

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Demam Tifoid

2.1.1. Pengertian

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar typhi*. *Salmonella enterica serovar paratyphi A, B,* dan C juga dapat menyebabkan infeksi yang disebut demam paratifoid. Kedua penyakit ini disebut tifoid dengan terminologi yang sering digunakan yaitu *typhoid fever, paratyphoid fever, typhus, paratyphus abdominalis* atau demam enterik (Widoyono, 2008; Alwi, 2015).

Sejarah demam tifoid dimulai saat ilmuwan Perancis bernama Pierre Louis memperkenalkan istilah *typhoid* pada tahun 1829 (Widoyono, 2008). *Typhoid* atau *typhos* berasal dari bahasa Yunani yang berarti *smoke*, karena terjadinya penguapan panas tubuh serta gangguan kesadaran disebabkan demam yang tinggi (FKUI, 1994). Demam tifoid termasuk dalam kelompok penyakit menular dan dapat menyerang banyak orang sehingga dapat menimbulkan wabah (WHO, 2013).

2.1.2. Epidemiologi

Demam tifoid dapat dijumpai diseluruh dunia, terutama di negara-negara yang sedang berkembang khususnya di daerah tropis dan subtropis. Penyakit demam tifoid telah ada sejak beberapa abad lalu. Tercatat kejadian penyakit terjadi di Jamestown Virginia USA, dimana dilaporkan lebih dari 6000 kematian akibat wabah demam tifoid pada periode 1607 sampai dengan 1624. Sampai awal

abad XXI demam tifoid masih tetap ada, diperkirakan 17 juta kasus pertahun, dengan kematian sekitar 600.000 kasus (Kepmenkes, 2006).

Menurut *World Health Organization*, terdapat 21 juta kasus demam tifoid di seluruh dunia dan sekitar 220.000 orang meninggal setiap tahun (WHO, 2014). Kejadian demam tifoid di berbagai negara berbeda-beda, dan perbedaan tersebut terlihat antara negara maju dan negara yang masih berkembang. Di negara maju, kejadian demam tifoid masih ada namun bersifat sporadis terutama apabila berhubungan dengan kegiatan wisata ke negara berkembang. Sedangkan di negara berkembang, kejadian demam tifoid masih banyak ditemukan dan bersifat endemis (Kepmenkes, 2006; Nelwan, 2012).

Mayoritas insiden demam tifoid yang tinggi terjadi di daerah endemik Asia, terdapat 13 juta kasus dengan 400.000 kematian setiap tahun. Kejadian demam tifoid terjadi karena kepadatan penduduk tinggi, serta kesehatan lingkungan yang tidak memenuhi syarat (Karyanti, 2012; Kepmenkes, 2006). Adapun 5 besar negara Asia endemik demam tifoid adalah Pakistan, Vietnam, India, China, dan Indonesia (WHO, 2011; Suratun & Lusianah, 2010; Nelwan, 2012).

Di Indonesia, insiden demam tifoid masih tinggi, sekitar 350-810 per 100.000 penduduk dan morbiditas yang cenderung meningkat setiap tahun sekitar 500-100.000 penduduk dengan angka kematian sekitar 0,6-5 %. Demam tifoid dapat ditemukan sepanjang tahun, di Jakarta Utara pada tahun 2001, kejadian demam tifoid berjumlah 680 per 100.000 penduduk, dan pada tahun 2002 meningkat menjadi 1.426 per 100.000 penduduk (Harahap, 2011). Di Provinsi

Lampung tercatat sebesar 345 per 100.000 penduduk dan merupakan provinsi dengan angka kejadian tertinggi di Indonesia (Harahap, 2011).

Berdasarkan Profil Kesehatan Kota Semarang, kejadian demam tifoid pada tahun 2014 mencapai 9721 kasus dan tahun 2015 mencapai 9748 kasus. Kejadian demam tifoid di Kota Semarang termasuk dalam 10 penyakit terbesar di Rumah Sakit Semarang (Dinkes 2014; Dinkes 2015). Faktor utama yang mempengaruhi kejadian demam tifoid banyak berasal dari lingkungan yang kurang baik, selain itu adanya karier demam tifoid akibat kurang efektif pengobatan demam tifoid juga berpengaruh kejadian demam tifoid (Kepmenkes, 2006).

2.1.3. Etiologi

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*, *S. paratyphi C*. *Salmonella* adalah bakteri gram-negatif, tidak berkapsul, mempunyai flagella, dan tidak membentuk spora (Alwi, 2015). *Salmonella* termasuk keluarga *enterobacteriaceae*, panjang 1-3 μm , lebar 0,5-0,7 μm , berbentuk batang *single*, atau berpasangan. *Salmonella* tumbuh dengan baik pada suhu optimal 37° C dengan pH 6-8, bersifat fakultatif anaerob, yaitu dapat hidup baik dengan kondisi ada atau tidak ada oksigen. Bakteri ini dapat hidup pada air yang beku dan dingin, air tanah, air laut dan debu selama berminggu-minggu, dan dapat hidup berbulan-bulan dalam telur yang terkontaminasi dan tiram beku (Lusianah & Suratun, 2010; Merdjani, 2008).

Bakteri ini memiliki tiga antigen yang penting untuk pemeriksaan laboratorium, yaitu :

- Antigen Somatik (O), merupakan kompleks fosfolipid protein polisakarida yang tahan terhadap pendidihan, alkohol, dan asam.
- Antigen Flagel (H), merupakan protein termolabil dan bersifat sangat imunogenik. Antigen ini dapat rusak dengan pendidihan dan alkohol, tetapi tidak rusak oleh formaldehid.
- Antigen Vi, merupakan antigen permukaan dan bersifat termolabil. Antibodi yang terbentuk dan menetap lama dalam darah dapat memebri petunjuk bahwa individu tersebut sebagai pembawa penyakit atau karier demam tifoid. Antigen Vi terdapat pada *S. typhi*, *S. paratyphi*, dan *S. Dublin*.

