

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Demam Tifoid

Penyakit demam tifoid (*typhoid fever*) atau yang biasanya disebut tifus merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Salmonellatyphi* yang menyerang bagian saluran pencernaan. Selama terjadi infeksi, bakteri tersebut bermultiplikasi dalam sel fagositik mononuklear dan secara berkelanjutan dilepaskan ke aliran darah (Algerina, 2008).

Demam tifoid termasuk penyakit menular yang tercantum dalam Undang-undang nomor 6 Tahun 1962 tentang wabah. Kelompok penyakit menular ini merupakan penyakit yang mudah menular dan dapat menyerang banyak orang sehingga dapat menimbulkan wabah (Sudoyo, 2010).

Penularan *Salmonella typhi* sebagian besar melalui minuman/makanan yang tercemar oleh bakteri yang berasal dari penderita atau pembawa bakteri dan biasanya keluar bersama-sama dengan tinja. Transmisi juga dapat terjadi secara transplasenta dari seorang ibu hamil dalam kondisi bakteremia kepada bayinya (Soedarno *et al.*, 2008).

Demam tifoid mempunyai gejala klinik yang tidak spesifik. Gejala klinik demam tifoid yang timbul bervariasi, dari ringan sampai dengan berat. Gejala klinik demam tifoid pada minggu pertama sakit yaitu berupa keluhan demam, nyeri kepala, pusing, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, diare, serta perasaan tidak enak di perut, dan dapat disertai batuk. Manifestasi klinik demam tifoid pada

minggu kedua akan tampak semakin jelas. Demam tifoid bila tidak ditangani dengan baik, dapat mengakibatkan komplikasi seperti perdarahan intestinal, perforasi usus, trombositopenia, koagulasi vaskular diseminata, hepatitis tifosa, miokarditis, pankreatitis tifosa, hingga kematian (Anwar, 2014).

2.1.1. Epidemiologi Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang dijumpai di seluruh dunia, di daerah tropis dan subtropis terutama di daerah dengan kualitas sumber air yang tidak memadai dengan standar higienis dan sanitasi yang rendah yang mana di Indonesia dijumpai dalam keadaan endemis (Putra, 2012).

World Health Organization (WHO) 2003 terdapat 17 juta kasus demam tifoid per tahun di dunia dengan jumlah kematian mencapai 600.000 kematian dengan *Case Fatality Rate* (CFR = 3,5%). Rasio insidensi penyakit demam tifoid di daerah endemis berkisar antara 45 per 100.000 penduduk per tahun sampai 1.000 per 100.000 penduduk per tahun. Tahun 2003 insidensirasio demam tifoid di Bangladesh 2.000 per 100.000 penduduk per tahun. Rasio insidensi demam tifoid di negara Eropa 3 per 100.000 penduduk, di Afrika yaitu 50 per 100.000 penduduk, dan di Asia 274 per 100.000 penduduk (Wain, 2015).

2.1.2. *Salmonella typhi*

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonellaparatyphi* dari Genus *Salmonella*. Bakteri ini berbentuk batang, gram negatif, tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan mempunyai flagela (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°C) selama 15 – 20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan khlorinasi (Rahayu, 2013).

