

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

Demam tifoid adalah infeksi demam sistemik akut yang nyata pada fagosit monokuler dan membutuhkan tata nama terpisah. Demam tifoid dapat disebabkan oleh beberapa spesies diantaranya *S.typhi*, *S.paratyphi A* dan *paratyphi B*, serta kadang-kadang *S.typhimurium*. Istilah demam tifoid masih merupakan istilah yang paling baik, karena dapat dipahami oleh hampir semua dokter, guna menggambarkan sindroma tertentu yang dalam kenyataan disebabkan terutama oleh *Salmonella typhi* (Fatmawati, 2011).

Demam tifoid atau *typhus abdominalis*, *typhoid fever* atau *enteric fever* adalah penyakit sistemik akut yang mempunyai karakteristik demam, sakit kepala dan ketidakenakan abdomen berlangsung lebih kurang tiga minggu disertai gejala-gejala perut pembesaran limpa dan erupsi kulit. Demam tifoid (termasuk paratifoid) disebabkan oleh kuman *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B* dan *Salmonella paratyphi C* (Fatmawati, 2011).

Penyebab penyakit demam tifoid adalah *Salmonella typhi*, bakteri batang lurus, gram negatif, tidak berspora, bergerak dengan flagel peritrik, berukuran 2-4 μm x 0.5-0,8 μm . Kuman *Salmonella typhi* masuk kedalam saluran pencernaan melalui mulut, masa tunas demam tifoid berlangsung 10 hari sampai 14 hari. Gejala-gejala yang timbul sangat bervariasi dari penyakit ringan yang tidak terdiagnosis sampai gambaran penyakit khas dengan komplikasi dan kematian.

Dalam minggu pertama penyakit, 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 epistaksis, dan suhu badan meningkat. Dalam minggu kedua gejala-gejala menjadi lebih jelas berupa demam, bradikardia relatif, lidah yang khas (kotor di tengah, tepi dan ujung merah dan tremor), hepatomegali, splenomegali, metoroismus, gangguan mental berupa samnolen, stunor, koma, delirium, atau psikosis, roseolae jarang ditemukan pada orang Indonesia (Luci, 2007).

2.1.4 Patogenesis

Pola penyebaran penyakit ini melalui saluran cerna (mulut, esofagus, lambung, usus 12 jari, usus halus, usus besar). *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, dan *Salmonella paratyphi C* masuk ke tubuh manusia bersama bahan makanan atau minuman yang tercemar. Saat kuman masuk ke saluran pencernaan manusia, sebagian kuman mati oleh asam lambung dan sebagian kuman masuk ke usus halus, dari usus halus kuman beraksi sehingga bisa menginfeksi usus halus. Setelah berhasil melampaui usus halus, kuman masuk ke kelenjar getah bening, ke pembuluh darah, dan ke seluruh tubuh (terutama pada organ hati, empedu dan lain-lain) sehingga feses dan urin penderita dapat mengandung kuman *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B* dan *Salmonella paratyphi C* yang siap menginfeksi manusia lain melalui makanan atau minuman yang tercemari. Pada penderita *carrier* kuman *Salmonella* dapat ada terus menerus di feses dan urin sampai bertahun-tahun (Sudoyo, 2010).

Setelah memasuki dinding usus halus, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *salmonella paratyphi B* dan *Salmonella paratyphi C* mulai melakukan penyerangan melalui system limfa ke limfa yang menyebabkan pembengkakan pada urat dan setelah satu periode perkembangbiakan bakteri tersebut kemudian menyerang aliran darah. Aliran darah yang membawa bakteri akan menyerang liver, kantong empedu, limfa, ginjal, dan sumsum tulang dimana bakteri ini kemudian berkembangbiak dan menyebabkan infeksi organ-organ ini. Melalui organ-organ yang telah terinfeksi inilah kuman terus menyerang aliran darah yang menyebabkan bakteremia sekunder. Bakteremia sekunder sebagai penyebab terjadinya demam dan penyakit klinis (Sudoyo, 2010).

