

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengertian Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan salah satu infeksi yang terjadi di usus halus. Penyakit ini merupakan masalah kesehatan yang penting di dunia terkait dengan angka morbiditas dan mortalitas yang ditimbulkan terutama pada negara berkembang (Velina *et al.*, 2016). Pemberian antibiotik menyebabkan perubahan gejala klinis demam tifoid sehingga gejala demam klasik yang meningkat secara perlahan seperti *step ladder* dan toksisitas jarang ditemukan. Pemberian antibiotik menyebabkan resistensi antimikroba sering menyebabkan gejala penyakit menjadi berat dan terjadi komplikasi (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Demam tifoid merupakan penyakit dengan insidensi yang tinggi di negara berkembang. Banyak faktor yang mempengaruhi derajat beratnya penyakit dan gejala klinis infeksi, yaitu lamanya penyakit sebelum diberikan antimikroba yang tepat, pemilihan antimikroba, umur pasien, riwayat imunisasi, virulensi *strain* bakteri, jumlah kuantitas inokulum yang tertelan, dan beberapa faktor dari status imun pejamu (Hadinegoro *et al.*, 2012).

2.2 Etiologi

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella enterica* serovar *typhi* (*S. Typhi*). (Nelwan, 2012).

2.2.1 Klasifikasi

Klasifikasi bakteri *S.typhi* adalah sebagai berikut (Jawetz et al, 2005):

Kingdom : Bacteria
Filum : Proteobacteria
Ordo : Gamma Proteobacteria
Kelas : Enterobacteriales
Famili : Enterobacteriaceae
Genus : Salmonella
Spesies : *Salmonella typhi*

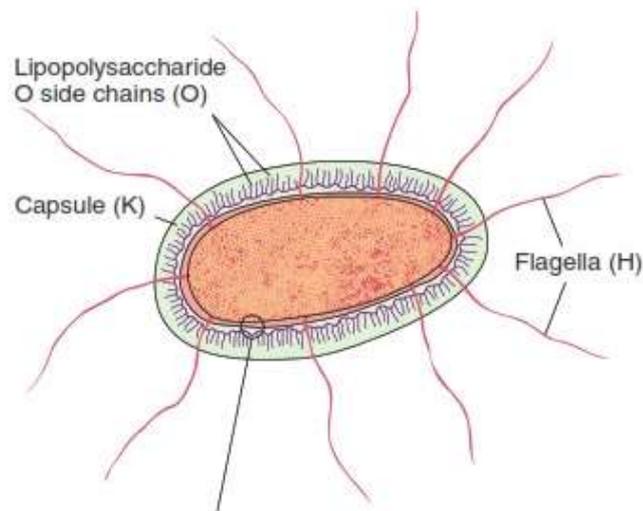
2.2.2 Morfologi

S. typhi merupakan bakteri batang Gram negatif yang tidak memiliki spora, bergerak dengan flagel peritrik, bersifat intraseluler fakultatif dan anerob fakultatif. Ukurannya berkisar antara 0,7-1,5 X 2-5 pm, memiliki antigen somatik (O), antigen flagel (H) dengan 2 fase dan antigen kapsul (Vi) (Cita, 2011).



Gambar 1. Mikroskopis morfologi sel *S.typhi* (Todar, 2008)

2.3 Struktur Antigen



Gambar 2. Struktur antigen *S. typhi* (Jawetz *et al*, 2013).

2.3.1 Antigen Somatik (O)

Antigen O disebut juga sebagai antigen dinding sel karena antigen tersebut adalah bagian outer layer dari dinding sel bakteri gram negatif. Antigen O tersusun dari LPS (Lipopolisakarida) yang berfungsi sebagai endotoksin, resisten terhadap pemanasan 100°C, alcohol dan asam, reaksi aglutinasinya berbentuk butir-butir pasir (Joklik *et al*,1990) dalam (Darmawati, 2009).

Antibodi terhadap antigen O terutama adalah IgM. Antigen ini kurang imunogenik, karenanya titer antibodi O sesudah imunisasi lebih rendah daripada titer antibodi H. (Jawetz *et al*, 2008).

2.3.2 Antigen Flagel (H)

Antigen H atau antigen flagel, antigen ini terdiri dari suatu protein yang dikode oleh gen/g yang berada pada lokus flic. Antigen H bersifat

termolabil dan dapat rusak oleh alkohol, pemanasan pada suhu di atas 60°C dan asam, dimana pada reaksi aglutinasinya berbentuk butir-butir pasir yang hilang bila dikocok (Grossman, et al.1995) dalam (Darmawati, 2009).