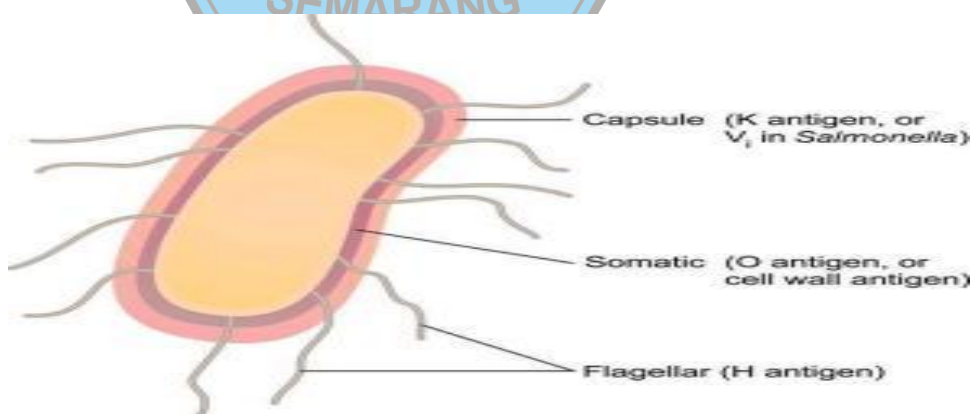
Pemeriksaan *Salmonella typhi* menggunakan uji widal memiliki beberapa komponen antigen sebagai parameter penilaian hasil uji widal, antigen tersebut meliputi antigen O (dinding sel) merupakan antigen somatik yang terletak pada lapisan luar dari tubuh bakteri. Bagian ini mempunyai struktur kimia lipopolisakarida (LPS) atau disebut juga endotoksin. Lipopolisakarida dari antigen O terdiri dari 3 komponen yaitu lipid A yang melekat pada dinding sel, oligosakarida inti melekat pada lipid A, antigen O (Polisakarida O) mengandung antigen O spesifik atau antigen dinding sel (Saraswati, 2010).

Antigen O merupakan somatik yang terletak di lapisan luar tubuh bakteri. Struktur kimianya terdiri dari lipopolisakarida. Antigen ini tahan terhadap pemanasan 100°C selama 2–5 jam pada alkohol dan asam yang diencerkan. Dengan serum yang mengandung anti O, antigen ini mengadakan aglutinasi dengan lambat membentuk gumpalan berpasir (Saraswati, 2010). Antigen H (Antigen Flagella) merupakan antigen yang terletak di flagela, fimbriae atau fliki *Salmonella typhi* dan berasal dari protein. *Salmonella typhi* mempunyai antigen H phase-1 tunggal yang juga dimiliki beberapa *Salmonella* lain. Antigen ini tidak aktif pada pemanasan di atas suhu 60°C dan pada pemberian alkohol atau asam, antigen H tahan terhadap panas dan alkohol (Wain, 2015). Antigen Vi (Virulen) ini terdapat pada kapsul K pada bagian pinggir dari bakteri *Salmonella typhi*. Strain yang baru diisolasi dengan anti sera yang mengandung aglutinin anti O dan antigen Vi rusak oleh pemanasan selama satu jam pada 60°C dan oleh asam

fenol. Biakanyang mempunyai antigen Vi cenderung lebih virulen. Antibodi terhadap antigen O, H dan Vi lazim disebut aglutinin. Antibodi Viyang terbentuk menunjukkan individu yang terinfeksi merupakan pembawa bakteri. Antigen Vi dapat menghambatproses aglutinasi, melindungi bakteri dari proses fagositosis, danberhubungan dengan daya invasif bakteri dan efektifitas vaksin(Gupte, 1990).

Aglutinin (O, H, Vi), hanya aglutinin O dan Hyang ditentukan titernya untuk diagnosis, semakin tinggi titer aglutininO dan H maka semakin besar pula kemungkinan diagnosisdemam tifoid. Pada infeksi yang aktif, titer aglutinin akanmeningkat pada pemeriksaan ulang yang dilakukan selang waktupaling sedikit lima hari.

Salmonella secara serologi dibagi menjadi beberapa kelompok, yaituA, B, C, dan D. Pembagian ini didasarkan pada perbedaan antigen O dari*Salmonella*. Genus *Salmonella* terdiri dari sekitar 1200 serotipe yangdidasarkan pada perbedaan dalam antigen H, tetapi tidak semuanya patogen untuk manusia (Muliawan, 2012).

