daerah terpencil.

4. Pemeriksaan Biakan Darah

Isolasi bakteri penyebab dengan mengambil biakan dari berbagai bagian dalam tubuh. Biakan darah menunjukkan hasil positif pada 40-60% kasus. Pada minggu pertama sakit, didapatkan sensitivitas biakan darah yang paling baik. Kemudian positif sampai minggu kedua dan setelah itu ditemukan hasil positif. Faktor yang menyebabkan isolasi mikroorganisme gagal bisa dikarenakan oleh terbatasnya media laboratorium, penggunaan antibiotik, volume darah yang digunakan, serta waktu pengambilan sampel dimana media empedu dari sapi merupakan media pembiakan yang direkomendasikan. Hal ini karena *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* memiliki kemampuan untuk tumbuh pada media tersebut sehingga dapat meningkatkan hasil positif (Sucipta, 2015).

2.2 Uji Widal

Pada uji ini, akan dilakukan pemeriksaan reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita terhadap antigen somatic (O) dan flagela (H) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi aglutinasi. Pengenceran tertinggi yang masih menimbulkan aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum (Melania Antonia Barreto Cerqueira *et al.*, 2019).

Struktur utama antigen *Salmonella* berdasarkan sifat-sifat biokimianya dibagi menjadi tiga yaitu :

1. Antigen O (Ohne Hauh = tanpa selaput)

Antigen, (O) atau antigen somatik, terdapat pada bagian dinding sel bakteri dari lipopolisakarida. Antigen bersifat termostabil, tahan terhadap pemanasan 100°C, alkohol, asam, bereaksi lambat. Bila disuntikkan pada hewan percobaan akan merangsang pembentukan antibodi terhadap antigen O yang akan membentuk IgM.

2. Antigen H (Hauh = selaput)

Antigen (H) disebut juga antigen flagel. Antigen ini bersifat termolabil, tahan terhadap alkohol dan tahan formalin 2%. Terdapat pada tubuh kuman, dan bereaksi cepat. Pada *Salmonella*, antigen ini ditemukan 2 fase, yaitu fase spesifik dan fase tidak spesifik. Antigen H rusak pada pemanasan di atas 600°C. Antibodi yang dibentuk bersifat IgG.

3. Antigen Vi (Antigen Kapsul)

Antigen (Vi) disebut juga antigen selaput/pembungkus, terdapat di sekeliling dinding sd, bersifat termolabil, hanya digunakan untuk deteksi pada carier. Antigen Vi ini dapat rusak pada pemanasan 60°C selama 1 jam, pada penambahan fenol dan asam. Antigen Vi pada laboratorium berguna untuk diagnosa cepat kuman *Salmonella typhi* yaitu dengan cara test agglutination slide dengan Vi anti serum (Harti, 2014).

Dari ketiga aglutinin tersebut, hanya aglutinin O dan H yang digunakan untuk diagnosis demam Tifoid. Semakin tinggi titernya, semakin besar terinfeksi kuman.

2.2.1 Prinsip Dasar Tes Widal

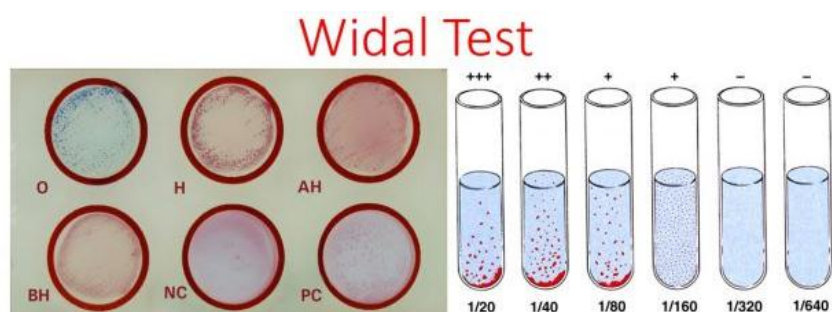
Prinsip uji widal adalah memeriksa reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita yang telah mengalami pengenceran berbeda-beda terhadap antigen somatik (O) dan flagella (H) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi aglutinasi. Deteksi titer antibodi terhadap *Salmonella typhi*,

Salmonella parathypi 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: a) Aglutinin O (dari tubuh kuman), b) Aglutinin H (flagella kuman), dan c) Aglutinin Vi (simpai kuman).

