

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pengertian Demam Tifoid

Demam tifoid adalah penyakit endemik yang terjadi sepanjang tahun yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* yang menginfeksi usus kecil. WHO mencatat sebanyak 16-33 juta jiwa (Hadinogoro, 2011), masa inkubasi demam tifoid adalah 10-14 hari (Sudoyo, 2010).

1. Etiologi

Salmonella typhi, merupakan bakteri gram negatif, tidak berkapsul, mempunyai antigen somatik O, tidak membentuk spora, bersifat motil, berkomponen lipopolisakarida. Antigen flagella H protein labil panas. *Salmonella typhi* bersifat aerob fakultatif namun ada spesies yang bersifat resisten terhadap agen fisik dan dapat dibunuh dengan pemanasan sampai 54,4°C (130°C) selama 1 jam atau 60°C (140°F) dalam waktu 15 menit. *Salmonella typhi* mampu bertahan hidup di suhu ruang maupun di suhu rendah sekalipun dalam jangka beberapa hari bahkan bisa mencapai berminggu-minggu di sampah, bahan pembuat makanan kering, dan bahan tinja (Harti, 2013).

Salmonella typhi memiliki antigen yaitu antigen O (somatik), yang tersusun dari zat kompleks lipopolisakarida yang disebut dengan endotoksin), antigen H (flagella), antigen Vi dan *Outer Membrans Proteins* (OMP).

Macam-macam Antigen:

1. Antigen O

Antigen somatik yang ada dilapisan luar tubuh kuman dengan lipopolisakarida sebagai struktur kimianya. Antigen O tahan dengan pemanasan 100°C dalam kurun waktu 2-5 jam, alkohol dan asam encer.

2. Antigen H

Antigen H berada di bagian flagel, atau fili *Salmonella typhi* struktur kimianya adalah protein. Antigen H tidak aktif pada pemanasan suhu diatas 60°C dan alkohol serta asam.

3. Antigen Vi

Antigen Vi terletak dibagian terluar dari *Salmonella typhi* (kapsul) yang berfungsi melindungi dari fagositosis yang terjadi pada kuman dan memiliki struktur kimia glikolipid, dan mengalami kerusakan akibat pemanasan selama 1 jam dan suhu 60°C, asam dan fenol. Antigen Vi berfungsi untuk menentukan ada tidaknya carier.

4. Outer Membrans Proteins (OMP)

Antigen OMP berada pada dinding sel terluar diantara membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang berfungsi untuk membatasi sel dengan lingkungan sekitarnya. OMP memiliki 2 bagian yaitu protein porin, protein nonporin.

Porin adalah komponen utama OMP yang didalamnya terdapat protein OMP C, OMP F, OMP D serta memiliki saluran hidrolik agar bisa berfungsi difusi solut dengan BM < 6000, akan mengalami denaturasi pada suhu 85-100°C dan memiliki sifat resisten terhadap proteolisis.

Protein nonporin hanya terdiri dari OMP A, protein dan lipoprotein, memiliki sifat resisten terhadap protease, namun fungsinya belum diketahui secara pasti. Antigen OMP *Salmonella typhi* yang sangat spesifik yaitu antigen protein 50 kDa/52 kDa.

2. Patogenitas

S.typhi masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi bakteri *S.typhi*. Bakteri yang masuk di lambung tidak semuanya lolos dan masuk ke usus halus yang selanjutnya akan mengalami perkembang biakan. Orang yang sedang memiliki sistem imun lemah maka bakteri tersebut akan melekat pada dinding usus yang kemudian akan menembus epitel usus menuju lamina propia (Handojo, 2014).

Di lamina propia *S.typhi* difagositosis sel fagosit, utamanya adalah makrofag. *S.typhi* bisa bertahan hidup dan berkembang biak karena terlindungi oleh kapsul Vi didalam makrofag yang selanjutnya akan dibawa menuju plak peyeri ileum distal dan tahap berikutnya akan dibawa ke kelenjar getah bening. Masuknya bakteri pertama yang asimtomatik ke aliran darah dari *ductus theracicus* selanjutnya disebarkan ke seluruh tubuh di jaringan retikuloendotelial seperti hati dan limpa. Di dalam hati dan limpa *S.typhi* akan keluar dari sel fagosit dan akan berkembang biak baik diluar sel yang ada di jaringan organ atau jaringan sinusoid yang akan menimbulkan bakterimia kedua kalinya (Handojo, 2014).