Salmonella typhi menghasilkan endotoksin yang merupakan bagian terluar dari dinding sel, terdiri dari antigen O yang sudah dilepaskan, lipopolisakarida dan lipid. Antibodi O, H dan Vi akan membentuk antibodi aglutinin di dalam tubuh, sedangkan *Outer Membran Protein* (OMP) pada *Salmonella typhi* merupakan bagian terluar yang terletak di luar membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang membatasi sel dengan lingkungan sekitarnya. OMP sebagian besar terdiri dari protein purin, berperan pada patogenesis demam tifoid dan antigen yang penting dalam mekanisme respon imun *host*. OMP berfungsi sebagai barier mengendalikan masuknya zat dan cairan ke membran sitoplasma. Selain itu berfungsi sebagai reseptor untuk bakteriofag dan bakteriosin (Innesa, 2013; Kepmenkes, 2006; WHO, 2011).

2.1.4. Mekanisme Transmisi

Penularan demam tifoid sangat mudah terjadi pada lingkungan dengan sanitasi yang buruk. Beberapa kondisi kehidupan manusia yang sangat berperan pada penularan demam tifoid adalah *hygiene* perorangan yang rendah, *hygiene* makanan dan minuman yang rendah, sanitasi lingkungan yang kumuh dimana pengelolaan air limbah, kotoran, dan sampah tidak memenuhi syarat-syarat kesehatan. Kemudian penyediaan air bersih untuk warga yang tidak memadai, jamban keluarga yang tidak memenuhi syarat, pasien atau karier tifoid yang tidak diobati secara sempurna, dan belum membudaya program imunisasi untuk demam tifoid (Kepmenkes, 2006).

Adapun beberapa mekanisme penularan *Salmonella typhi* atau *S.paratyphi*, yaitu:

1. *Food* (makanan atau minuman) yang tercemar. Makanan yang diolah dengan tidak bersih atau disajikan mentah berisiko mengandung *Salmonella* seperti salad, asinan, apalagi sayuran tersebut diberi pupuk dengan limbah kotoran dan dicuci dengan menggunakan air yang terkontaminasi *Salmonella*.
2. *Fingers* (jari-jari tangan), manusia yang pernah menderita demam tifoid dapat menjadi karier dan menularkan penyakit kepada orang lain melalui jari-jari tangannya karena tidak mencuci tangan setelah melakukan kontak dengan feses atau urinnya.
3. Feses, dapat menularkan *Salmonella* ke orang lain melalui rute *fecal-oral* atau penularan dari feses dan masuk ke mulut. Sebagai contoh, apabila

memakan makanan yang dicuci dari air sungai yang terkontaminasi *Salmonella* yang asalnya dari feses. Bakteri mampu bertahan hidup untuk jangka waktu yang lama pada feses yang kering, debu, air limbah, es yang menjadi sumber infeksi.

4. *Fly* (lalat), dapat menjadi vektor mekanisme penularan demam tifoid karena dapat menghinggapi feses yang mengandung *Salmonella* dan menghinggapi makanan/ minuman dan mengkontaminasinya.
5. Hubungan seksual, dapat melalui rute oral-anal, oral-penis, atau anal *intercourse*. Sehingga dapat dikatakan manusia sebagai *host* dan vektor penularan penyakit ini.
6. Instrumen kesehatan, petugas kesehatan dapat tertular penyakit ini karena melakukan kontak langsung dengan cairan tubuh pasien seperti darah, urin, dan feses yang mengandung bakteri *Salmonella*. Selain itu, dapat tertular pula karena peralatan kesehatan yang terkontaminasi, bahan pemeriksaan laboratorium, alas kasur atau spreng yang mengandung feses atau urin yang terkontaminasi bakteri ini (Suratun & Lusianah, 2010).

2.1.5. Patogenesis

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *S. paratyphi* dapat hidup dalam tubuh manusia. Manusia yang terinfeksi bakteri *Salmonella typhi* atau *S. paratyphi* dapat mengekskresikannya melalui sekret saluran nafas, urin dan tinja dalam jangka waktu yang bervariasi. Biasanya, penularan ke manusia melalui makanan atau minuman yang tercemar dengan feses manusia yang terinfeksi bakteri *Salmonella typhi* atau *S. paratyphi* (Kepmenkes, 2006; Sears, 2012).

Port d'entre bakteri ini adalah usus. Seseorang bisa menjadi sakit bila menelan organisme ini lewat makanan atau minuman. Sebanyak 50 % orang dewasa menjadi sakit apabila menelan sebanyak 10^7 bakteri, bila dibawah 10^5 biasanya tidak menimbulkan penyakit (FKUI, 1994).