2.2 Pemeriksaan Laboratorium Demam Tifoid

Diagnosis demam tifoid pada garis besarnya dibagi dalam empat kelompok pemeriksaan laboratorium, yaitu 1) Tes biakan untuk deteksi kuman *Salmonella typhi* dari spesimen klinik seperti darah, sumsum tulang, urin dan tinja. 2) Tes serologis untuk mendeteksi kenaikan kadar antibodi terhadap antigen *Salmonella typhi* dan menentukan adanya antigen spesifik dari *Salmonella typhi* 3) Tes Polymerase Chain Reaction (PCR) untuk deteksi DNA spesifik *Salmonella typhi* 4) Tes penunjang dalam menegaskan demam tifoid (Mulyawan, 2008).

2.2.1 Tes Biakan

Cara terbaik mengetahui adanya infeksi *Salmonella typhi* adalah dengan mengisolasi kuman tersebut dari spesimen klinik yang berasal dari penderita, yaitu darah, urin, feses, sumsum tulang. Berdasarkan hasil positif dari bahan tersebut

diagnosis pasti dapat ditegakkan. Biakan darah positif memastikan demam tifoid, tetapi biakan darah negatif tidak menyingkirkan demam tifoid. Hal ini disebabkan hasil biakan darah bergantung pada beberapa faktor, antara lain :

a. Teknik pemeriksaan laboratorium.

Hasil pemeriksaan satu laboratorium berbeda dengan yang lain, bahkan hasil satu laboratorium bisa berbeda dari waktu ke waktu, disebabkan perbedaan teknik dan media biakan yang digunakan. Jumlah kuman yang berbeda dalam darah hanya sedikit, yaitu kurang dari 10 kuman/mililiter darah, maka untuk keperluan pembiakan, pada pasien dewasa diambil 5-10 ml darah dan pada anak-anak 2-5 ml. Bila darah yang dibiak terlalu sedikit hasil biakan bisa negatif, terutama pada orang yang sudah mendapatkan pengobatan spesifik. Selain itu, darah tersebut harus langsung ditanam pada media biakan sewaktu berada di sisi pasien dan langsung dikirim ke laboratorium. Waktu pengambilan darah adalah saat demam tinggi pada waktu bakterimia berlangsung.

b. Saat pemeriksaan selama perjalanan penyakit.

Biakan darah terhadap *Salmonella typhi* positif pada minggu pertama penyakit dan berkurang pada minggu-minggu berikutnya, pada waktu kambuh biakan bisa positif lagi.

c. Vaksinasi pada masa lampau menimbulkan antibodi darah pasien. Antibodi ini dapat menekan bakteriemia, hingga biakan darah mungkin negatif.

d. Pengobatan dengan obat antimikroba.

Bila pasien mendapat obat anti mikroba sebelum biakan darah, pertumbuhan kuman dalam media biakan terhambat dan hasil biakan negatif (Sudoyo, 2010).

2.2.2 Tes Serologis Pendeteksi Antigen - antibodi

Uji serologi penunjang diagnosis demam tifoid meliputi dua kelompok uji laboratorik, yaitu pelacakan antibodi spesifik terhadap *Salmonellatyphi* dan pelacakan adanya antigen spesifik *Salmonella typhi* didalam darah atau cairan tubuh manusia (Harjoeno, 2007).

a. Deteksi Antigen

Uji serologi untuk mendeteksi antigen spesifik *Salmonella typhi* dalam spesimen darah atau urin secara teori memberikan diagnosis demam tifoid secara dini dan lebih cepat. Salah satu dari pemeriksaan untuk mendeteksi antigen sepesifik *Salmonella typhi* adalah tes ELISA dengan metode *Doubel Sandwich*.