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 (Murzalina, 2019).

2.2.2 Metode Pemeriksaan Uji Widal



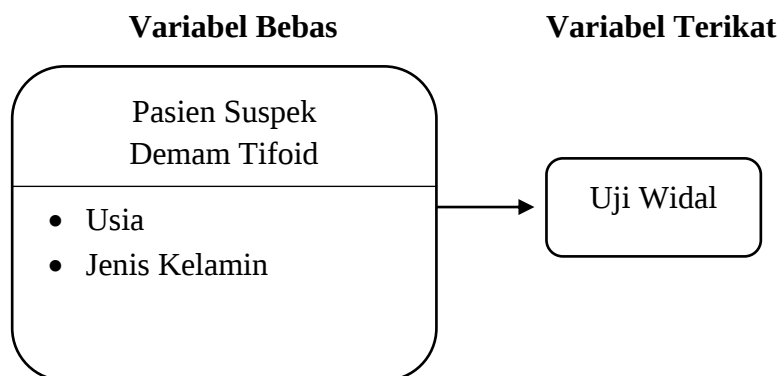
Gambar 2.1 : Uji Widal Metode Slide dan Metode Tabung (Sumber : www.onlinebiologynotes.com)

1. Metode Tabung (standard) titer O tinggi dan terjadi kenaikan titer 4 kali lipat dengan jarak waktu 7 hari pemeriksaan pertama dan kedua (O lebih spesifik dan H). Hasil diperoleh setelah 2-3 hari.
2. Metode Slide lebih spesifik dari pada metode tabung, hasilnya selesai dalam waktu 1 hari. Uji Widal metode slide dapat dikerjakan lebih cepat dibandingkan dengan metode tabung, tetapi ketepatan dan spesifitas metode tabung lebih baik dari metode slide (Rijal, 2014).

2.2.3 Hubungan Pemeriksaan Kuantitatif Terhadap Demam Tifoid

Pemeriksaan kuantitatif dapat memberikan kepastian penegakan diagnosa terhadap penderita tifoid, dengan hasil analisis tidak hanya ditunjukkan dalam bentuk data positif/negatif, namun dapat ditunjukkan dalam bentuk nilai pasti (Murzalina, 2019).

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 : Kerangka Konsep

2.4 Defenisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pasien Suspek	Dugaan awal apakah	Visual	Rekam medic	Diagnosis klinis	Ordinal

Demam Tifoid	pasien terinfeksi bakteri penyebab demam tifoid atau tidak				
Usia	Lamanya hidup responden yang dihitung sejak mulai lahir sampai ulang tahun terakhir	Visual	Rekam medic	1. Produktif (15-54 tahun) 2. Tidak produktif (>55 tahun)	Ordinal
Jenis Kelamin	Status biologis seseorang yang dilihat dari tampilan fisik antara pria dan atau perempuan	Visual	Rekam medic	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal
Uji Widal	Pemeriksaan serologi dalam mendiagnosis dugaan demam tifoid	Titer menghitung pengenceran: 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320.	Sputum 3 cc/ml, kapas alkohol 70%, tali pembendung (tourniquet), plester,	Titer widal : <i>Salmonella typhi</i> O dan H. <i>Salmonella paratyphi</i> A : AO dan	Rasio

			tabung, slide test, mikropipet, tangkai pengaduk dan rotator.	AH, <i>Salmonella</i> <i>paratyphi</i> B : BO dan BH, <i>Salmonella</i> <i>paratyphi</i> C : CO dan CH.	
--	--	--	--	---	--