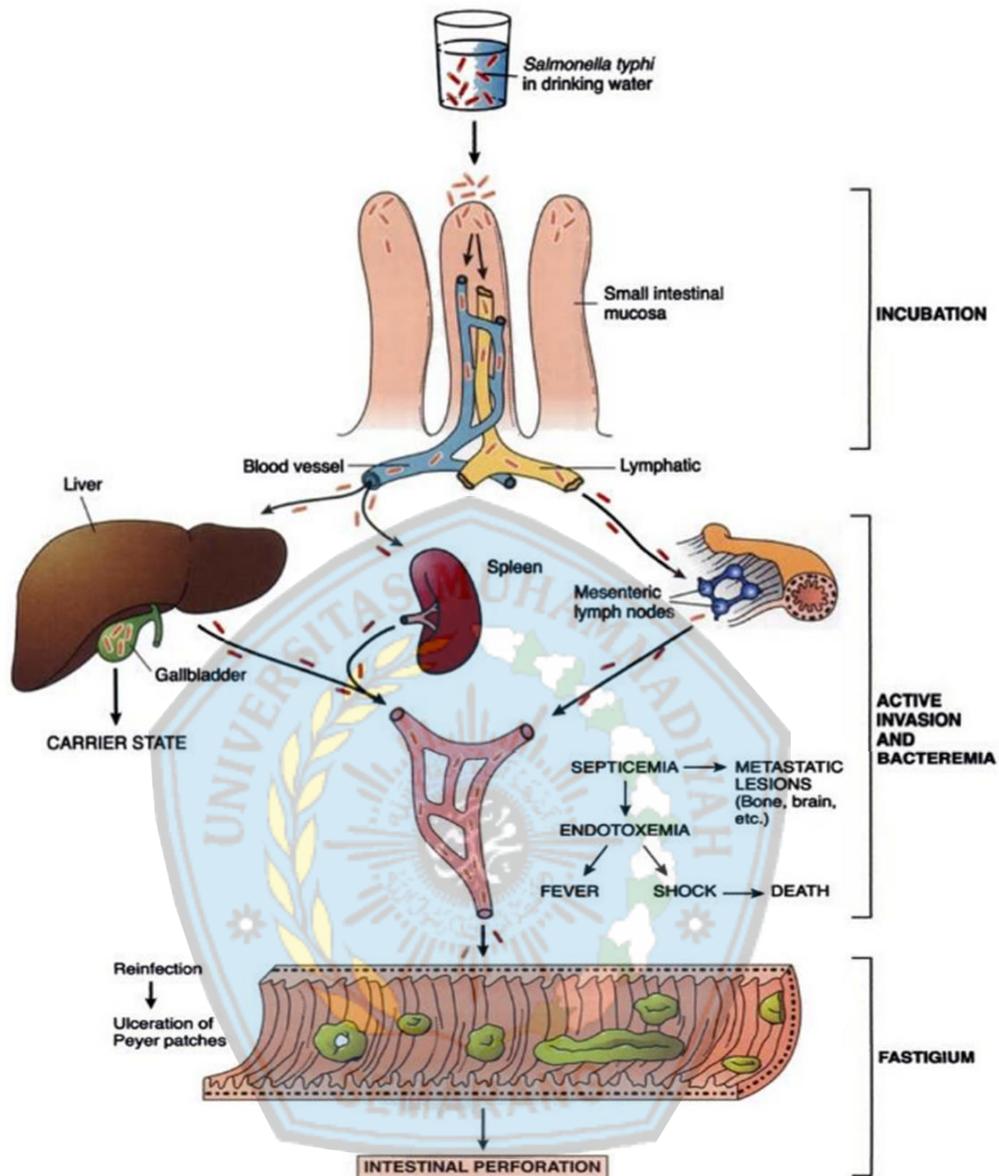
Organisme yang tertelan tadi akan melewati lambung untuk mencapai usus halus. Pada saat melewati lambung dengan suasana asam banyak bakteri yang mati. Bakteri yang masih hidup akan mencapai usus halus bagian proksimal, melakukan penetrasi ke dalam lapisan epitel mukosa kemudian menginvasi dan menembus dinding usus tepatnya di ileum dan jejunum. Sel epitel yang melapisi *Peyer's patch* merupakan tempat predileksi untuk berkembang baik. Melalui saluran limfe mesentrik, bakteri masuk ke aliran darah sistemik, lalu mencapai sel-sel retikulo endothelial dari hati dan limfa. Fase ini disebut fase bakterimia I dan dianggap masa inkubasi dengan interval 7-14 hari ataupun lebih (Kepmenkes, 2006; FKUI, 1994; Innesa, 2013).

Setelah periode inkubasi, *Salmonella typhi* atau *S. paratyphi* keluar dari habitatnya melalui duktus torasikus masuk ke sirkulasi sistemik mencapai hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu dan *Peyer's patch* dari ileum terminal. Ekskresi bakteri di empedu dapat menginvasi ulang dinding usus atau dikeluarkan melalui feses. Endotoksin merangsang makrofag di hati, limpa, kelenjar limfoid intestinal dan mesenterika untuk melepaskan produknya yang secara lokal menyebabkan nekrosis intestinal dan secara sistemik menyebabkan gejala klinis pada demam tifoid, dan fase ini disebut fase bakterimia II sekaligus menandai berakhirnya periode inkubasi (Permenkes 2006; Bhan et al. 2005; WHO, 2011).

Bakteri *Salmonella* menghasilkan endotoksin yang merupakan kompleks lipopolisakarida yang dianggap berperan penting pada pathogenesis demam tifoid. Endotoksin bersifat pirogenik dan memperbesar reaksi peradangan dimana bakteri ini berkembang biak. Endotoksin bakteri ini merupakan stimulator yang kuat untuk memproduksi sitokin yang dihasilkan oleh makrofag dan leukosit di jaringan yang meradang. Karena bakteri *Salmonella* bersifat intraseluler, maka hampir semua bagian tubuh dapat terserang (Permenkes 2006)

Kelainan patologis yang utama terdapat di usus halus, yaitu di ileum bagian distal dimana terdapat kelenjar *Peyer's patch*. Pada minggu pertama, *Peyer's patch* mengalami hiperplasia lalu berlanjut menjadi nekrosis pada minggu kedua, dan ulserasi pada minggu ketiga, dan akhirnya terbentuk ulkus. Ulkus ini mudah menimbulkan perdarahan dan perforasi yang dapat menyebabkan komplikasi yang berbahaya. Hati membesar karena infiltrasi sel limfosit dan sel mononuclear lainnya serta nekrosis fokal. Pada jaringan retikuloendotelial lain seperti limpa dan kelenjar mesentrika juga mengalami hal yang sama. Kelainan patologis lainnya juga terjadi pada organ tubuh lain seperti tulang, usus, paru, ginjal, jantung, dan selaput otak (D'hiru, 2013; Kepmenkes, 2006).