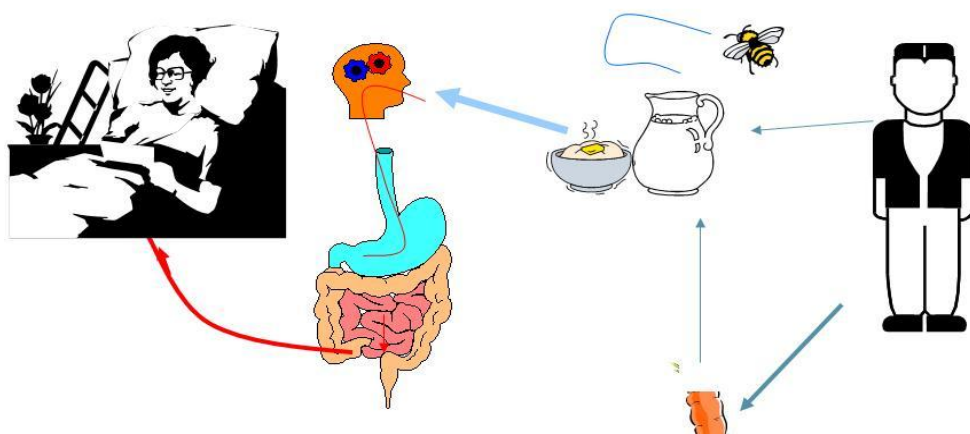


Gambar 1. Gambarbakteri*Salmonella typhi*.

(Sumber: Marleni, 2012; Rustandi, 2010)

2.1.3. Patogenesis Demam Tifoid

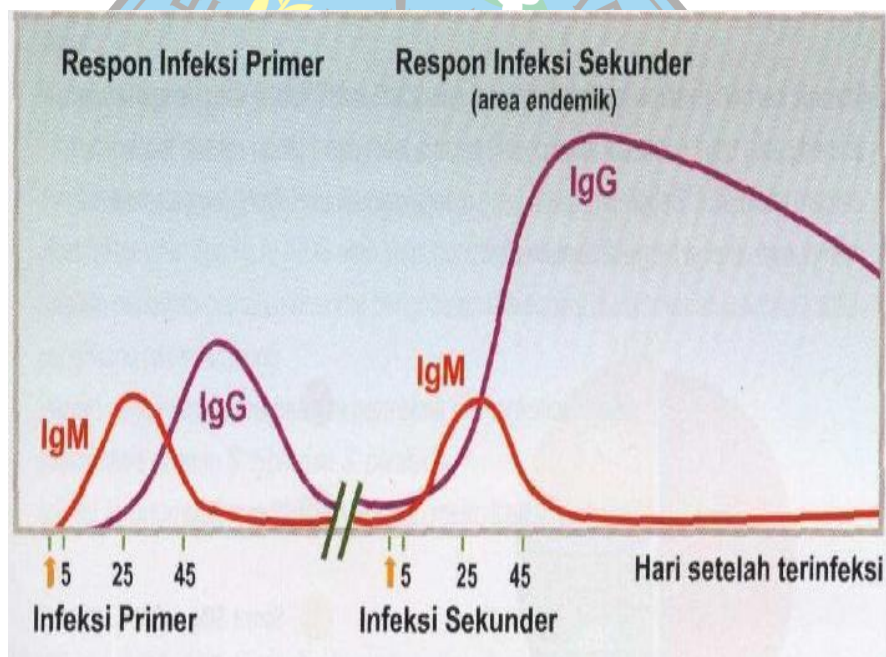
Salmonella typhi yang menginfeksi ke dalam tubuh hospes akan menembus sel-sel epitel dan selanjutnya ke lamina propia. *Salmonella typhi* berkembang biak di lamina propia dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag. *Salmonella typhi* dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag dan selanjutnya dibawa ke *plaque peyeri ileum distal* dan kemudian ke kelenjar getah bening mesenterika. Selanjutnya melalui duktus torasikus kuman yang terdapat di dalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah (mengakibatkan bakteremia pertama yang asimtomatik) dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama hati dan limpa. Bakteri meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah lagi yang mengakibatkan bakteremia yang kedua kalinya dengan disertai tanda-tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik, seperti demam, sakit kepala dan sakit perut (Sudoyo, 2010).