Antigen H akan beraglutinasi dengan antibodi H, terutama adalah IgG. Antigen H bersifat sangat imunogenik dan antibodi yang terbentuk adalah IgG. (Jawetz *et al*, 2008).

2.3.3 Antigen Vi (Kapsul)

Antigen Vi atau antigen kapsul, yaitu antigen yang terdiri dari polimer polisakarida dan bersifat asam. Antigen Vi yang dimiliki oleh bakteri berfungsi sebagai antiopsonik dan antifagositik, ekspresi antigen tersebut dikode oleh gen *tviA* yang berada di dalam lokus *via B*, tidak semua strain *S.typhi* mengekspresikan antigen Vi (Wain et al.,2005) dalam (Darmawati, 2009).

2.4 Patogenesitas

Patogenesis demam tifoid merupakan proses yang kompleks yang melalui beberapa tahapan. Setelah *S. typhi* masuk ke dalam tubuh, bakteri tersebut dapat bertahan terhadap asam lambung dan menuju ke ileum terminalis (Nelwan, 2012).

Bakteri menembus mukosa epitel usus, berkembang biak di lamina propina kemudian masuk ke kelenjar getah bening mesenterium. *S. typhi* melanjutkan invasi dengan memasuki peredaran darah sehingga terjadi bakteremia pertama yang asimomatis, lalu bakteri masuk ke organ-organ terutama hepar dan sumsum tulang yang dilanjutkan dengan pelepasan bakteri dan endotoksin ke peredaran darah sehingga menyebabkan bakteremia kedua (Cita, 2011). Bakteremia sekunder

menimbulkan gejala klinis seperti demam, sakit kepala, dan nyeri abdomen. (Nelwan, 2012).

Bakteremia dapat menetap selama beberapa minggu bila tidak diobati dengan antibiotik. Pada tahapan ini, bakteri tersebar luas di hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan *Peyer's patches* di mukosa ileum terminal. Kekambuhan dapat terjadi bila bakteri masih menetap dalam organ-organ sistem retikuloendotelial dan berkesempatan untuk berproliferasi kembali. Manusia yang di dalam tubuhnya terdapat *S. typhi* diistilahkan sebagai pembawa bakteri atau carrier (Nelwan, 2012).

2.5 Respon Imun

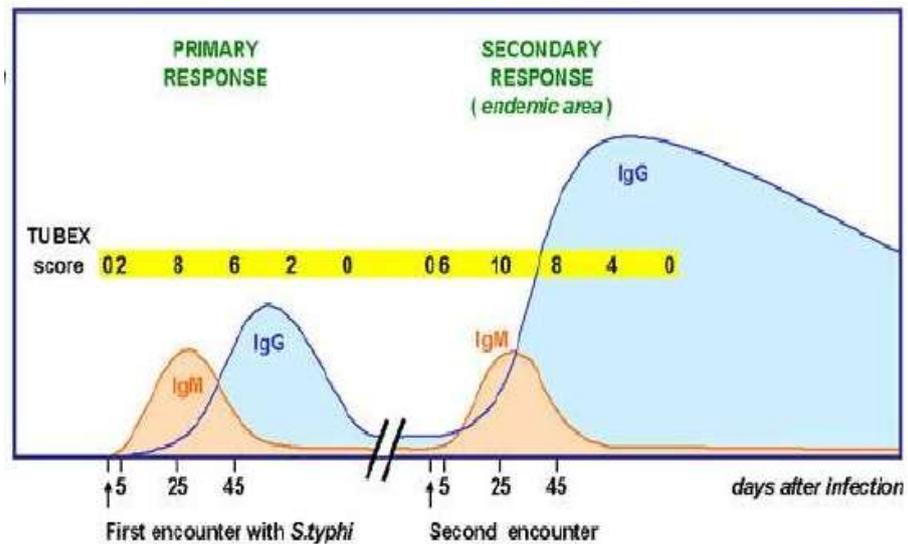
Mekanisme pertahanan tubuh terhadap bakteri dipengaruhi oleh struktur dan patogenesis bakteri. Bakteri digolongkan dalam golongan bakteri gram positif (+), gram negatif (-), mikrobakteria, dan spiroketa (Kresno, 2001).