Pada saat bakterimia yang kedua *S.typhi* bisa dibunuh oleh sel fagosit utamanya makrofag dan Natural Killer Cells (NK) hal ini disebabkan oleh adanya perkembangan dari respon imun dan produksi sitosin akibatnya *S.typhi* akan melepaskan endotoksin dan inilah penyebab gejala klinis demam tifoid.

S.typhi akan masuk ke kandung empedu lalu disekresikan bersama cairan empedu dalam usus. Sebagian *S.typhi* akan dikeluarkan bersama tinja ada juga yang akan masuk ke lumen usus dan sebagiannya lagi kembali menginvasi dinding usus. Hasil penghancuran yang ada di proses fagositosis adalah sudah tidak ditemukannya lagi *S.typhi* pada minggu kedua di dalam darah, namun kadang masih ditemukan di sumsum tulang.

3. Gambaran Klinis

Gambaran klinis penting untuk mendeteksi dini demam tifoid. Umumnya masa inkubasi 1-2 minggu namun bisa juga terjadi tiga hari atau dua bulan setelah *S.typhi* tertelan (WHO, 2003). Pada minggu pertama bisa timbul keluhan dan gejala sama dengan infeksi akut pada umumnya seperti demam, nyeri kepala, konstipasi, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, batuk. Demam akan meningkat pada sore atau malam hari. Minggu kedua gejala yang timbul lebih jelas berupa demam, lidah yang kotor pada bagian tengah namun pada bagian tepi ujungnya akan memerah, hepatomegali, splenomegali, dan somnolen (Widodo, D, 2006).

1. Respons Imun

Sel – sel yang ada di dalam sistem imun bereaksi spesifik dengan bakteri, Limfosit B memproduksi antibodi sedangkan limfosit T mengatur sintesis antibodi. Jika limfosit B dan limfosit T saling bereaksi antara yang satu dengan yang lain maka terjadi respons antibodi (Kresno, S.B, 2001).

S.typhi yang berada di hati dan limpa, jika keluar dari makrofag akan menjadi bakteri ekstraseluler dan bakteri tersebut akan difagositosis oleh sel fagosit, sel netrofil, monosit, histosit. Sistem komplemen berakhir ditandai oleh lisisnya bakteri dan lipopolisakarida mengaktifkan jalur alternatif. Untuk merangsang makrofag endotoksin yang akan dikeluarkan agar mensekresi sitokin. Sitokin bisa menyebabkan demam serta merangsang sintesis dari protein fase akut seperti *C-Reaction Protein* (CRP) (Handoyo, 2014).

Tanpa melibatkan limfosit T dan langsung merangsang limfosit B dengan imunoglobulin permukaan yang berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma sehingga memproduksi antibodi (aglutinin O) maka lipopolisakarida bisa merangsang respons imun. Antibodi yang diproduksi adalah IgM (Handoyo, 2014). Limfosit B mengandung IgM pada permukaan yang berfungsi sebagai reseptor antigen, maka dari itu IgM terbentuk diawal respons imun primer. Respons IgM hanya beberapa hari lalu menurun kejadian inilah yang bisa digunakan untuk menentukan infeksi akut atau tidak yang diderita oleh seseorang (Kresno, S.B, 2001).

Antigen H (flagela atau fimbriae) serta antigen Vi (kapsul) adalah antigen yang merangsang limfosit B melalui limfosit *T helper 2* (Th2) yang berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma agar menghasilkan aglutinin H dan Vi.

Aglutinin H dan Vi diproduksi lebih akhir (minggu kedua) sedangkan aglutinin O diproduksi pada awal, minggu kelima akan mencapai puncak titer aglutinin sejak timbulnya demam dan akan bertahan selama beberapa bulan lalu akan menurun secara perlahan (Handoyo, 2014).

4. Komposisi Antigen *Salmonella typhi*

Antigen adalah bahan asing untuk tubuh manusia, terdapat dalam manusia yang bisa menimbulkan pembentukan antibodi terhadapnya, antibodi tersebut antigen dapat berinteraksi (Handojo, 2014).

Spesies *Salmonella* memiliki variasi antigen H tertentu dan mengandung kombinasi dari *species specific* dan *group specific* antigen. Komposisi antigenic dari serotipe *Salmonella typhi* adalah: serogrup antigen O 9 dan 12, dan antigen permukaan Vi, sedangkan fase antigen H: 1-d dan 2 tidak ada hal ini yang menandakan *Salmonella typhi* mengandung spesies spesifik antigen.