Gambar 2. Patogenesis masuknya bakteri *Salmonella typhi*.

(Sumber: Marleni, 2012; Rustandi, 2010)

Imunitas humoral pada demam tifoid berperan dalam menegakkan diagnosis berdasarkan kenaikan titer antibodi terhadap antigen bakteri *Salmonella typhi*. Imunitas seluler berperan dalam penyembuhan penyakit, berdasarkan sifat antigen yang hidup intraselluler. Adanya rangsangan antigen bakteri akan memicu respon imunitas humoral melalui sel limfosit B, kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan mensintesis *immunoglobulin* (Ig). Antibodi O IgM akan terbentuk pertama kali setelah tubuh terinfeksi *Salmonella typhi*. IgM bersifat sementara, kemudian akan terjadi peningkatan antibodi terhadap flagela H (IgG). IgM akan muncul pada hari ke 3-4 demam (Marleni, 2012; Rustandi 2010).



Gambar 3. Respons antibodi terhadap infeksi *Salmonella typhi*.

(Sumber: Marleni, 2012; Rustandi, 2010)

2.1.4. Gejala Klinis Demam Tifoid

Gejala klinis demam tifoid seringkali tidak spesifik dan sangat bervariasi sesuai dengan patogenesisnya. Spektrum klinis demam tifoid tidak spesifik dan komprehensif, dari asimtomatik atau yang ringan berupa panas disertai diare sampai dengan gejala klinis berat baik berupa demam tinggi, septik, ensefalopati atau timbul komplikasi gastrointestinal berupa perforasi usus atau perdarahan. Hal ini mempersulit penegakan diagnosis berdasarkan gambaran klinisnya (Anwar, 2014).

Gejala klinis demam tifoid pada anak biasanya lebih ringan jika dibanding dengan penderita dewasa. Masa inkubasi rata-rata 10 – 20 hari. Setelah masa inkubasi maka ditemukan gejala prodromal, yaitu perasaan tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat. Gejala-gejala klinis yang timbul sangat bervariasi dari ringan sampai dengan berat, dari asimtomatik hingga gambaran penyakit yang spesifik disertai komplikasi hingga kematian (Sudoyo, 2010).

Demam merupakan gejala klinis penting yang timbul pada penderita demam tifoid. Demam muncul secara tiba-tiba, dalam kurun waktu 1-2 hari. Gejala ini mirip dengan septikemia yang diakibatkan oleh *Streptococcus* atau *Pneumococcus*. Gejala menggigil biasanya menjadi penanda demam tifoid tetapi pada penderita yang hidup di daerah endemis malaria, menggigil lebih mungkin disebabkan oleh malaria (Sudoyo, 2010).

Gejala klinis yang biasa ditemukan, seperti demam pada kasus-kasus yang khas, demam berlangsung 3 minggu. Bersifat febris remiten dan suhu tidak

berapa tinggi. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua, penderita terus berada dalam keadaan demam. Dalam minggu ketiga suhu tubuh berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga. Kemudian gangguan pada saluran pencernaan, pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap. Bibir kering dan pecah-pecah (*ragaden*). Lidah ditutupi selaput putih kotor (*coated tongue*), ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Pada abdomen mungkin ditemukan keadaan perut kembung (*meteorismus*). Hati dan limpa membesar disertai nyeri pada perabaan. Biasanya didapatkan konstipasi, akan tetapi mungkin pula normal bahkan dapat terjadi diare, dan gangguan kesadaran, umumnya kesadaran penderita menurun. Jarang terjadi koma atau gelisah (Sudoyo, 2010).