Bakteri dari luar yang masuk ke dalam tubuh (ekstraselular) dapat hidup dan berkembang biak di luar sel pejamu misalnya dalam sirkulasi, jaringan ikat, dan rongga-rongga jaringan seperti lumen, saluran nafas, dan saluran cerna. Bakteri ekstraselular akan segera diserang oleh sistem imun non spesifik berupa fagosit, komplemen, APP atau dinetralisasi oleh antibodi spesifik yang sudah ada dalam darah, sedangkan bakteri intraselular (dalam monosit, makrofag) dapat menghindari pengawasan sistem imun seperti antibodi. Dalam hal ini tubuh akan mengaktifkan sistem imun seperti respon CMI (CD4+, CD8+, dan sel NK) (Bratawidjadja, 2006).

Salmonella typhi dilapisi oleh kapsul yang protektif. Protein dan polisakarida yang terdapat dalam struktur tersebut dapat merangsang sistem imun humoral untuk membentuk antibodi. Selain membran plasma, bakteri memiliki dinding sel yang terdiri peptidoglikan yang merupakan sasaran dari enzim lisozim. *Salmonella typhi* memiliki membran kedua yang terdiri atas lipopolisakarida (LPS atau endotoksin) (Bratawidjaja, 1996). Lipopolisakarida (LPS) dapat merangsang limfosit B untuk berproliferasi menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi, terutama IgM (Handojo, 2004).

IgM merupakan antibodi dengan bentuk pentamer sehingga merupakan imunoglobulin yang berukuran paling besar. IgM adalah kelas imunoglobulin yang pertama (primer) dibentuk atas rangsangan antigen, tetapi respon IgM umumnya pendek dan akan menurun dalam beberapa hari sehingga hal ini digunakan untuk menentukan apakah suatu infeksi pada seseorang termasuk akut atau kronis. Pada respon imun sekunder antibodi yang terbentuk adalah IgG dengan hanya sedikit IgM (Kresno, 2001).

IgG merupakan imunoglobulin yang mempunyai afinitas tinggi untuk berikatan dengan antigen, serta mempunyai spektrum yang luas dari sifat-sifat biologik sekunder (Rotit, 2002). Dari semua kelas imunoglobulin, IgG paling mudah berdifusi ke dalam jaringan ekstrasvaskular dan melakukan aktifitas antibodi. IgG dapat menetralisasi toksin dan virus (Kresno, 2001). Pada akhir respon imun, bakteri akan dihancurkan fagosit (Bratawidjadja, 1996).



Gambar 3. Respon Pembentukan IgG/IgM (Sumber: www.slideshare.net)

2.6 Gejala Klinis

Manifestasi gejala klinis demam tifoid dan tingkat beratnya penyakit bervariasi pada populasi yang berbeda. Banyak faktor yang mempengaruhi derajat beratnya penyakit dan gejala klinis infeksi, yaitu lamanya penyakit sebelum diberikan antibiotik yang tepat, pemilihan antibiotik, umur pasien, riwayat imunisasi, virulensi *strain* bakteri, jumlah kuantitas inokulum yang tertelan, dan beberapa faktor dari status imun pejamu (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Demam tifoid setelah 7-14 hari tanpa keluhan atau gejala, kemudian dapat muncul keluhan atau gejala yang bervariasi mulai dari yang ringan dengan demam yang tidak tinggi, malaise, dan batuk kering sampai dengan gejala berat dengan demam yang berangsur makin tinggi setiap harinya, rasa tidak nyaman di perut, serta beraneka ragam keluhan lainnya (Nelwan, 2012). Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan lekopeni, lekositosis, atau lekosit normal, aneosinofilia,

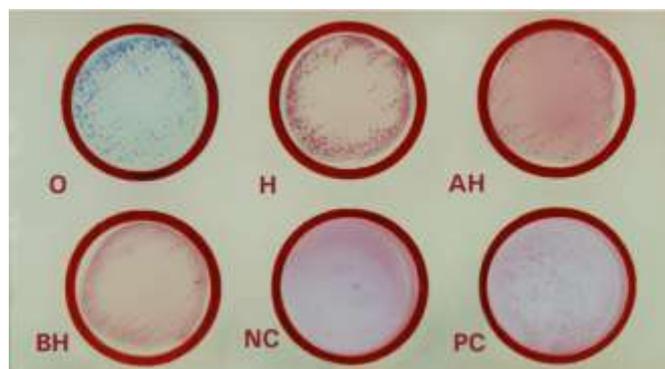
limfopenia, peningkatan LED, anemia ringan, trombositopenia, gangguan fungsi hati (Cita,2011).