Prinsip pemeriksaan ini adalah terjadinya reaksi antara antigen dan antibodi yang telah dilabel enzim sehingga terbentuk antigen – antigen kompleks dan dengan penambahan substrat akan memberikan intensitas warna yang sesuai dengan konsentrasi antigen yang dites dan dapat dibaca melalui alat pembaca ELISA. Pasien dinyatakan menderita demam tifoid jika nilainya berada diatas nilai *cut – off* (0,350). Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan adalah pasien dengan pengobatan antibiotik dini (Harjoeno, 2007).

b. Deteksi Antibodi

Uji Widal digunakan untuk melacak kenaikan kadar antibodi terhadap *Salmonella typhi*. Intepretasi Widal diagnosis tifoid harus dilakukan dengan cermat, karena banyak faktor yang mempengaruhinya, antara lain : stadium penyakit, pemberian antibiotik, teknik laboratorium, gambaran imunologis masyarakat setempat dan riwayat imunisasi demam tifoid (Harjoeno, 2007).

2.2.3 Tes Polymerase Chain Reaction (PCR) untuk deteksi DNA spesifik *Salmonella typhi*

Tes DNA pemeriksaan diagnosis demam tifoid menggunakan metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Tes PCR adalah tes pelacakan DNA dimana tes ini berguna untuk menggantikan biakan. Prinsipnya adalah mendeteksi DNA *Salmonella typhi* dari spesimen darah, dengan terbentuknya ikatan primer *Salmonella typhi* dengan DNA yang akan dideteksi. Tes ini mempunyai kelebihan sensitivitas dan spesifitas yang tinggi, selain dapat mendiagnosis demam tifoid juga dapat untuk mendeteksi resistensi kuman terhadap antibiotik (Sucipta, 2015).

2.2.4 Tes Penunjang Demam Tifoid

1. Pemeriksaan Darah Rutin

Pemeriksaan darah rutin membantu diagnosis demam tifoid dengan menilai jumlah dan bentuk eritrosit, jumlah lekosit, eosinofil dan trombosit. Anemia normokromik normositer dapat timbul selama perjalanan penyakit dan diperberat dengan adanya kehilangan darah dari usus. Ditemukan juga lekopeni, leukositosis, atau kadar lekosit normal, trombositopeni, pada pemeriksaan hitung jenis lekosit terjadi eosinofilia dan limfopeni, laju endap darah dapat meningkat.

2. Pemeriksaan SGOT dan SGPT

SGOT dan SGPT seringkali meningkat, tetapi kembali normal setelah sembuhnya demam tifoid. Kenaikan SGOT dan SGPT ini tidak memerlukan pembatasan pengobatan (Sudoyo, 2010).

2.3 Uji Serologi Widal

Menurut Sylvia (2000), pengukuran kadar antibodi terhadap kuman penyebab infeksi dalam serum atau darah manusia dapat dipakai untuk menunjang diagnosis infeksi oleh mikroorganisme bersangkutan. Pemeriksaan uji serologi Widal kegunaannya banyak diragukan, dan interpretasi harus dilakukan dengan hati-hati dengan mempertimbangkan sensitivitas, spesifisitas serta perkiraan untuk uji laboratorium dan populasi setempat (Made Tomik, 2012)

Uji serologi standar dan rutin untuk diagnosis demam tifoid adalah uji Widal. Uji ini telah digunakan sejak tahun 1896. Prinsip uji Widal adalah serum pasiendengan pengenceran berbeda-beda ditambah antigen dalam jumlah sama. Jika dalam serum terdapat antibodi maka akan terjadi aglutinasi. Pengenceran tertinggiyang masih menimbulkan aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum (Made Tomik, 2012)

WHO (2003) menyatakan, tes Widal mengukur level aglutinasi antibodi terhadap antigen O (*somatik*) dan antigen H (*flagellar*). Level tersebut diukur dengan menggunakan dilusi ganda serum pada tabung tes. Antibodi O terlihat pada hari ke 6-8 dan antibodi H terlihat pada hari ke 10-12 setelah munculnya gejala penyakit demam *typhoid*(Fatmawati, 2011).

