

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* ditandai dengan demam yang berkepanjangan (lebih dari satu minggu), gangguan saluran cerna dan gangguan kesadaran (Puspa, 2005 dalam Rofiqi, 2009). Rasio kejadian di Indonesia masih tinggi yaitu 358 per 100.000 penduduk pedesaan dan 810 per 100.000 penduduk perkotaan per tahun dengan rata-rata kasus per tahun 600.000 – 1.500.000 penderita. Angka kematian demam tifoid di Indonesia masih tinggi dengan CFR sebesar 10%. Tingginya rasio kejadian penyakit demam tifoid di negara berkembang sangat erat kaitannya dengan status ekonomi serta keadaan sanitasi lingkungan di negara yang bersangkutan (Nainggolan, 2009).

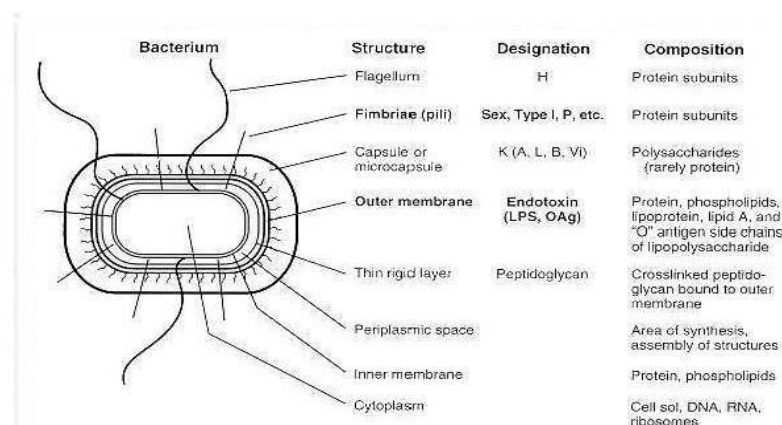
Berdasarkan *Washington State Departement of Health* tahun 2012 diagnosis penderita terduga demam tifoid dilakukan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang yang dilakukan. Gejala awal yang diperlihatkan penderita seperti demam, anoreksia, letargi, malaise, sakit kepala, batuk-batuk, rasa tidak nyaman pada daerah abdomen (*abdominal discomfort*), dan konstipasi.

Demam merupakan keluhan dan gejala klinis terpenting yang timbul pada semua penderita demam tifoid. Demam dapat muncul secara tiba-tiba, dalam 1- 2 hari menjadi parah dengan gejala yang menyerupai septikemia oleh karena *Streptococcus* atau *Pneumococcus* daripada *Salmonella typhi*. Gejala menggigil tidak biasa didapatkan pada demam tifoid tetapi pada penderita yang hidup di

daerah 18 endemis malaria, menggigit lebih mungkin disebabkan oleh malaria (Sudoyo, 2010).