Kandung empedu merupakan tempat yang paling disenangi oleh bakteri *Salmonella*, bila penyembuhan tidak sempurna maka bakteri tetap hidup di kandung empedu, mengalir ke dalam usus halus dan menjadi karier intestinal. Bila bakteri *Salmonella* bertempat di ginjal dalam waktu yang lama maka disebut *Urinary Carrier*, dan hal ini memungkinkan penderita mengalami *relaps* (Kepmenkes, 2006).



Gambar 2.1 Patogenesis bakteri *Salmonella typhi*

Dikutip: Swart, David A., Genta R. M., Bennet, D.P., Pomerants R.J., 2008

2.1.6. Manifestasi Klinis

Gejala klinis demam tifoid seringkali tidak khas dan sangat bervariasi yang sesuai dengan patogenesis demam tifoid. Spektrum klinis demam tifoid tidak khas dan sangat lebar, dari asimtomatik yang ringan berupa panas disertai diare yang

mudah disembuhkan sampai dengan bentuk klinis yang berat baik berupa gejala sistemik panas tinggi, gejala septik yang lain, ensefalopati atau timbul komplikasi gastrointestinal berupa perforasi usus atau perdarahan. Hal ini mempersulit penegakan diagnosis berdasarkan gambaran klinisnya saja (Hoffman, 2002).

Masa tunas demam tifoid berlangsung antara 10-14 hari. Pada minggu pertama, gejala klinis penyakit ini ditemukan keluhan dan gejala serupa dengan penyakit infeksi akut pada umumnya yaitu demam, nyeri kepala, pusing, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare, perasaan tidak enak di perut, batuk, dan epistaksis (Adler & Mara, 2016; Widodo, 2006). Pada orang dewasa, umumnya konstipasi dijumpai pada awal penyakit (Nelwan, 2012). Pada pemeriksaan fisik hanya didapatkan suhu badan meningkat. Sifat demam pada demam tifoid adalah meningkat perlahan-lahan dan terutama pada sore hingga malam hari (Widodo, 2006).

Pada minggu kedua, gejala-gejala menjadi lebih jelas berupa demam, bradikardi relatif (bradikardi relatif adalah peningkatan suhu 1°C tidak diikuti peningkatan denyut nadi 8 kali per menit), lidah yang berselaput (kotor di tengah, tepi dan ujung merah serta tremor), hepatomegali, splenomegali, meteorismus, dan gangguan kesadaran (somnia, stupor, koma, delirium, atau psikosis) (Kepmenkes, 2006; Widodo, 2006).

Demam pada demam tifoid umumnya berangsur-angsur naik selama minggu pertama (suhu berkisar 39 °C sampai 40 °C), terutama pada sore dan malam hari (febris remiten). Pada minggu kedua dan ketiga, demam terus-menerus tinggi dan (febris kontinyu) kemudian turun secara lisis. Demam tidak

hilang dengan antipiretik, tidak menggigil, tidak berkeringat, dan kadang disertai epistaksis (Kepmenkes, 2006; Alwi, 2015).

2.1.7. Diagnosis

Diagnosis dini demam tifoid dan pemberian terapi yang tepat bermanfaat untuk mendapatkan hasil yang cepat dan optimal sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi. Pada kasus-kasus tertentu, dibutuhkan pemeriksaan tambahan dari laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis (Nelwan, 2012).

Untuk mendiagnosis demam tifoid perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium. Ada 3 metode untuk mendiagnosis penyakit demam tifoid (FKUI, 1994), yaitu :

a. Diagnosis Klinis

Diagnosis klinis demam tifoid diobservasi dari gambaran klinis klasik yang sering ditemukan pada penderita demam tifoid yang dikelompokkan pada gejala minggu pertama, kedua, ketiga, dan keempat sesuai manifestasi penyakit tersebut (Soedarto, 2009). Diagnosis klinis penyakit ini sering tidak tepat, karena gejala klinis yang khas pada demam tifoid tidak ditemukan atau gejala yang sama dapat juga ditemukan pada penyakit lain. Diagnosis klinis demam tifoid sering kali terlewatkan karena pada penyakit dengan demam beberapa hari tidak diperkirakan kemungkinan diagnosis demam tifoid (Alwi, 2015).

b. Diagnosis Mikrobiologik

Metode diagnosis mikrobiologik adalah metode yang paling spesifik dan lebih dari 90% penderita yang tidak diobati memiliki kultur darahnya positif dalam minggu pertama. Hasil ini menurun drastis setelah pemakaian obat

antibiotika, dimana hasil positif menjadi 40%. Meskipun demikian kultur sumsum tulang tetap memperlihatkan hasil yang tinggi yaitu 90% positif. Pada minggu-minggu selanjutnya hasil kultur darah menurun, tetapi kultur urin meningkat yaitu 85% dan 25% berturut-turut positif pada minggu ke-3 dan ke-4. Organisme dalam tinja masih dapat ditemukan selama 3 bulan dari 90% penderita dan kira-kira 3% penderita tetap mengeluarkan bakteri *Salmonella typhi* dalam tinjanya untuk jangka waktu yang lama (Kepmenkes, 2006; Alwi, 2015).