Uji serologi Widal sebenarnya tidak spesifik oleh karena beberapa hal,yaitu (1) semua Salmonela dalam grup D (kelompok *Salmonella typhi*) memiliki antigen O yang sama yakni nomor 9 dan 12, namun perlu diingat bahwa antigen O nomor 12 dimiliki pula oleh Salmonela grup A dan B (yang lebih dikenal sebagai paratyphi A dan paratyphi B), (2) semua Salmonela grup D memiliki antigen

Hdifase 1 seperti *S. typhi*, dan (3) titer antibodi H masih tinggi untuk jangka waktu lama setelah infeksi atau imunisasi (Sylvia, dalam Made Tomik, 2012)

Sensitivitas uji Widal juga rendah, sebab kultur positif yang bermakna pada pasien tidak selalu diikuti dengan terdeteksinya antibodi dan pada pasien yang mempunyai antibodi umumnya titer meningkat sebelum terjadinya *onset* penyakit, sehingga keadaan ini menyulitkan untuk memperlihatkan kenaikan titer 4 kali lipat. Kelemahan lain dari uji Widal adalah antibodi tidak muncul di awal penyakit, sifat antibodi sering bervariasi dan sering tidak ada kaitannya dengan gambaran klinis penyakit, dan dalam jumlah yang cukup besar (15% atau lebih) tidak terjadi kenaikantiter O bermakna (Made Tomik, 2012)

Mengingat hal-hal tersebut di atas, meskipun ujiserologi Widal sebagai alat penunjang diagnosis demamtifoid telah luas digunakan di seluruh dunia, namunmanfaatnya masih menjadi perdebatan.Sampai saat ini pemeriksaan serologi Widal sulit dipakai sebagai pegangan karena belum ada kesepakatan nilai standar aglutinasi (*cut off point*).Standar titer uji serologi Widal seharusnya dicari dengan menentukan titer dasar (*base line titer*) anak sehat di populasi. Beberapa peneliti telah melaporkan nilai standar aglutinasi yang berbeda-beda untuk diagnosis demam tifoid dengan uji Widal, oleh karena nilai sensitivitas, spesifisitas dan perkiraan uji ini sangat berbeda antar laboratorium klinik. Nilai *cut-off* uji widal yang dipakai saat ini berdasarkan penelitian tahun 60-an, maka dengan kemajuan sanitasi dan pendidikan kesehatan, data dasar perlu diperbaharui, maka interpretasi hasil uji Widal harus dilakukan sangat hati-hati karena banyak faktor yang berpengaruh terhadap hasil uji (Setiana, 2016).

2.4 Pemeriksaan Widal

Pasien yang mengalami penyakit demam tifoid akan memiliki antibodi di dalam serumnya yang dapat bereaksi dan beraglutinasi dengan antigen *Salmonella enterica serotype typhi* pada tes aglutinasi tabung maupun tes aglutinasi slide (Made, 2012). Suspensi bakteri yang membawa antigen akan beraglutinasi dengan antibodi terhadap organisme *Salmonella enterica serotype typhi*. Semua reagen (suspensi antigen *S. typhi* O, suspensi antigen *S. typhi* H, suspensi antigen *S. paratyphi* “AH”, dan suspensi antigen *S. paratyphi* “BH”) yang siap digunakan disimpan pada ruangan dengan temperatur 2°C-8°C sampai akan digunakan (Widal, 2011).

Aglutinasi merupakan reaksi antara antibodi dengan antigen pada permukaan objek khusus dan menyebabkan objek tersebut saling bergumpal atau beraglutinasi. Tes Widal menggunakan prinsip ini dalam mendiagnosis penyakit demam *typhoid*. Terdapat dua macam cara uji widal, yaitu widal cara tabung dan widal cara slide (Widal, 2011).

