

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Tifoid

1. Definisi Demam Tifoid

Demam tifoid adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *salmonella typhi*. Bakteri ini bersifat gram negatif, berbentuk batang, dan termasuk ke dalam famili *Enterobacteriaceae*, penularan biasanya terjadi melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi bakteri melalui feses atau urin penderita. faktor penyebaran berkaitan dekat dengan kepadatan penduduk, lingkungan yang kurang bersih, dan sumber air (Yulianti *et al.*, 2024).

Menurut *World Health Organization* (WHO, 2023), demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan masyarakat global, terutama di negara berkembang dengan tingkat sanitasi rendah seperti Indonesia, Bangladesh, dan India. Penyakit ini dapat menyerang semua kelompok umur, tetapi paling sering menyerang anak-anak dan remaja. Infeksi tifoid disebut juga sebagai *enteric fever* karena menyerang sistem pencernaan terutama usus halus.

2. Epidemiologi Demam Tifoid

Secara global, WHO (2022) memperkirakan bahwa setiap tahun terdapat sekitar 11-20 juta kasus demam tifoid dengan angka, kematian mencapai 128.000-161.000 jiwa. hal 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 kementerian 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. Penyakit demam tifoid diprovinsi Sumatra Utara dengan proporsi 0,9%, Berdasarkan profil Kesehatan provinsi Sumatra Utara tahun 2022, kasus demam tifoid yang dirawat inap di rumah sakit Sumatra Utara menempati posisi ke4 dari penyakit

terbesar yaitu sebanyak penderita dari pasien rawat inap dengan proporsi 11,182%(Sitinjak et al., 2024).

3. Patogenesis Demam Tifoid

Dosis infeksi yang diperlukan dari bakteri *Salmonella typhi* untuk menyebabkan demam tifoid berkisar 1000 hingga 1000.000 organisme. Penyakit tifoid yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* ditularkan melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi dengan feses manusia yang mengandung bakteri tersebut. Setelah melewati lambung, bakteri ini akan menembus lapisan mukosa usus dan kemudian berkembang biak di dalam sel makrofag. Bakteri yang sudah memperbanyak diri dalam makrofag tersebut memasuki kelenjar getah bening mesenterium, dan masuk ke dalam aliran darah menyebabkan bakterimia asimtomatik yang awal. Bakteri dalam aliran darah kemudian dapat menembus organ organ seperti hati dan sumsum tulang, diikuti dengan pelepasan bakteri serta endotoksin ke dalam sirkulasi darah, yang mengakibatkan bakterimia kedua. Bakteri yang ada di hati akan kembali masuk ke usus kecil, mengakibatkan infeksi seperti semula dan sebagian dari bakteri tersebut akan dikeluarkan bersama tinja. Masa inkubasi untuk *salmonella typhi* berlangsung antara 12 hingga 36 jam. Gejala yang muncul selama periode inkubasi ini dapat meliputi demam, nyeri perut, serta kemungkinan terjadinya diare (Normaidah, 2020)

4. Gejala Klinis

Penegakan diagnosis yang cepat akan sangat membantu dalam memberikan pengobatan yang sesuai dan juga mengurangi kemungkinan terjadinya komplikasi. Salah satu tanda klinis yang jelas dari demam tifoid adalah adanya demam, suhu tubuh mulai meningkat perlahan menjelang sore hingga malam dan akan turun pada siang hari. Demam ini biasanya mencapai 30-40°C dan akan terus bertambah hingga minggu kedua. Masa inkubasi demam tifoid ini bisa mencapai puncaknya berkisar antara 7-14 hari.

Gejala tifoid umumnya bersifat umum termasuk di antaranya adalah demam, sakit kepala, kehilangan nafsu makan, nyeri otot, nyeri sendi, mual, nyeri perut, dan sembelit. Dalam pemeriksaan fisik, dapat terlihat demam tinggi, lidah yang kotor, pembesaran hati, nyeri tekanan pada perut, pembesaran limpa atau bintik merah yang di kenal rose spot. Rose spot adalah Kumpulan lesi maculopapular berwarna merah dengan ukuran antara 2-4 mm yang biasanya muncul di area perut dan dada. Gejala klinis yang muncul akibat bakteri *salmonella paratyphi* biasanya kurang parah di bandingkan dengan yang disebabkan oleh *salmonella typhi* (Levani et al., 2020)

5. Pengertian *salmonella typhi*

Salmonella typhi dan *paratyphi* merupakan bagian dari genus *salmonella*. Bakteri ini bersifat gram negatif, bergerak, tidak memiliki kapsul, tidak menghasilkan spora, namun memiliki fimbria. Mereka bersifat aerob dan anaerob fakultatif. Ukurannya berkisar $(2-4) \times 0,6\mu\text{m}$, suhu ideal untuk pertumbuhannya Adalah 37°C dengan kisaran pH antara 6-8. Penting untuk dicatat bahwa kuman ini dapat bertahan hidup selama beberapa minggu dalam bebas seperti air, es, sampah, dan debu. Satu satunya reservoir adalah manusia, baik yang terinfeksi maupun bawaan. Bakteri ini dapat dimusnahkan melalui pemanasan pada suhu 60°C selama 15-20 menit serta melalui proses pasteurisasi, perebusan, dan klorinasi (Imara, 2020)