c. Diagnosis Gambaran Darah Tepi

Pada penderita demam tifoid didapatkan anemia normokromi normositik yang terjadi akibat perdarahan usus atau supresi sumsum tulang. Terdapat gambaran leukopeni, tetapi bisa juga normal atau meningkat. Kadang-kadang didapatkan trombositopeni dan pada hitung jenis didapatkan aneosinofilia dan limfositosis relatif. Leukopeni polimorfonuklear dengan limfositosis yang relatif pada hari kesepuluh dari demam, menunjukkan arah diagnosis demam tifoid menjadi jelas (Kepmenkes, 2006).

d. Diagnosis Serologik

1) Uji Widal

Uji Widal adalah suatu reaksi aglutinasi antara antigen dan antibodi (aglutinin). Aglutinin yang spesifik terhadap *Salmonella typhi* terdapat dalam serum penderita demam tifoid, pada orang yang pernah tertular *Salmonella typhi* dan pada orang yang pernah mendapatkan vaksin demam tifoid (Alwi, 2015). Antigen yang digunakan pada uji Widal adalah suspensi *Salmonella typhi* yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Tujuan dari uji Widal adalah untuk

menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita yang diduga menderita demam tifoid (FKUI,1994).

Dari ketiga aglutinin (aglutinin O, H, dan Vi), hanya aglutinin O dan H yang ditentukan titernya untuk diagnosis. Semakin tinggi titer aglutininnya, semakin besar pula kemungkinan didiagnosis sebagai penderita demam tifoid. Pada infeksi yang aktif, titer aglutinin akan meningkat pada pemeriksaan ulang yang dilakukan selang waktu paling sedikit 5 hari. Peningkatan titer aglutinin empat kali lipat selama 2 sampai 3 minggu memastikan diagnosis demam tifoid (Kepmenkes, 2006).

Saat ini walaupun uji Widal telah digunakan secara luas, namun belum ada kesepakatan akan nilai standar aglutinasi (*cut-off point*) (Kepmenkes, 2006). Nilai standar aglutinin Widal untuk beberapa wilayah endemis di Indonesia adalah di Yogyakarta titer O > 1/160, di Manado titer O > 1/80, di Jakarta titer O > 1/80, di Makassar titer O > 1/320 (Rachman, 2011). Jika titer O sekali periksa $\geq 1/200$ atau terjadi kenaikan titer 4 kali, diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan (Kepmenkes, 2006).

Hasil pemeriksaan tes Widal dianggap positif mempunyai arti klinis sebagai berikut :

- a. Titer antigen O sampai 1/80 pada awal penyakit berarti suspek demam tifoid, kecuali pasien yang telah mendapat vaksinasi.
- b. Titer antigen O diatas 1/160 berarti indikasi kuat terhadap demam tifoid
- c. Titer antigen H sampai 1/80 berarti suspek terhadap demam tifoid, kecuali pada pasien yang divaksinasi jauh lebih tinggi.

- d. Titer antigen H diatas 1/160 memberi indikasi adanya demam tifoid (Koasih dalam Sari, 1984).

2. Pemeriksaan Tubex TF

Uji Tubex merupakan uji yang subjektif dan semi kuantitatif dengan cara membandingkan warna yang terbentuk pada reaksi dengan tubex *color scale* yang tersedia. Uji ini digunakan untuk mendeteksi antibodi anti-*S.typhi* O9 pada serum pasien. Deteksi terhadap anti O9 dapat dilakukan lebih dini, yaitu pada hari 4-5 untuk infeksi primer dan hari ke 2-3 untuk infeksi sekunder. Uji ini memiliki sensitivitas yang lebih baik dari uji Widal. Adapun interpretasi warnanya dapat dilihat pada tabel dibawah ini (Alwi, 2015).

Tabel 2.1 Interpretasi Hasil Uji Tubex

Skor	Interpretasi	Keterangan
<2	Negatif	Tidak menunjukkan infeksi tifoid aktif
3	Borderline	Pengukuran tidak dapat disimpulkan. Ulangi pengujian, apabila masih meragukan lakukan pengulangan beberapa hari kemudian.
4-5	Positif	Menunjukkan infeksi demam tifoid.
>6	Positif	Indikasi kuat infeksi demam tifoid.

Sumber: Alwi, 2015.

e. Diagnosis Demam Tifoid Lain

Pemeriksaan demam tifoid yang lain adalah typidot yang dapat mendeteksi IgM dan IgG. Terdeteksinya IgM menunjukkan fase akut demam tifoid, sedangkan terdeteksinya IgM dan IgG menunjukkan demam tifoid akut pada fase pertengahan. Pemeriksaan lainnya adalah Typidot M yang hanya digunakan untuk mendeteksi IgM saja. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dibandingkan Typidot dan Uji Widal. Namun pemeriksaan Typidot memiliki *cost* yang cukup tinggi (Nelwan, 2012).

Saat ini, uji ELISA untuk melacak *Salmonella typhi* dengan cara deteksi antigen spesifik dari *Salmonella typhi* dalam spesimen klinik (darah atau urine) secara teoritis dapat menegakkan diagnosis demam tifoid secara dini dan cepat. Uji ELISA yang sering dipakai untuk melacak adanya antigen *Salmonella typhi* dalam spesimen klinis, yaitu *double antibody sandwich* ELISA. Namun uji ini memiliki kelemahan yaitu kesulitan dalam pengambilan dan mempertahankan sampel hingga waktunya pemeriksaan (Alwi, 2015).