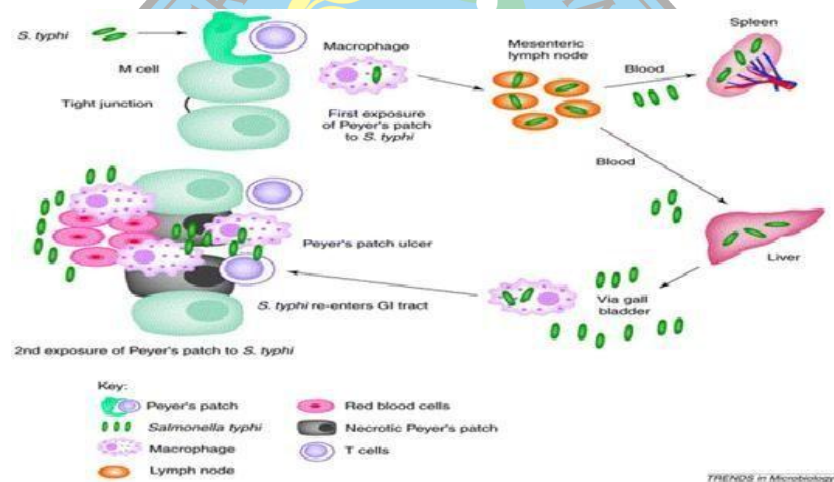
2.2 *Salmonella typhi*

Bakteri *Salmonella typhi* adalah bakteri gram negatif, berflagela, bersifat anaerobik fakultatif, tidak berspora, dan memiliki kemampuan invasi (Trimurti, *et al.*, 2012). *Salmonella typhi* mempunyai 3 macam antigen, yaitu : antigen O, H, dan Vi. Antigen O (*Antigen Somatik*) terletak pada lapisan luar dari tubuh bakteri. Bagian ini mempunyai struktur kimia lipopolisakarida atau disebut juga endotoksin. Antigen ini tahan terhadap panas dan alkohol tetapi tidak tahan terhadap formaldehid. Antigen H (*Antigen Flagella*) terletak pada flagella, fimbriae atau phili dari bakteri. Antigen ini mempunyai struktur kimia suatu protein dan tahan terhadap formaldehid tetapi tidak tahan terhadap panas dan alkohol. Antigen Vi terletak pada kapsul dari bakteri dan dapat melindungi bakteri terhadap fagositosis (Soegianto, 2009).



Gambar 1. Struktur bakteri *Salmonella typhi*.
(Sumber: Marleni, 2012; Rustandi, 2010)

Bakteri *Salmonella* menghasilkan endotoksin yang merupakan kompleks lipopolisakarida dan dianggap berperan penting pada patogenesis demam tifoid. Endotoksin bersifat pirogenik serta memperbesar reaksi peradangan dimana bakteri *Salmonella* berkembang biak. Di samping itu merupakan stimulator yang kuat untuk memproduksi sitokin oleh sel – sel makrofag dan sel leukosit di jaringan yang meradang. Sitokin ini merupakan mediator – mediator untuk timbulnya demam dan gejala toksemia (*proinflammatory*). Oleh karena basil *Salmonella* bersifat intraseluler maka hampir semua bagian tubuh dapat terserang dan kadang – kadang pada jaringan yang terinfeksi dapat timbul fokal – fokal infeksi (Kepmenkes RI, 2006)



Gambar 2. Patogenesis masuknya bakteri *Salmonella typhi*.
(Sumber: Marleni, 2012; Rustandi, 2010)

Adanya rangsangan antigen kuman akan memicu respon imunitas humoral melalui sel limfosit B, kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan mensintesis immunoglobulin (Ig). Yang terbentuk pertama kali pada infeksi primer adalah antibodi O (IgM) yang cepat menghilang, kemudian disusul antibodi

flagela H (IgG). IgM akan muncul 48 jam setelah terpapar antigen, namun ada pustaka lain yang menyatakan bahwa IgM akan muncul pada hari ke 3-4 demam . Imunitas humoral pada demam tifoid berperan dalam menegakkan diagnosis berdasarkan kenaikan titer antibodi terhadap antigen kuman *Salmonella typhi* (Marleni, 2012; Rustandi 2010).

2.3 Pemeriksaan Widal

Widal merupakan pemeriksaan yang masih sering digunakan hingga saat ini. Prinsip pemeriksaannya adalah reaksi aglutinasi antara antigen kuman *Salmonella typhi* dengan antibodi yang disebut aglutinin. Pemeriksaan widal relatif murah dan mudah untuk dikerjakan, tetapi pemeriksaan ini dipengaruhi oleh berbagai macam faktor, sehingga spesifitas dan sensitivitasnya hanya berkisar 60 – 80 % (Surya, *et al.*, 2007). Belum ada kesamaan pendapat tentang titer aglutinin yang bermakna untuk diagnosis demam tifoid hingga saat ini. Batas titer aglutinin yang sering digunakan hanya kesepakatan saja, berlaku setempat, dan bahkan dapat berbeda di berbagai laboratorium (Sudoyo, 2010).