2.4.1 Widal Cara Tabung

Prinsip pemeriksaan : Serum yang mengandung antibodi *Salmonella* diencerkan secara bertingkat ditambah suspensi kuman *Salmonella* akan terjadi aglutinasi bila ada kecocokan dengan antibodi.

Interpretasi hasil tes widal cara tabung yaitu positif (+) bila terjadi aglutinasi menyebar, berarti terdapat antibody, dan negatif (-) bila tidak terjadi aglutinasi, berarti tidak terdapat antibodi.

2.4.2 Widal Cara Slide

Tes serologi berdasarkan adanya antibodi di dalam serum yang diproduksi akibat rangsangan bakteri. Bila terjadi aglutinasi antara suspensi antigen dengan serum yang akan diperiksa menunjukkan bahwa didalam serum tersebut antibodi yang sesuai. Hasil reaksi menggambarkan adanya antibodi *Salmonella* di dalam serum dan bila dibanding cara tabung hasil pengencerannya sama(Widal, 2011).

Terjadinya aglutinasi menandakan tes Widal positif dan jika reaksi positif diobservasi dalam 20 ul sampel tes, hal ini mengindikasikan adanya level klinis yang signifikan dari respon antibodi pada serum pasien. Tidak terjadinya aglutinasi menandakan hasil tes Widal negatif dan mengindikasikan tidak adanya level klinis yang signifikan dari respon antibodi (Widal, 2011).

2.4.3 Kelemahan dan Keuntungan

Tes aglutinasi tabung memiliki akurasi yang lebih akurat daripada tes aglutinasi slide karena titernya dapat sampai 1:1280, sedangkan tes aglutinasi slide hanya mencapai titer 1:320. Dalam masalah efisiensi waktu tes aglutinasi slide lebih cepat dibandingkan tes aglutinasi tabung, dimana tes aglutinasi slide membutuhkan waktu 5 menit untuk mendapatkan hasilnya sedangkan tes aglutinasi tabung membutuhkan waktu sekitar 18 jam (Widal, 2011).

Keuntungan tes Widal adalah tes ini mudah dilakukan oleh dokter dan merupakan tes yang sangat membantu dokter dalam mendiagnosis demam *typhoid* di negara berkembang khususnya di daerah atau rumah sakit yang tidak memiliki fasilitas bakteriologi yang memadai (Mulyawan, 2008).

2.5 Spesimen

Spesimen yang digunakan dalam tes widal adalah serum yang didapatkan dari pembuluh darah vena pasien. Tes widal yang ditunda atau tidak dilakukan segera setelah pengambilan sampel serum, maka spesimen serum pasien harus disimpan pada tempat yang dingin dengan temperatur 2°C-8°C (Widal, 2011).

2.5.1 Serum

Serum adalah plasma tanpa fibrinogen, sel dan faktor koagulasi lainnya. Fibrinogen menempati 4% alokasi protein dalam plasma dan merupakan faktor penting dalam proses pembekuan darah. Serum merupakan cairan berwarna kuning muda yang didapat dengan cara mensentrifugasi sejumlah darah yang dibiarkan membeku tanpa antikoagulan (Sadikin, 2013).

Tes widal biasanya dilakukan pada serum akut (serum yang pertama kali diambil saat pertama kali kontak dengan pasien). Minimal harus didapatkan 1 ml darah untuk mendapatkan jumlah serum yang cukup (Fatmawati, 2011).

2.5.2 Plasma darah

Plasma darah merupakan bagian cair darah. Cairan ini didapat dengan membuat darah tidak beku dan sel darah tersentrifugasi. Plasma terdiri dari 90% air, 7-8% protein, dan di dalam plasma terkandung pula beberapa komponen lain seperti garam-garam, karbohidrat, lipid, dan asam amino. Dinding kapiler permiabel bagi air dan elektrolit maka plasma darah selalu ada dalam pertukaran zat dengan cairan interstisial. Dalam waktu 1 menit sekitar 70% cairan plasma bertukaran dengan cairan interstisial. Plasma didapat dengan mensentrifugasi sejumlah darah yang sebelumnya ditambah antikoagulan (Evelyne, 2009).