2.7 Pemeriksaan Laboratorium

2.7.1 Kultur

Uji ini merupakan baku emas (*gold standard*) untuk pemeriksaan demam. Interpretasi hasilnya jika hasil positif maka diagnosis pasti untuk demam tifoid/paratifoid. Sebaliknya jika hasil negatif, belum tentu bukan demam tifoid/paratifoid, karena hasil biakan negatif palsu dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain jumlah darah yang terlalu sedikit (kurang dari 2ml), darah tidak segar dimasukkan ke dalam media gall, saat pengambilan darah masih dalam minggu pertama sakit, sudah mendapat terapi antibiotik, dan sudah mendapat vaksinasi. Kekurangan uji adalah hasilnya tidak dapat segera diketahui karena perlu waktu untuk pertumbuhan bakteri (biasanya 2-7 hari), bila tidak ada pertumbuhan koloni maka ditunggu sampai 7 hari. (Utami, 2010).

2.7.2 Pemeriksaan Widal



Gambar 4. Pemeriksaan widal (Sumber: <https://laboratoryinfo.com>)

Pemeriksaan widal memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah dan penggunaannya sebagai satu-satunya pemeriksaan penunjang di daerah endemis dapat mengakibatkan *overdiagnosis*. Kadar aglutinin diukur dengan menggunakan pengenceran serum berulang. Pada umumnya antibodi O meningkat di hari ke 6-8 dan antibodi H hari ke 10-12 sejak awal penyakit (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Pemeriksaan widal memiliki sensitivitas 53% dan spesifisitas 83% (Balakrishna *et al.*, 2013). Hasil pemeriksaan widal positif palsu dapat terjadi karena reaksi silang dengan *non-typhoidal Salmonella*, *enterobacteriaceae*, pemeriksaan dilakukan di daerah endemis infeksi *Dengue* dan malaria, riwayat imunisasi tifoid, dan preparat antigen komersial yang bervariasi serta standardisasi yang kurang baik. Pemeriksaan widal seharusnya dilakukan 1-2 minggu kemudian sehingga kenaikan 4 kali, terutama agglutinin O memiliki nilai diagnostik yang penting untuk demam tifoid. Titer aglutinin O yang positif dapat berbeda >1/80 sampai >1/320 antar laboratorium tergantung endemisitas demam tifoid di masyarakat setempat dengan catatan 8 bulan terakhir tidak mendapat vaksinasi atau baru sembuh dari demam tifoid (Hadinegoro *et al.*, 2012).

Ada beberapa faktor yang memengaruhi uji widal yaitu (Nurhaeti, 2016) :

- a. Pengobatan dini dengan antibiotik
- b. Gangguan pemebentukan antibodi, dan pemeberian kortikosteroid

- c. Waktu pengambilan darah
- d. Daerah endemik atau non-endemik
- e. Riwayat vaksinasi
- f. Reaksi anamnestik, yaitu peningkatan titer agglutinin pada infeksi bukan demam tifoid akibat infeksi demam tifoid atau vaksinasi.
- g. Faktor teknik pemeriksaan antar laboratorium, akibat aglutinasi silang, dan strain *Salmonella* yang digunakan untuk suspensi antigen.

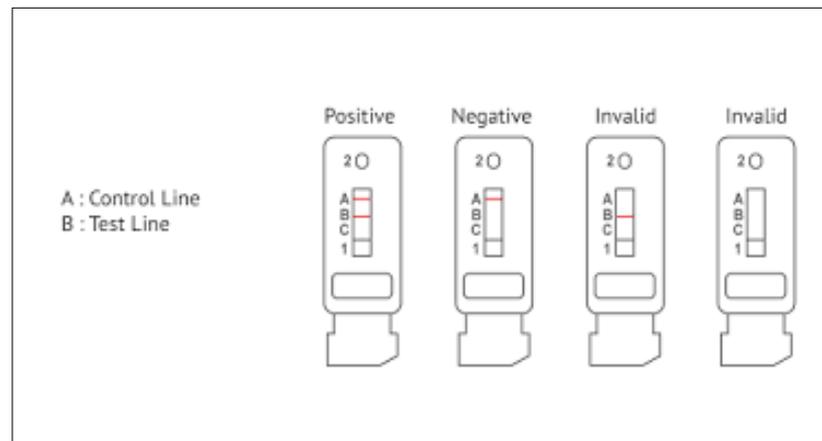
2.7.3 Pemeriksaan serologi terhadap spesimen darah