Pemeriksaan demam tifoid lainnya adalah dengan metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Metode PCR adalah cara yang sangat sensitif, spesifik, cukup cepat dan kurang terpengaruh oleh pemakaian antibiotik sebelumnya. DNA bakteri diidentifikasi dengan teknik hibridasi asam nukleat atau amplifikasi DNA. Tingginya hasil positif dengan PCR bisa berarti PCR memberikan hasil positif palsu dan tidak dapat menunjukkan infeksi akut, karena PCR tidak dapat membedakan bakteri hidup ataupun mati. Selain itu, karena biaya pemeriksaannya juga mahal, maka pemeriksaan ini tidak dianjurkan untuk pelayanan rutin (Kepmenkes, 2006; Alwi, 2015).

2.2. C-Reactive Protein

C-reactive protein adalah suatu protein fase akut untuk memantau secara non spesifik penyakit lokal maupun sistemik. Selama filogenetik, CRP adalah immunoglobulin awal yang kasar bertugas mengawali reaksi inflamasi. Kompleks CRP-antigen dapat menggantikan antibodi dalam C1q dan mencetuskan kaskade komplemen yang memulai respon inflamasi terhadap antigen atau kerusakan jaringan, sehingga terjadilah peningkatan CRP di dalam darah (Hoffbrand *et al*, 2005).

C-reactive protein dibentuk di hati yang muncul dalam serum beberapa jam setelah infeksi atau destruksi jaringan. CRP dapat ditemukan di aliran darah selama 6-10 jam setelah inflamasi dan kadarnya memuncak dalam 48-72 jam. CRP merupakan protein reaktif dengan M_r 130.000. CRP adalah suatu alfa globulin terdiri dari lima buah polipeptida yang berbentuk pentamer atau pentraxin. Tiap subunit globulin CRP mengandung satu tempat ikatan untuk molekul fosfokolin dan dua tempat ikatan untuk ion kalsium. (Playfair & Chain, 2009).



Gambar 2.2 Struktur *C-Reactive Protein*
Dikutip: Hengst, Joan M, RNC, MSN, ARNP, 2003

Saat ini, pemeriksaan CRP telah banyak dilakukan di laboratorium kesehatan. Beberapa metode yang sering digunakan di Indonesia adalah sebagai berikut.

1. Metode lateks imunoaglutinasi secara kualitatif, serum akan bereaksi dengan antibodi CRP di dalam partikel lateks secara imunologis sehingga terbentuk aglutinasi. Reaksi aglutinasi menunjukkan adanya antigen CRP di dalam sampel (Ahmarita, 2016).
2. Metode lateks imunoaglutinasi secara semikuantitatif, serum positif mengandung CRP berdasarkan pemeriksaan CRP metode lateks imunoaglutinasi secara kualitatif, dilakukan pengenceran dengan

menggunakan larutan NaCl fisiologis, enceran serum akan bereaksi dengan reagen CRP-latex yang dilapisi antibodi CRP sehingga terbentuk aglutinasi dan dinyatakan dalam titer 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, dan seterusnya. Kadar CRP diketahui dengan mengalikan titer dengan 6 mg/L.

3. Metode *sandwich* imunometri dilakukan dengan cara mengukur intensitas warna menggunakan *Nycocard Reader*. Prinsip pemeriksaan ini adalah CRP di dalam serum akan bereaksi dengan antibodi yang terikat pada konjugat *gold colloidal particle* yang ada pada membran tes. Jika terdapat CRP dalam sampel pada level patologis, maka akan terbentuk warna merah-coklat pada area tes dengan intensitas warna yang proporsional terhadap kadar. Intensitas warna diukur secara kuantitatif menggunakan *Nycocard Reader II*.
4. Metode aglutinasi secara kuantitatif, pada prinsipnya, metode ini memiliki reaksi yang sama dengan metode aglutinasi secara kualitatif, namun pada metode ini hasil pemeriksaannya tidak hanya menunjukkan ada atau tidaknya antigen CRP di dalam serum, tetapi juga menentukan kadarnya. Prinsip pemeriksaan ini adalah CRP di dalam serum bereaksi dengan antibodi monoklonal CRP tikus, sehingga dapat menimbulkan aglutinasi. Konsentrasi CRP diukur dengan melihat perubahan hasil absorban dari reaksi aglutinasi. *Reference range* pada pemeriksaan ini $\leq 0,3$ mg/dL

2.3. Laju Endap Darah (LED)

Laju endap darah adalah laju mengendapnya eritrosit dalam tabung vertikal. LED normal tergantung adanya protein fase akut serta jumlah protein tersebut

dalam darah, serta densitas eritrosit (pada anemia LED meningkat). LED meningkat pada sebagian besar infeksi, tapi tidak didapatkan perbedaan antara keadaan infeksi dan inflamasi (Sacher, 2004). LED meningkat secara nyata pada gangguan monoklonal protein darah, seperti beberapa mieloma atau makroglobulinemia, dalam hiperglobulinemia poliklonal karena peradangan parah, dan dalam hiperfibrinogenemia (Kiswari, 2014).

Adapun metode pemeriksaan LED yang banyak dilakukan di laboratorium adalah sebagai berikut.