2.1.4. Pemeriksaan Penunjang Diagnosis Demam Tifoid

Penegakan diagnosis demam tifoid didasarkan pada manifestasi klinis yang diperkuat oleh pemeriksaan laboratorium penunjang. Penelitian menggunakan berbagai metode diagnostik untuk mendapatkan metode terbaik terus dilakukan hingga saat ini (Sudoyo, 2010).

Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid dibagi dalam empat kelompok, yaitu pemeriksaan darah tepi, pemeriksaan bakteriologis dengan isolasi dan biakan kuman, uji serologis, pemeriksaan kuman secara molekuler (Sudoyo, 2010).

Diagnosis definitif demam tifoid tergantung pada isolasi *Salmonella typhi* dari darah, sumsum tulang atau lesi anatomi tertentu. Adanya gejala klinis

karakteristik demam tifoid atau deteksi dari respon antibodi spesifik adalah sugestif demam tifoid tetapi tidak definitif. Kultur darah adalah *gold standard* dari penyakit ini (WHO, 2003). Pemeriksaan kultur mempunyai spesifisitas yang tinggi tetapi sensitivitasnya rendah dan kelemahan dari pemeriksaan kultur berupa lamanya waktu yang dibutuhkan (5-7 hari), peralatan yang tidak canggih untuk identifikasi bakteri, kegagalan dalam isolasi/biakan dapat disebabkan oleh keterbatasan media yang digunakan juga mempengaruhi proses pemeriksaan (Wain, 2015). Sensitivitas uji widal juga rendah, sebab kultur positif yang bermakna pada pasien tidak selalu diikuti dengan terdeteksinya antibodi dan pada pasien yang mempunyai antibodi pada umumnya titer meningkat sebelum terjadinya penyakit. 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 kenaikan titer O bermakna. Tes yang ideal untuk suatu pemeriksaan laboratorium seharusnya bersifat sensitif, spesifik dan cepat diketahui hasilnya (Bakr *et al.*, 2011).

2.2 Tes Widal

Tes widal merupakan tes serologi yang menggunakan serum darah dengan aglutinasi untuk mendiagnosa demam tifoid. Prinsip pemeriksaan tes widal adalah reaksi aglutinasi yang terjadi pada serum penderita setelah dicampur dengan suspensi antigen *Salmonella*. Hasil positif bila terjadi reaksi aglutinasi antara antigen dan antibodi (aglutinin) pada serum penderita. Pemberian

antibiotika sebelum dilakukan pemeriksaan akan menghambat respon imun sehingga uji widal menjadi negatif (Judarwanto, 2012).

Hasil negatif palsu tes widal terjadi jika darah diambil terlalu dini dari fase tifoid. Pemberian antibiotik merupakan salah satu penyebab penting terjadinya negatif palsu. Penyebab hasil negatif lainnya adalah tidak adanya infeksi *Salmonella typhi*, status karier, inokulum antigen bakteri pejamu yang tidak cukup untuk melawan antibodi, kesalahan atau kesulitan dalam melakukan tes. Hasil positif palsu dapat terjadi apabila sudah pernah melakukan tes demam tifoid sebelumnya, sudah pernah imunisasi antigen *Salmonella typhi*. Ada reaksi silang sebelumnya dengan antigen selain *Salmonella typhi* dan kurangnya standar pemeriksaan antigen, infeksi malaria atau bakteri *enterobacteriaceae* lainnya, penyakit lain, seperti malaria (Hosoglu *et al*, 2008).