Pada pemeriksaan uji Widal terdapat beberapa antigen yang dipakai sebagai parameter penilaian hasil uji Widal, antigen tersebut adalah :

a. Antigen O

Antigen O merupakan somatik yang terletak di lapisan luar tubuh kuman. 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 (Muliawan & Surjawidjaya, 1999 dalam Haniah, 2010)

b. Antigen H

Antigen H merupakan antigen yang terletak di flagela, fimbriae atau phili *Salmonella typhi* dan berstruktur kimia 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(Muliawan & Surjawidjaya, 1999 dalam Haniah, 2010)

c. Antigen Vi

Antigen Vi ini terdapat pada kapsul K yang terletak pada bagian paling pinggir dari kuman. Strain yang baru diisolasi dengan anti sera yang mengandung aglutinin anti O dan antigen Vi dirusak oleh pemanasan selama satu jam pada 60°C dan oleh asam fenol. Biakan yang mempunyai antigen Vi cenderung lebih virulen. Dari ketiga macam antigen tersebut di atas di dalam tubuh penderita akan menimbulkan pembentukan 3 macam antibodi yang lazim disebut aglutinin(Sodikin & Sundari, 2010)

Aglutinasia yang terjadi disebabkan karena adanya reaksi antigen antibodi yang sama karena di dalam antibodi terdapat paratop yaitu bagian dari antibodi yang dapat bereaksi dengan antigen sedangkan di dalam antigen terdapat epitop yang merupakan bagian dari antibodi yang dapat bereaksi dengan antibodi (Oktari & Silvia, 2016).

Faktor faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan Widal

a. Faktor faktor yang berhubungan dengan penderita(Juwono, 1996 dalam Haniah, 2010) : Keadaan umum gizi,waktu pemeriksaan selama perjalanan penyakit, pengobatan dini dengan antibiotik, penyakit-penyakit tertentu misalnya pada penderita leukemia dan karsinoma lanjut, pemakaian obat imunosupresif atau kortikosteroid dapat menghambat pembentukan antibodi, infeksi klinis atau subklinis oleh *Salmonella* sebelumnya, dan vaksin.

b. Faktor-faktor teknis : Aglutinasi silang karena 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 karena daya aglutinasi suspensi antigen dari strain *Salmonella* setempat lebih baik daripada suspensi antigen dari strain lain.

2.4 Serum dan Plasma

Darah merupakan bagian penting dari sistem transport tubuh. Darah merupakan jaringan yang berbentuk cairan (Depkes RI, 1989). Darah diproduksi dalam sumsum tulang dan nodus limpa. Volume darah manusia sekitar 7% - 10% berat badan normal dan berjumlah sekitar 5 liter, jumlah ini berbeda tiap-tiap orang. (Handayani & Haribowo, 2008).

Apabila darah menggumpal di dalam suatu tabung reaksi, terbentuklah suatu massa padat yang berwarna merah. Akan tetapi bila di biarkan agak lama, gumpalan itu akan berkontraksi dan menghasilkan cairan kuning supernatan yang dinamakan serum (Wibowo, 2010). Menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1792/ MENKES/ SK/ XII/ 2010 tentang pedoman pemeriksaan kimia klinik dalam memperoleh serum, darah dibiarkan membeku terlebih dahulu pada suhu kamar selama 20-30 menit, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 RPM selama 5-15 menit. Pemisahan serum dilakukan kurang dari 2 jam setelah pengambilan spesimen untuk menghindari perubahan dari zat-zat yang terlarut didalamnya oleh pengaruh hemolisis darah.