Pemeriksaan Widal slide atau tabung menggunakan plasma (EDTA, Citrate, Oxalat) dapat mempengaruhi hasil titernya. Penggunaan plasma memberikan hasil titer lebih rendah dibandingkan menggunakan serum. Hal ini terjadi karena antikoagulan mempengaruhi stabilitas ikatan antigen antibodi sehingga menurunkan afinitas ikatan tersebut dan terlebih dalam plasma masih tersuspensi trombosit yang mempersulit pembacaan karena akan menjadi keruh. Fibrinogen, protrombin dan faktor pembekuan lainnya akan bereaksi silang dengan reagen widal (antigen H dengan formalin, antigen O dengan Fenol) akan terjadi kesalahan dalam pembacaan hasil (Evelyne, 2009).

2.6 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Uji Widal

Hasil pemeriksaan uji widal dipengaruhi oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan penderita dan dengan teknis pemeriksaan.

2.6.1 Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Penderita

- a. Pengobatan dini dengan antibiotika, beberapa peneliti berpendapat bahwa pengobatan dini dengan obat antimikroba dapat menghambat pembentukan antibodi.
- b. Penyakit – penyakit tertentu yang menyertai demam tifoid tidak terjadi pembentukan antibodi, misalnya pada agamaglobulinemia, leukemia dan karsinoma lanjut.
- c. Infeksi klinis atau sub klinis oleh Salmonella sebelumnya, keadaan ini dapat menyebabkan uji Widal positif, walaupun dengan titer rendah, di daerah endemik tifoid dapat dijumpai aglutinin pada orang sehat.

- d. Riwayat vaksinasi, pada seseorang yang divaksinasi, titer aglutinin O dan H meningkat. Aglutinin O biasanya menghilang setelah enam bulan sampai satu tahun, sedangkan titer aglutinin H menurun selama satu atau dua tahun. Oleh karena itu titer aglutinin H pada seseorang yang pernah divaksinasi kurang mempunyai arti diagnostik.
- e. Reaksi anamnestik, merupakan keadaan dimana terjadi peningkatan titer aglutinin terhadap *Salmonella typhi* karena penyakit infeksi dengan demam yang bukan demam tifoid pada seseorang yang pernah divaksinasi atau tertular *Salmonella* dimasa lalu.
- f. Saat pemeriksaan perjalanan penyakit, dimana aglutinin baru dijumpai dalam darah setelah pasien sakit satu minggu dan mencapai puncaknya pada minggu ke lima atau keenam penyakit.
- g. Keadaan gizi buruk penderita dapat menghambat pembentukan antibodi.
- h. Obat-obat imunosupresif atau kortikosteroid menghambat pembentukan antibodi karena supresi sistem retikuloendotelial (Sudoyo, 2011).