2.2.1. Interpretasi Hasil

Titer antibodi yang menunjukkan infeksi terhadap *Salmonella typhi* belum disepakati. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kegunaan uji widal untuk diagnosis demam tifoid bergantung prosedur yang digunakan di masing masing rumah sakit atau laboratorium. Semakin tinggi titer antibodi maka semakin besar kemungkinan orang menderita demam tifoid. Kriteria hasil uji widal dinilai positif apabila memenuhi ketentuan titer aglutinin O dan H sebesar atau sama dengan titer aglutinin yang ditetapkan sebagai titer diagnostik berdasarkan batas atas nilai rujukan titer aglutinin yang telah ditentukan. Setiap daerah memiliki standar aglutinin Widal yang berbeda beda (Muliawan, 2012)

Titer 1/640 menunjukkan bahwa sampel penderita mengalami fase kronis atau berat dan perlunya dilakukan penanganan yang lebih lanjut. Semakin tinggi serum yang digunakan dan terdapat granula menunjukkan tingkat infeksi kuman *Salmonella typhi* (Haniah, 2013).



Positif (+) Negatif (-)

Gambar 4. Hasil Widal

Positif (+) : Terjadi aglutinasi, berarti terdapat antibodi.

Negatif (-) : Tidak terjadi aglutinasi, berarti tidak terdapat antibodi.

Interpretasi hasil pada *Rapid test* IgM anti *Salmonella typhi* yaitu Positif apabila tampak 2 garis merah pada garis kontrol (C) dan tes (T), negatif apabila garis merah hanya terlihat pada garis C dan Invalid apabila garis merah pada garis C tidak tampak (Sharanya, 2016).

2.2.2. Kelemahan

Kelemahan yang penting dari penggunaan uji widal sebagai saranapenunjang diagnosis demam tifoid yaitu sensitivitas dan spesifisitas rendah dan kesukaran untuk menginterpretasikan hasil (Judarwanto, 2012). Faktor faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan widal antara lain keadaan umum gizi penderita dimana gizi buruk dapat menghambat pembentukan antibodi, pengobatan dini dengan antibiotik dapat menghambat pembentukan antibodi, penyakit-penyakit tertentu yang menyertai demam tifoid tidak terjadi pembentukan

antibodi, misalnya pada penderita leukemia dan karsinoma lanjut, pemakaian obat *imunosupresif* atau kortikosteroid dapat menghambat pembentukan antibodi, infeksi klinis atau subklinis oleh *Salmonella* sebelumnya. Keadaan ini dapat menyebabkan uji widal positif, walaupun titer aglutininnya rendah. Di daerah endemik demam tifoid dapat dijumpai aglutinin pada orang-orang yang sehat, vaksin pada orang yang divaksin demam tifoid titer aglutinin O dan H akan meningkat (Judarwanto, 2012).

Adapun Faktor-faktor teknis aglutinasi silangkarena beberapa spesies *Salmonella* dapat mengandung antigen O dan H yang sama, maka reaksi aglutinasi pada satu spesies dapat juga menimbulkan reaksi aglutinasi pada spesies lain. Oleh karena itu spesies *Salmonella* penyebab infeksi tidak dapat ditentukan dengan uji widal, konsentrasi suspensi antigen yang digunakan pada uji widal akan mempengaruhi hasilnya, strain *Salmonella* yang digunakan untuk suspensi antigen (Judarwanto, 2012).

2.3 Tes IgM anti *Salmonella typhi*

Tes IgM anti *Salmonella typhi* merupakan tes aglutinasi kompetitif semi kuantitatif yang sederhana dan cepat dengan menggunakan partikel yang berwarna dan meningkatkan sensitivitas yang digunakan untuk mendeteksi *Salmonella typhi* dalam darah, serum dan plasma manusia. Spesifisitas ditingkatkan dengan menggunakan antigen O yang benar-benar spesifik yang hanya ditemukan pada *Salmonella typhi* (Widodo, 2009).

Immunoglobulin M (IgM) merupakan suatu protein dengan berat molekul yang tinggi (makroglobulin), dalam bentuk terseksi antibodi ini dapat

terdiri atas 5 atau 6 subunit (IgM monomer, pentamer heksamer) (Abbas *et al*, 2012). *Imunoglobulin M* (IgM) merupakan *imunoglobulin* yang pertama kali disintesis oleh neonatus, dan merupakan kelas imunoglobulin yang paling berpengaruh pada tahap awal respon imun (Abbas *et al.*, 2012).