Pemeriksaan diagnostik baru saat ini tersedia, seperti *Typhidot* atau *Tubex* yang mendeteksi antibodi IgM antigen spesifik O9 lipopolisakarida *S. typhi*. Pemeriksaan antibodi IgM dan IgG spesifik terhadap antigen *S. typhi* berdasarkan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) berkembang. Pemeriksaan serologi tersebut dapat dibaca secara visual dalam waktu 10 menit dengan membandingkan warna akhir reaksi terhadap skala warna dan nilai > 6 dianggap sebagai positif kuat. Namun interpretasi hasil serologi yang positif harus dilakukan secara hati-hati pada kasus tersangka demam tifoid di daerah endemis karena IgM dapat bertahan sampai 3 bulan, sedangkan IgG sampai 6 bulan. (Hadinegoro *et al.*, 2012).

2.7.4 Metode dipstick IgM

Metode IgM *dipstick* test demam tifoid digunakan untuk mendeteksi adanya antibodi yang dibentuk karena infeksi *S. typhi* pada serum penderita. Pemeriksaan ini dapat menggunakan serum dengan perbandingan 1:50 dan darah 1:25, kemudian diinkubasi selama 3 jam pada suhu kamar,

kemudian dibilas dengan air dan dibiarkan mengering. Hasilnya dibaca jika terdapat warna pada garis C dan T berarti positif dan hasil negatif jika tidak ada warna pada garis T. Interpretasi hasil +1, +2, +3, atau +4. (WHO, 2003).



Gambar 5. Interpretasi Hasil Rapid IgM (Sumber: www.reszonics.com)

2.7.5 Uji Typhidot

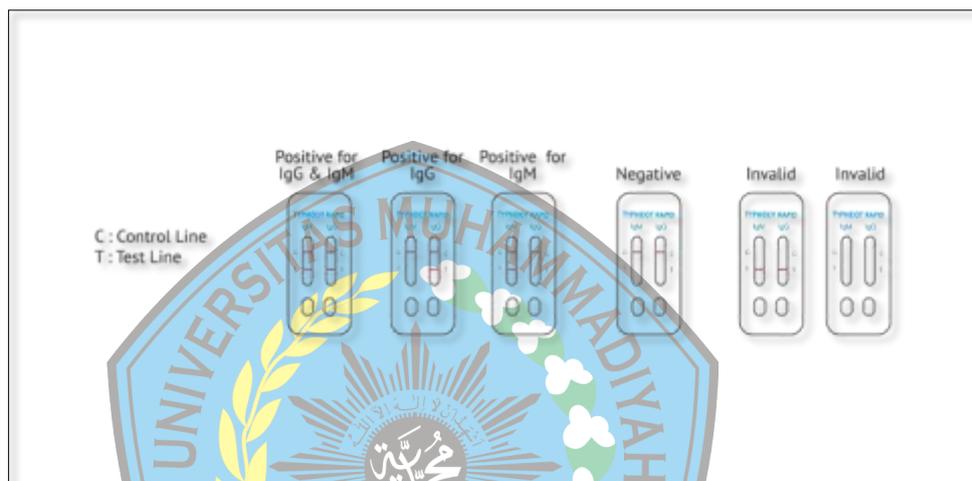
Typhidot adalah sebuah metode dignostik yang didesain sebagai alternatif diagnosis cepat dari demam tifoid. *Typhidot* dapat mendeteksi adanya IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran luar *S. typhi*. Pemeriksaan *Typhidot* akan mendapatkan hasil positif 2-3 hari setelah infeksi dan dapat mengidentifikasi secara spesifik antibodi IgM dan IgG terhadap antigen *S. typhi* (Hayat, 2011).

Pemeriksaan *Typhidot* IgM merupakan pemeriksaan *Typhidot* yang dimodifikasi. Pada kasus reinfeksi, respon imun sekunder (IgG) lebih banyak dan IgM sulit terdeteksi. IgG dapat bertahan sampai 2 tahun sehingga pendeteksian IgG saja tidak dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi akut dengan kasus reinfeksi pada kasus pemeriksaan primer.