1. Metode Westergren, merupakan metode sederhana pemeriksaan LED yang direkomendasikan oleh ICSH sebagai metode referensi. Adapun prinsip pemeriksaannya adalah Sejumlah darah yang telah ditambah dengan NaCl 0,85% dalam perbandingan (4:1) apabila didiamkan dalam tabung Westergren dalam posisi tegak lurus, dengan adanya perbedaan berat jenis antara sel darah dengan plasma, maka sel darah akan mengendap. Nilai rujukan pemeriksaan LED adalah :
 - Laki-laki : 0 – 10 mm/jam
 - Wanita : 0 – 15 mm/jam
 - Anak-anak : 0 – 15 mm/jam
 - Orang lanjut usia >60 tahun: 0 – 20 mm/jam
2. Metode Wintrobe, prinsip pemeriksaannya adalah dengan memasukkan darah dengan antikoagulan ke dalam tabung Wintrobe menggunakan pipet Pasteur sampai garis tanda nol. Lakukan secara hati-hati, jangan sampai terjadi gelembung udara. Kemudian letakkan tabung berdiri vertikal pada raknya dan catat waktunya sesudah tabung itu diletakkan

berdiri vertikal. Adapun nilai rujukan pemeriksaan LED metode Wintrobe yaitu laki-laki = 0- 20 mm/jam, dan wanita= 0- 10 mm/jam (Kiswari, 2014; Gandasoebrata, 2013).

2.4. CRP dan LED pada pasien Demam Tifoid

Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi saluran pencernaan yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi A, B, dan C*. Masuknya bakteri *Salmonella* ke dalam usus akan di respon oleh sistem pertahanan tubuh berupa sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Selama terjadi infeksi, produk bakteri seperti lipopolisakarida atau LPS akan mengaktifkan makrofag dan sel lain untuk melepas berbagai sitokin seperti *Interleukin 1* yang merupakan pirogen endogen, *TNF* dan *Interleukin 6*. Sitokin tersebut akan merangsang hati untuk mensintesis dan melepas sejumlah protein plasma yang disebut protein fase akut, seperti *C-reactive protein*, *Mannan Binding Lectin*, asam glikoprotein α_1 , dan komponen amiloid P serum (Baratawidjaja, 2006).

Tiap subunit globulin pada struktur CRP mengandung satu tempat ikatan untuk molekul fosfokolin dan dua tempat ikatan untuk ion kalsium. Tempat ikatan tersebut memungkinkan CRP dapat mengenali dan mengikat bermacam-macam substrat biologik, termasuk komponen fosfokolin dan fosfolipid dari dinding sel yang rusak, kromatin, dan antigen yang menghasilkan pembentukan *CRP-ligand complex*. *CRP-ligand complex* dapat berperan mirip antibodi sehingga dapat mengaktifasi sistem komplemen yang menyebabkan fagositosis dan pemusnahan zat-zat yang dilepas oleh sel yang rusak serta zat-zat toksik dari invasi

mikroorganisme, juga mengikat langsung neutrofil, makrofag, dan sel-sel fagositik lainnya yang merangsang respons inflamasi (Baratawidjaja, 2006; Playfair & Chain, 2009).

CRP di dalam serum dapat meningkat 100x atau lebih dan berperan pada imunitas nonspesifik dengan bantuan ion Calcium yang dapat mengikat berbagai molekul antara lain fosforilkolin yang ditemukan pada permukaan bakteri dan dapat mengaktifkan komplemen jalur klasik. Peningkatan sintesis CRP juga meningkatkan viskositas plasma yang terlibat sebagai faktor pengaruh nilai LED. Protein fase akut lainnya juga berperan pada peningkatan LED akibat infeksi dalam tubuh (Baratawidjaja, 2006).

Laju endap darah dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu faktor plasma dan faktor eritrosit. Pada faktor plasma, LED dipercepat oleh peningkatan kadar fibrinogen dan globulin. Molekul protein asimetris memiliki efek yang lebih besar dari protein lain dalam menurunkan muatan negatif eritrosit yang cenderung memisahkannya. Penurunan potensial zeta memudahkan pembentukan rouleaux, sehingga lebih cepat mengendap dibandingkan sel tunggal. Lalu defibrinasi akan menurunkan LED, sedangkan albumin dan lesitin menghambat sedimentasi, serta kolesterol mempercepat LED (Kiswari, 2014).

Pada faktor eritrosit, anemia meningkatkan LED karena perubahan rasio eritrosit, plasma akan memudahkan pembentukan rouleaux terlepas dari perubahan konsentrasi protein plasma. Tingkat sedimentasi berbanding lurus dengan berat sel agregat dan berbanding terbalik dengan luas permukaan. Adapun pengendapan eritrosit terdiri dari 3 fase yaitu sebagai berikut.

Fase pertama, disebut *phase of aggregation*, karena pada fase ini eritrosit mulai saling menyatukan diri sehingga pengendapan eritrosit dalam fase ini berlangsung lambat. Fase kedua, pengendapan eritrosit berlangsung cepat karena setelah terjadi agregasi (melekatkan diri antara satu dan lainnya), maka rasio antara volume dengan luas permukaannya menjadi mengecil sehingga pengendapannya berlangsung lebih cepat. Pada fase kedua juga terbentuk formasi rouleaux. Dan pada fase ketiga, kecepatan mengendapnya eritrosit mulai berkurang seiring dengan pematangan pengendapan eritrosit (Kiswari, 2014).