Strain yang dipakai berpengaruh pada hasil uji widal. Antigen lokal adalah antigen yang dibuat dari strain *Salmonella typhi* yang berasal dari daerah endemis yang bersangkutan. Antigen import adalah antigen yang dibuat dari *Salmonella typhi* bukan dari daerah endemis yang bersangkutan (Handojo, 2014).

5. Epidemiologi

Demam tifoid angka kejadiannya berbeda-beda tergantung dengan daerah masing-masing yang biasanya hal tersebut terjadi karena kebersihan lingkungan yang ada di daerah tersebut. Dari Departemen Kesehatan RI adanya peningkatan kejadian rata-rata diantara tahun 1990 dan 1994 yang semula 9,2 menjadi 15,41 per 10.000 penduduk. Tahun 2012 sebanyak 350-810/100.000 penduduk. Penyakit demam tifoid tidak dibatasi oleh umur, kasus yang tertinggi ditemukan pada anak umur diatas 5 tahun (Marleni, 2012).

6. Diagnosis Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dalam menegakkan diagnosis demam tifoid dibagi menjadi tiga kelompok besar yaitu:

1. Isolasi *S.typhi*

Diagnosis pasti demam tifoid bisa ditegakkan apabila ditemukan *S.typhi* di dalam darah, feses, sumsum tulang, urin sehubungan dengan patogenesis penyakit, bakteri akan lebih mudah ditemukan pada awal penyakit di sumsum tulang dan darah, pada stadium selanjutnya di urin dan feses. Hasil biakan yang

positif memastikan adanya *S.typhi* namun hasil yang negatif juga bisa diakibatkan oleh beberapa faktor yaitu jumlah media yang digunakan terbatas, penggunaan antibiotik, di dalam darah terdapat jumlah bakteri yang sedikit, volume spesimen tidak sesuai yang di butuhkan, pengambilan sampel di waktu yang tidak tepat. Pemeriksaan kultur memiliki spesifitas yang tinggi namun sensitivitasnya rendah dan membutuhkan waktu lama serta peralatan yang canggih untuk mengidentifikasi bakteri yang membuat hal ini tidak praktis dan tidak tepat untuk digunakan sebagai metode diagnosis baku pelayanan penderita (WHO, 2003).

2. Pengujian secara molekuler

Metode ini akurat untuk mengidentifikasi bakteri *S.typhi*. Teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA untuk mendeteksi DNA (asam nukleat) gen flagelin *S.typhi* yang ada di darah. Cara *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan mengidentifikasi antigen Vi spesifik *S.typhi*. Metode PCR mempunyai kendala antara lain biaya yang cukup tinggi dan teknis yang cukup rumit, apabila prosedur teknis dilakukan tidak cermat maka kontaminasi bisa menyebabkan hasil positif palsu, hambatan bisa terjadi pada proses PCR karena adanya bahan-bahan di spesimen. Penggunaan PCR masih terbatas pada laboratorium penelitian karena masih belum bisa memberikan hasil yang memuaskan untuk usaha melacak DNA (Tumbelaka dan Retnosari, 2001).

3. Pengujian serologis

Uji serologis hanya membantu penegakkan diagnosis demam tifoid dengan deteksi antibodi spesifik terhadap antigen *S.typhi*. Volume darah yang dibutuhkan untuk tes ini adalah 1-3 ml dengan inokulasi ke tabung tanpa menggunakan antikoagulan (WHO, 2003). Uji serologis bermanfaat untuk daerah yang belum bisa menggunakan metode diagnostik yang lebih mahal namun uji serologis belum dapat dikatakan sebagai pengujian tunggal pendukung diagnosis demam tifoid.

a. Uji widal

Uji widal telah digunakan sejak tahun 1986 sampai saat ini metode ini masih di pakai dan metode yang paling banyak dilakukan untuk mendeteksi demam tifoid. Uji widal menggunakan prinsip aglutinasi dengan menggunakan suspensi antigen *S.typhi* dan *S.paratyphi* untuk mendeteksi adanya antibodi *S.typhi* atau *S.paratyphi* di dalam serum penderita. Uji widal membantu menegakkan diagnosis demam tifoid (Handojo, 2014).