Untuk mengatasi masalah tersebut, pemeriksaan *Typhidot-M* mampu menginaktivasi total IgG pada sampel serum (Hayat, 2011).

Tabel 2. Perbandingan uji widal dengan *Typhidot* (Yadav, 2015).

Pemeriksaan	Sensitifitas%	Spesifitas%	PPV%	NPV%
Widal	45	86	69	70
Typhidot	90	100	100	93



Gambar 6. Interpretasi Hasil Uji Typhidot (Sumber: www.reszonics.com)

2.8 Diagnosis

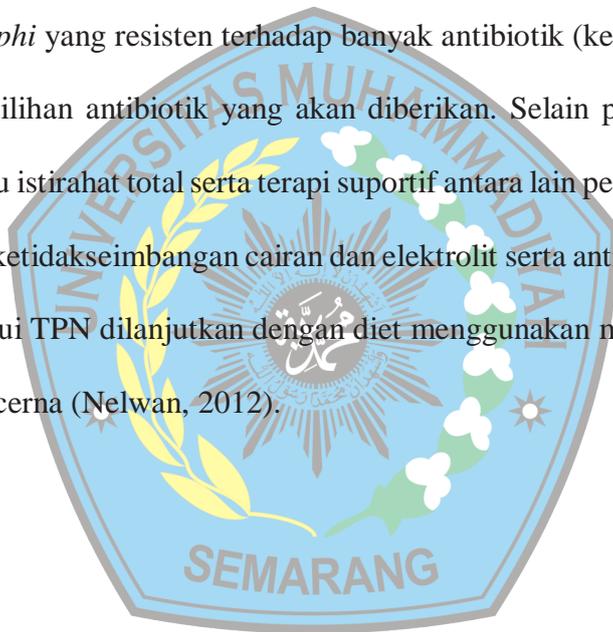
Diagnosis ditegakkan dengan cara menguji sampel feses atau darah untuk mendeteksi adanya bakteri *Salmonella sp.* Selain itu uji widal (O dan H) mulai positif pada hari ke sepuluh dan titer akan semakin meningkat sampai berakhirnya penyakit. Biakan tinja dilakukan pada minggu kedua dan ketiga serta biakan urin pada minggu ketiga dan keempat dapat mendukung diagnosis dengan ditemukannya *Salmonella* (Utami, 2010)

Gambaran darah juga dapat membantu menentukan diagnosis. Jika terdapat leukopeni polimorfonuklear dengan limfositosis yang relatif pada hari kesepuluh dari demam, maka arah demam tifoid semakin jelas. Sebaliknya jika