B. Jenis Jenis Pemeriksaan Demam Tifoid

1. Pemeriksaan Darah Vena

Pada pasien demam tifoid, pemeriksaan darah vena berperan penting dalam menegakkan diagnosis infeksi *Salmonella typhi* menimbulkan perubahan tertentu pada komponen darah serta memicu respon imun tubuh. melalui pengambilan darah vena, berbagai pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan untuk mendeteksi infeksi tersebut. 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 bergeser 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. 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:

- a. Aglutinin O (dari tubuh kuman)
- b. Aglutinin H (flagella kuman)
- c. Aglutinin Vi (simpai kuman)

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

- a. Pengobatan dini dengan antibiotic
- b. gangguan pembentukan antibodi, dan pemberian kortikosteroid
- c. waktu pengambilan darah
- d. daerah endemik dan nonendemic
- e. riwayat vaksinasi
- f. rekasi anannestik, yaitu peningkatan titer aglutinin pada infeksi bukan demam tifoid akibat infeksi deman tifoid masa lalu atau vaksinasi
- g. 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 ole 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.

3. Uji Typhidot

Uji Typhidot dimaksudkan untuk mendeteksi IgM dan IgG pada protein membran luar (outer Membran Protein) Salmonella tiphy. Hasil positif diperoleh 2-3 hari setelah infeksi dan spesifik mengidentifikasi IgM dan IgG terhadap S. tiphy. Sensitifitas 98%, spesifitas 76,6%. Metode Typhidot-M merupakan modifikasi dari metode tiphydot telah dilakukan aktivasi dat IgG total sehingga menghilangkan

pengikatan antigen terhadap IgM spesifik. Metode ini dapat menggantikan Uji Widal bila digunakan bersama dengan kultur untuk mendapatkan diagnosis yang cepat dan akurat.

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 persen. 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%.

4. Kultur Darah

Kultur darah umumnya dianggap sebagai metode standar untuk diagnosis bakteremia 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 onset demam. Mayoritas kultur positif pada 48 jam onset demam dan hampir semuanya positif pada hari ke lima.

5. Pemeriksaan PCR

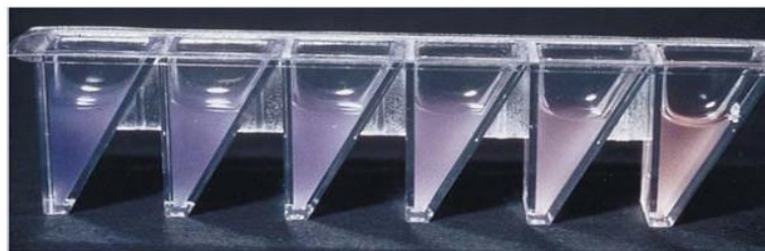
Salah satu metode untuk mengidentifikasi *Salmonella typhi* adalah pemeriksaan PCR (Polimerase Chain Reaction). Prinsip dari metode ini adalah dengan mendeteksi DNA (asan nukleat) gen flagelin bakteri *Salmonella typhi* dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara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

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.^{2,4} Pada sisi lain, kultur sumsum tulang diketahui lebih sensitif, namun bersifat invasif sehingga tidak sesuai dilakukan secara rutin. (Marzalina, 2019).

7. Pemeriksaan Uji 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 *Salmonella typhi* 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)



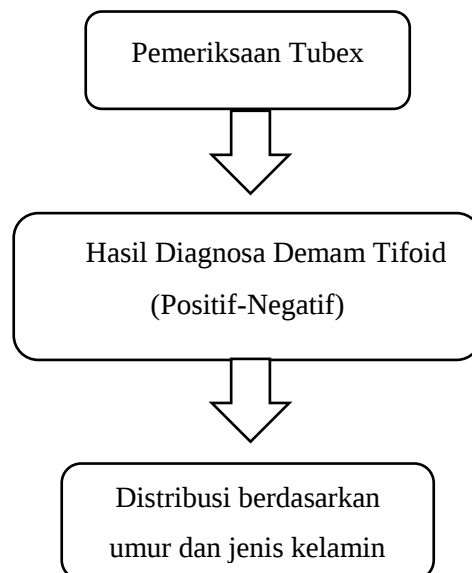
Gambar 1 Derajat perubahan warna pada tes

8. 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 negatif).

Kajian gabungan dari beberapa penelitian yang dilakukan oleh Sonja dkk menunjukkan bahwa Tubex TF memiliki sensitivitas sebesar 78% dan spesifisitas sebesar 89%. Dengan ini 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. (Yoga Pratama et al., 2023)

C. Kerangka Konsep



Gambar 2 Kerangka konsep