Dalam bentuk monomer, IgM berfungsi sebagai reseptor permukaan sel yang akan mengenali antigen dan menginisiasi proses aktivasi sel B. Sel B matur mengekspresikan molekul IgM dan IgD dalam bentuk membran. Saat sel limfosit B matur diaktivasi oleh antigen dan berbagai stimulus lainnya, sel B akan berdiferensiasi menjadi sel pensekresi antibodi (*antibody-secreting cell*) (Abbas *et al*, 2012). Proses ini juga disertai dengan terjadinya perubahan pola produksi imunoglobulin. Salah satu perubahan yang muncul adalah meningkatnya produksi imunoglobulin dalam bentuk sekresi dibandingkan dalam bentuk membran. Dalam bentuk polimer, molekul IgM berperan sebagai aktivator kaskade komplemen jalur klasik yang sangat efisien, Satu molekul IgM dapat mengaktifkan komponen komplemen C1 sedangkan untuk fungsi yang sama dibutuhkan beberapa molekul IgG (Abbas *et al*, 2012).

2.4. Tes Diagnostik/*Rapid Test*

Rapid test IgM adalah pemeriksaan kualitatif terhadap adanya IgM anti *Salmonella* yang terdapat dalam serum penderita dengan prinsip pemeriksaannya adalah imunokromatografi menggunakan antigen LPS spesifik *Salmonella* (Parry *et al.*, 2011).

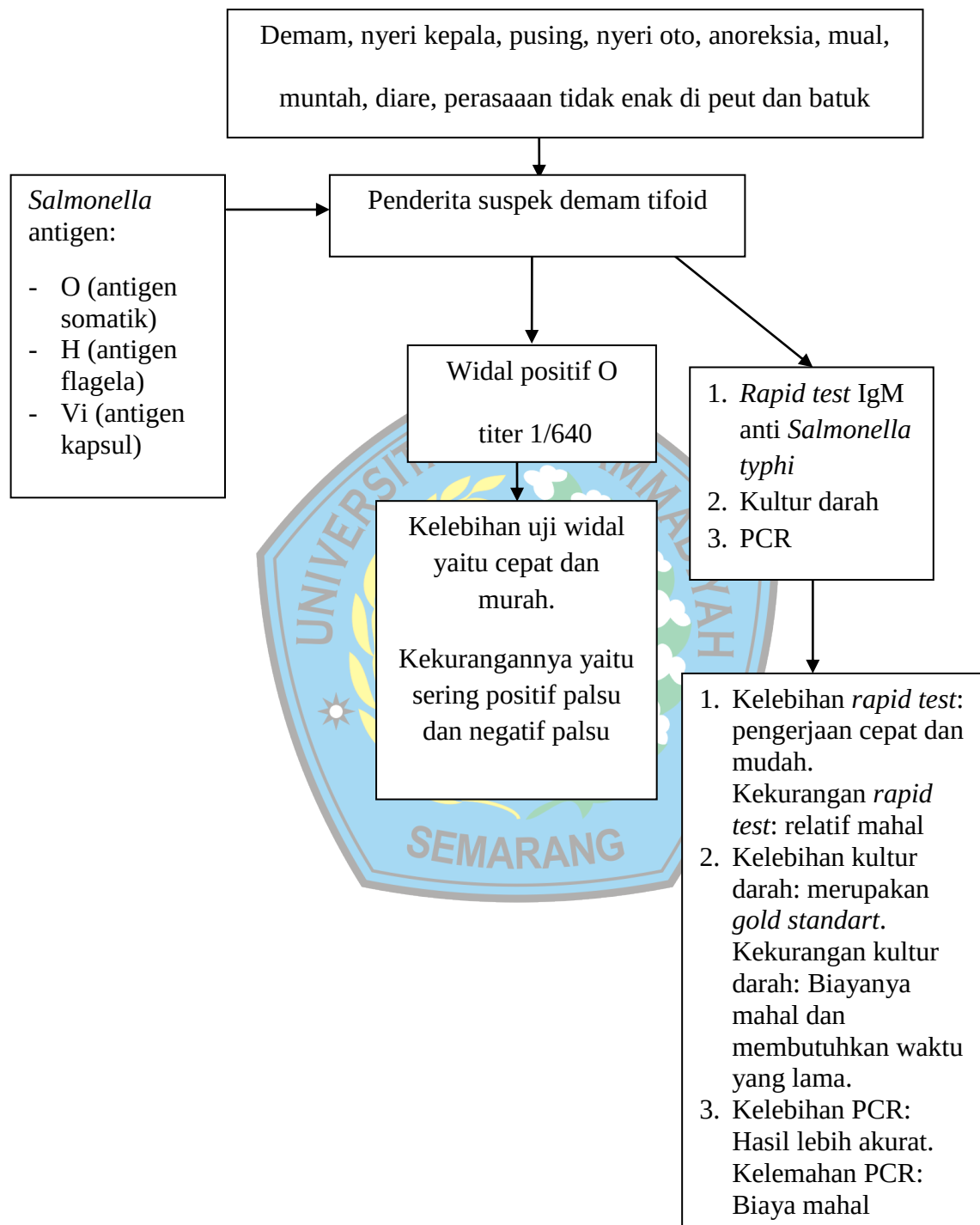
Rapid test merupakan suatu alat diagnostik yang sederhana, *reliable*, dan relatif murah. Alat ini cocok digunakan di daerah terpencil yang memiliki