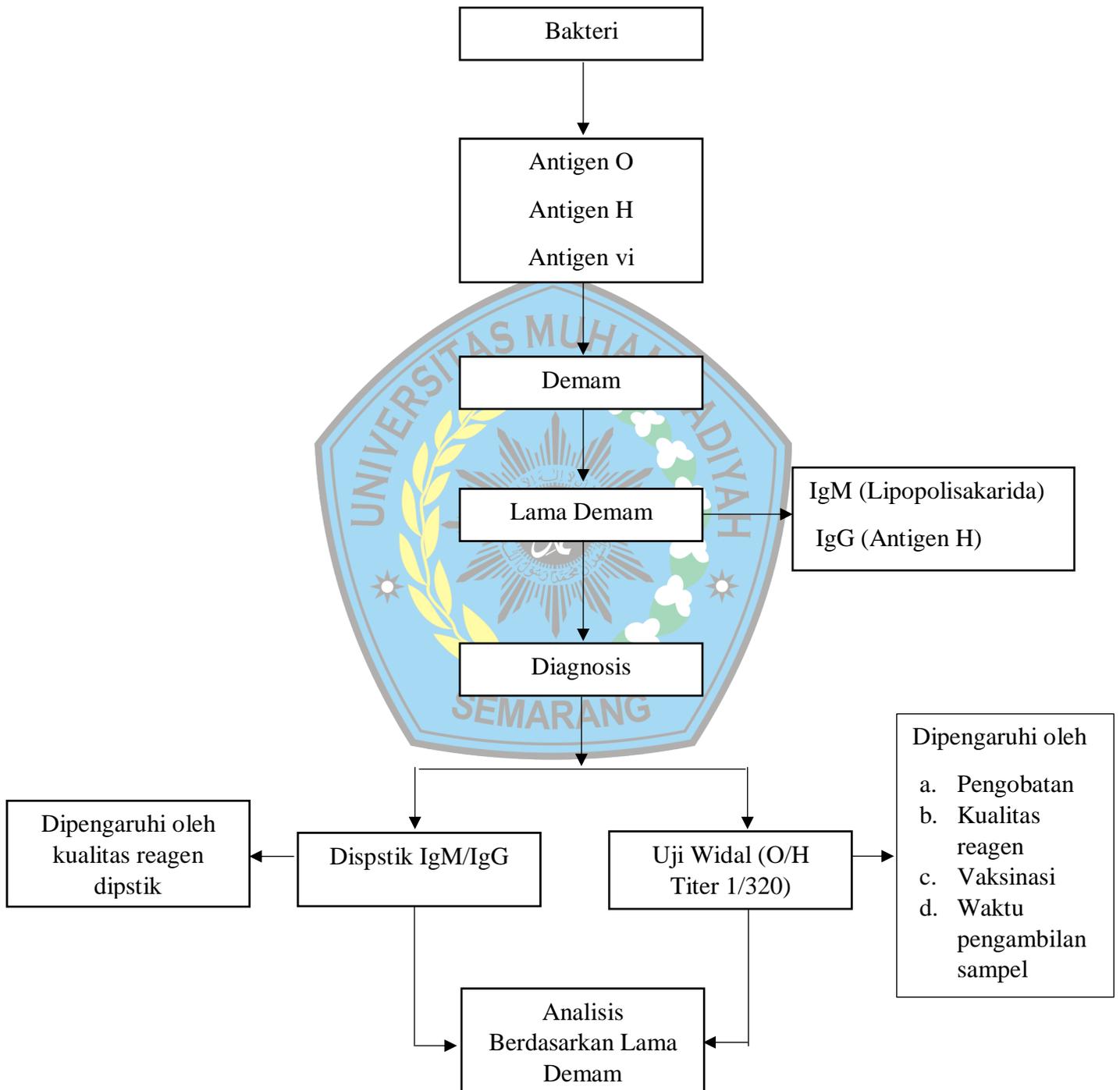
terjadi leukositosis polimorfonuklear, maka berarti terfapat infeksi sekunder bakteri di dalam usus (Utami, 2010).

2.9 Pengobatan

Terapi pada demam tifoid adalah untuk mencapai keadaan bebas demam dan gejala, mencegah komplikasi, menghindari kematian, serta untuk eradikasi total bakteri untuk mencegah kekambuhan dan keadaan *carrier*. Pemilihan antibiotik tergantung pada pola sensitivitas isolat *S. typhi* setempat. Munculnya galur *Salmonella typhi* yang resisten terhadap banyak antibiotik (kelompok MDR) dapat mengurangi pilihan antibiotik yang akan diberikan. Selain pemberian antibiotik, penderita perlu istirahat total serta terapi suportif antara lain pemberian cairan untuk mengoreksi ketidakseimbangan cairan dan elektrolit serta antipiretik. Nutrisi yang adekuat melalui TPN dilanjutkan dengan diet menggunakan makanan yang lembut dan mudah dicerna (Nelwan, 2012).

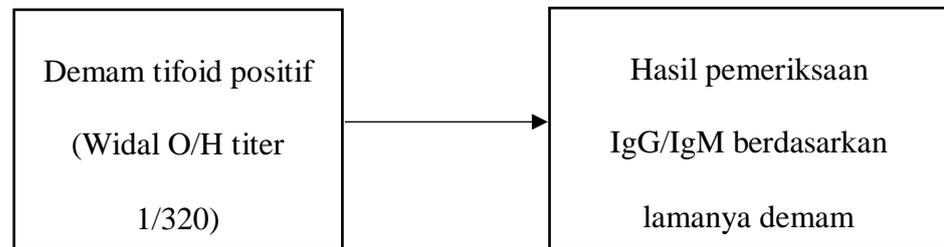


2.10 Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori

2.11 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.12 Hipotesis

Ada perbedaan perbedaan hasil pemeriksaan IgM anti *S. typhi* pada widal O/H titer 1/320 berdasarkan lamanya demam.