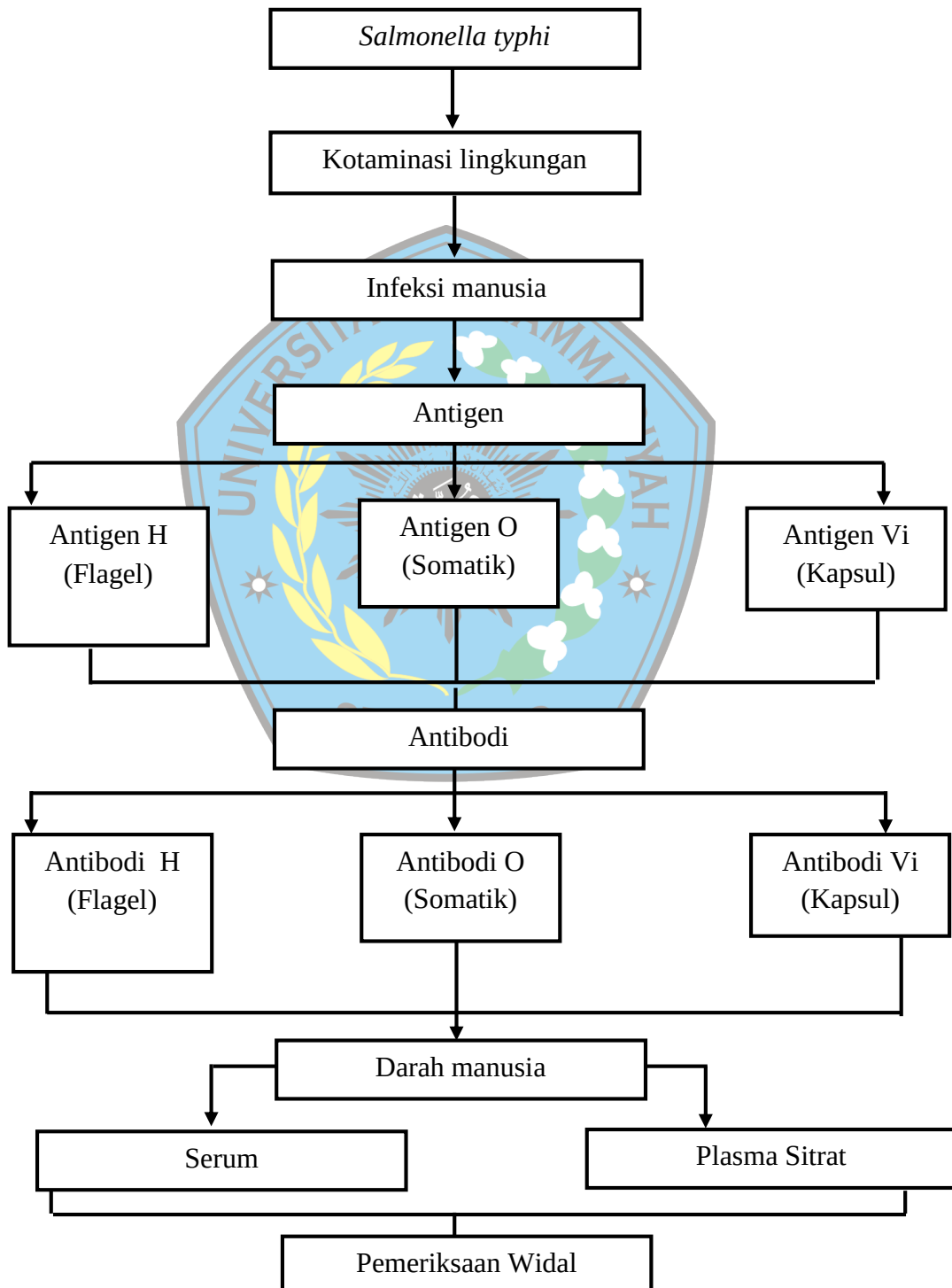
Plasma adalah bagian dari darah, merupakan suatu larutan yang luar biasa mengandung banyak sekali ion, molekul anorganik dan molekul organik yang sedang diangkut ke berbagai bagian tubuh atau membantu transport zat-zat lain. Plasma adalah darah di tambah fibrinogen, plasma mengandung gas, glukosa, lemak, substansi non protein, nitrogen, enzim, hormon, vitamin, dan pigmen. Protein plasma terdiri dari 90% air dan 10% zat padat. Bahan padat ini terdiri dari 7% protein yang meliputi antibodi, fosfolipida kolesterol, glukosa, enzim sedangkan bahan anorganik bukan protein terdiri dari P, Na, Ca, K, Mg, Fe, dan HCO_3 (Ganong, 2003 dalam Wibowo, 2010). Berdasarkan *World Health Organization* tahun 2002 keuntungan dengan menggunakan plasma dapat langsung disentrifugasi setelah pengumpulan sampel sedangkan serum proses koagulasinya selesai setelah 30 menit, 15 – 20 % lebih banyak volume plasma daripada serum dari volume darah yang sama, mencegah gangguan koagulasi – induksi yang dapat