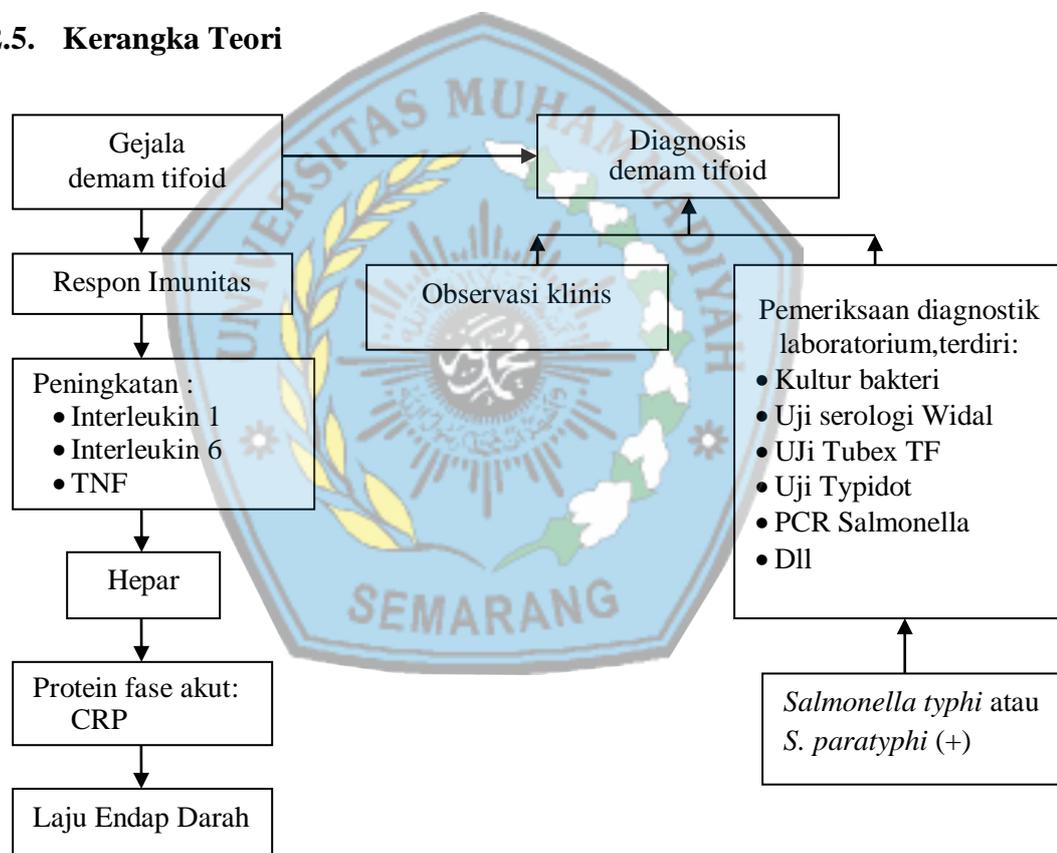
Penelitian yang dilakukan oleh Kang Ee Choo *et al* tahun 2001 mengenai konsentrasi *C- Reactive Protein* (CRP) dalam serum anak penderita demam tifoid di Malaysia menunjukkan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi CRP rata-rata 43 mg/L pada anak dengan kultur *S. typhi* positif dan uji serologi metode Widal dan *typhidot* positif (Choo, 2001).

Penelitian lain yang dilakukan oleh V Wiegering *et al* tahun 2011 memperlihatkan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi CRP pada anak yang menderita penyakit gastrointestinal disertai dengan infeksi bakteri *Salmonella* yaitu sekitar 6,9 mg/dl. Tidak hanya kadar CRP, terjadi juga peningkatan pada LED dan suhu tubuh masing-masing sekitar 27 mm/jam dan 39 °C (Wiegering *et al*, 2011).

Penelitian mengenai hubungan kadar CRP dan LED pada tersangka tuberkulosis paru yang dilakukan oleh Malinda tahun 2017 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang sangat kuat antara kadar CRP dan LED pada penderita tuberkulosis paru dengan nilai $r = 0,81$, sehingga dapat berguna dalam memantau pengobatan tuberkulosis paru (Rukmana, 2017).

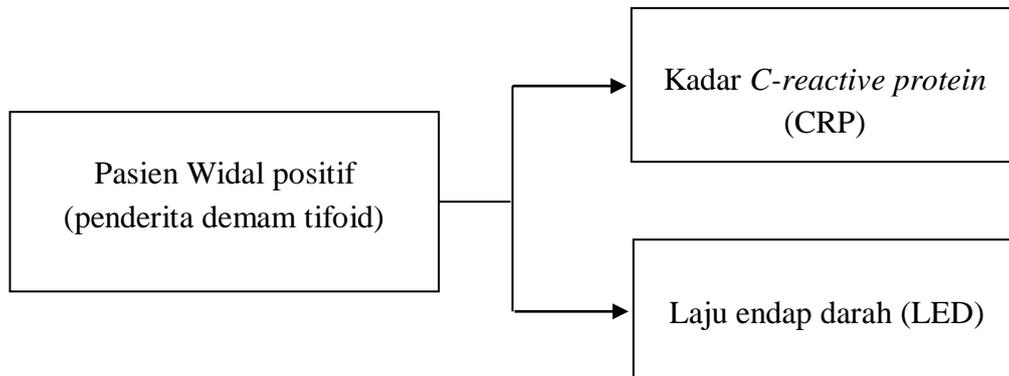
Adanya peningkatan kadar CRP dan nilai LED pada pasien Widal positif yang merujuk kepada penyakit demam tifoid hendaknya dapat membantu dalam menegakkan diagnosis demam tifoid sehingga pengobatan dapat segera dilakukan. Jika tidak mendapat pengobatan, maka angka kematian demam tifoid mencapai 10-20 %, sedangkan pada kasus yang diobati maka angka kematian sekitar 2 % (Idhayu, 2016; Alwi, 2015).

2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Ada hubungan antara kadar *C-Reactive Protein* dengan laju endap darah pada pasien Widal positif.