keterbatasan fasilitas laboratorium dan penggunaannya tidak memerlukan pelatihan khusus untuk menggunakan alat ini (Parry *et al*, 2011). Kelas antibodi yang dapat dideteksi oleh alat ini biasanya IgM, yang merupakan petunjuk adanya infeksi yang baru atau sedang terjadi (Parry *et al*, 2011). Beberapa *rapid test* juga dapat mendeteksi IgG yang merupakan indikasi adanya infeksi yang sedang terjadi atau paparan infeksi sebelumnya (Parry *et al.*, 2011).

Penelitian yang dilakukan mengenai pemeriksaan IgM anti *Salmonellatyphi* metode *rapid test* belum banyak dilakukan. Hasil pemeriksaan bersifat kualitatif yaitu dengan melihat secara langsung garis yang terdapat pada *rapid test*, dimana dikatakan positif bila terdapat dua garis dan negatif bila terdapat satu garis (Jayadi, 2015)

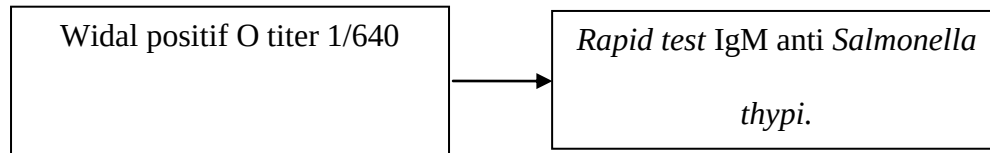
Rapid test merupakan suatu uji yang bertujuan untuk menegaskan diagnosis atau menyingkirkan penyakit. Uji diagnostik baru harus memberi manfaat yang lebih dibanding uji yang sudah ada, meliputi beberapa hal yaitu nilai diagnostik tidak jauh berbeda dengan uji diagnostik standar, memberi kenyamanan bagi pasien (tidak invasif), lebih mudah atau sederhana, lebih murah atau dapat mendiagnosis pada fase lebih dini (Parry *et al.*, 2011).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



2.7 Hipotesis Penelitian:

Tidak Ada kesuaian hasil uji konfirmasi widal positif O titer 1/640 dengan *rapid test* IgM anti *Salmonellathypi* pada penderita suspek demam tifoid.