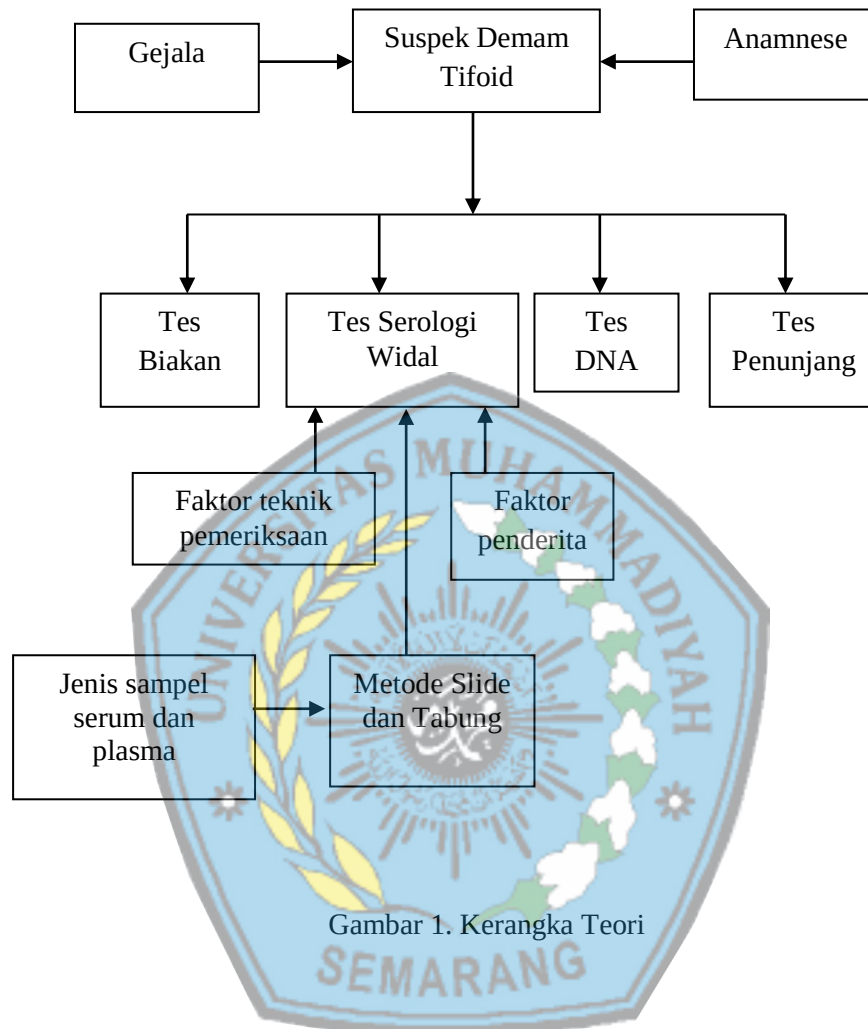
2.6.2 Faktor yang Berhubungan dengan Teknik Pemeriksaan

- a. Akibat adanya reaksi aglutinin silang
- b. Beberapa spesies *Salmonella* dapat mengandung antigen yang sama, maka reaksi aglutinasi pada satu spesies dapat menimbulkan reaksi aglutinasi pada spesies lain. Oleh karena itu spesies *Salmonella* penyebab infeksi tidak dapat ditentukan dengan uji Widal.
- c. Konsentrasi suspensi antigen pada uji Widal akan mempengaruhi hasilnya, bila suspensi terlalu encer dapat menyebabkan hasil negatif.

- d. Strain *Salmonella* yang digunakan untuk suspensi antigen.
- e. Daya aglutinasi suspensi antigen dari strain *Salmonella* setempat lebih baik dari pada suspensi antigen strain lain.
- f. Perbedaan tehnik pemeriksaan antar laboratorium.
- i. Tidak adanya batasan yang jelas mengenai titer aglutinin untuk diagnostik demam tifoid. Batas titer yang sering dipakai hanya kesepakatan saja, hanya berlaku setempat dan batas ini bahkan dapat berbeda di berbagai Laboratorium setempat (Sudoyo, 2011).

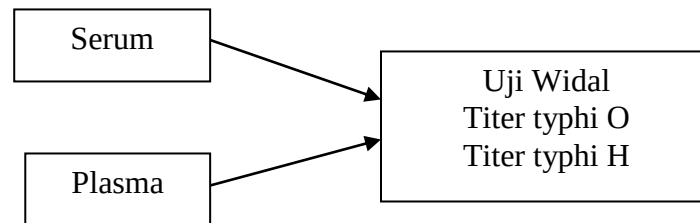


2.7 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.9 Hipotesis

Terdapat perbedaan bermakna pada titer typhi O dan typhi H dengan sampel serum dan plasma.