menyebabkan aktivasi lisis sel eritrosit dan leukosit pada darah yang tidak dikoagulasi.

Komposisi serum sama dengan plasma yaitu 91% air, 8% protein, dan 0,9% mineral. Akan tetapi didalam serum tidak ada faktor pembekuan (fibrinogen). Dikarenakan serum tidak diberi antikoagulan, fibrinogen dapat diubah menjadi benang – benang fibrin sehingga terjadi pembekuan darah. Dimana antikoagulan ini mengikat kalsium sebagai faktor pembekuan sehingga fibrinogen tidak di ubah menjadi benang – benang fibrin (Gandasoebrata, 2004 dalam Oktari & Silvia, 2016).

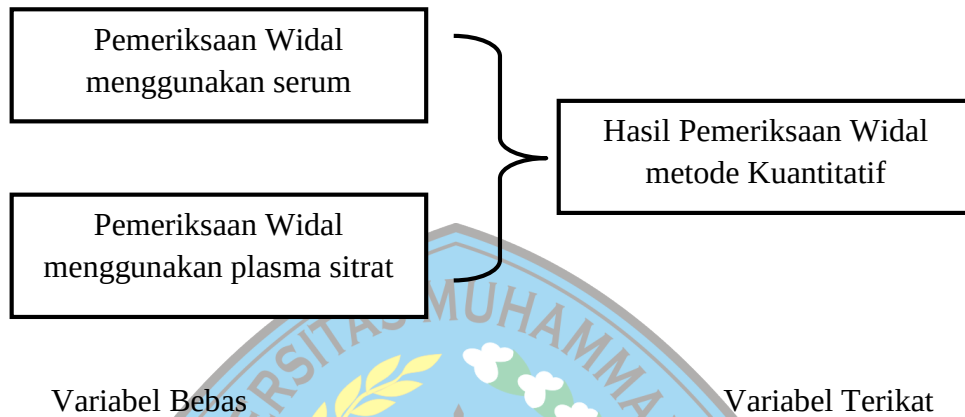
Berdasarkan *World Health Organization* tahun 2002 antikoagulan adalah aditif yang menghambat darah dari pembekuan yang memastikan bahwa penyusun yang diukur tidak berubah secara signifikan. Antikoagulan yang terjadi dengan cara mengikat ion Ca adalah EDTA dan Sitrat. Antikoagulan EDTA adalah garam *Ethylene Diamine Tetraacetic Acid* . Garam yang digunakan meliputi dipotassium (K_2), tripotassium (K_3) dan disodium (Na_2) dengan konsentrasi 1,2 sampai 2,0 mg/mL darah (4,1 sampai 6,8 mmol/L darah) berdasarkan anhidrat EDTA. Sedangkan antikoagulan sitrat adalah trisodium sitrat dengan 0,100 sampai 0,136 mol/L asam sitrat. Buffer sitrat dengan pH 5,5 sampai 5,6 : 84 mmol/L trisodium sitrat dengan 21 mmol/L asam sitrat. *The International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) merekomendasikan penggunaan Hepes buffer sitrat untuk semua investigasi fungsi hemostatik .

2.5 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Ada perbedaan penggunaan serum dan plasma sitrat terhadap hasil pemeriksaan widal metode kuantitatif