Pemeriksaan demam tifoid harus memiliki sensitivitas dan spesifitas yang baik, serta metode diagnosis cepat dan tepat sehingga pasien yang mengalami demam tifoid bisa segera ditangani dengan tepat (Loman, 2010).

Prinsip uji widal adalah serum atau plasma darah pasien ditambah antigen dalam jumlah yang sama. Jika pada serum ada antibodi maka akan terjadi aglutinasi. Menurut Pang dan Puthuchearry uji widal adalah pilihan yang praktis sehubungan dengan sulitnya memeriksa bakteri di Negara berkembang. Uji widal ada 2 metode yaitu metode slide dan metode tabung.

Uji widal metode slide hasil bisa diketahui secara cepat dibandingkan metode tabung, tetapi ketepatan dan spesifitas metode tabung lebih baik dari metode slide (Mokoginta, 2002). Metode widal memiliki kekurangan diantaranya bisa membuat hasil positif palsu atau negatif palsu dan juga memiliki spesifitas yang agak rendah (Sabir, 2003).

Prinsip uji widal metode slide yaitu 1 tetes serum atau plasma + 1 tetes antigen akan menghasilkan aglutinasi. Antigen yang di pakai untuk uji widal slide import berasal dari *strain* di luar daerah endemis oleh karena itu sensitivitasnya, dan spesifitasnya kurang baik bila dibanding dengan uji widal slide lokal karena di uji widal slide lokal mengandung 5 *phage-types S.typhi* yang lebih pravelen di indonesia.

Spesimen yang digunakan adalah serum atau plasma yang di dapat dari darah vena pasien. Apabila serum pasien tidak di periksa maka harus disimpan pada suhu dingin sekitar 2°C – 8°C.

Kelemahan uji widal:

1. Antigen

a. *Strain S.typhi* sangat berpengaruh terhadap pemeriksaan widal. Antigen *Strain S.typhi* yang berasal bukan dari daerah endemis bisa menyebabkan hasil positif palsu atau negatif palsu. Contohnya, jika terjadi reaksi silang dengan *S.enteridis* bisa menyebabkan positif palsu.

b. Kekeruhan suspensi antigen yang tidak tepat bisa menyebabkan kekeruhan sebesar 3 U Mc. Farland. Cara terbaik menentukan kekeruhan antigen dengan cara spektrofotometris, nefilometris, atau turbidometris.

2. Kadar aglutinin dalam serum

Kesalahan pembacaan hasil pemeriksaan widal disebabkan oleh kadar aglutinin yang tinggi sehingga timbulnya *prozone*.

3. Cara Pembacaan hasil widal

Pembacaan yang dilakukan dengan mata telanjang maka menyebabkan ketidak sesuaian hasil pembacaan yang benar.

4. Warna Aglutinasi

Umumnya tidak berwarna sehingga menyulitkan pembacaan hasil pemeriksaan uji widal (Handoyo, 2014).

Faktor yang mempengaruhi reaksi widal antara lain:

1. Faktor – faktor teknis

a. Konsentrasi suspensi antigen

Jika suspensi antigen terlalu encer bisa menyebabkan hasil negatif.

b. Strain *Salmonella* daya aglutinasi antigen strain lokal lebih baik daripada antigen strain import (Handoyo, 2014).

c. Aglutinasi silang, spesies *salmonella* penyebab infeksi tidak dapat ditentukan dengan pemeriksaan widal karena *Salmonella* bisa mengandung antigen O dan sehingga reaksi aglutinasi bisa ditimbulkan oleh spesies lain.

2. Faktor penderita:

1. Penggunaan Obat immunosupresif

2. Vaksinasi
3. Infeksi campuran dengan kuman lain
4. Gizi penderita
5. Penggunaan narkotika
6. Pemberian antibiotik
7. Agamaglobulinemia dan keganasan (Handojo, 2014).

7. Sensitivitas dan Spesifitas

Semakin tinggi nilai sensitivitas maka semakin baik karena kadar yang kecil mudah terdeteksi. Spesifitas semakin besar nilainya semakin baik karena bisa menegakkan diagnosa sebenarnya.

Tabel 2. Spesifitas, sensitivitas dan akuransi Reagen:

Jenis reagen	Sensitivitas	Spesifitas	Akuransi
A	73,13%	45,83%	65,93%
B	92,07%	98,08%	71,42%
C	91,04%	16,66%	71,42%
D	86,56%	20,83%	69,23%

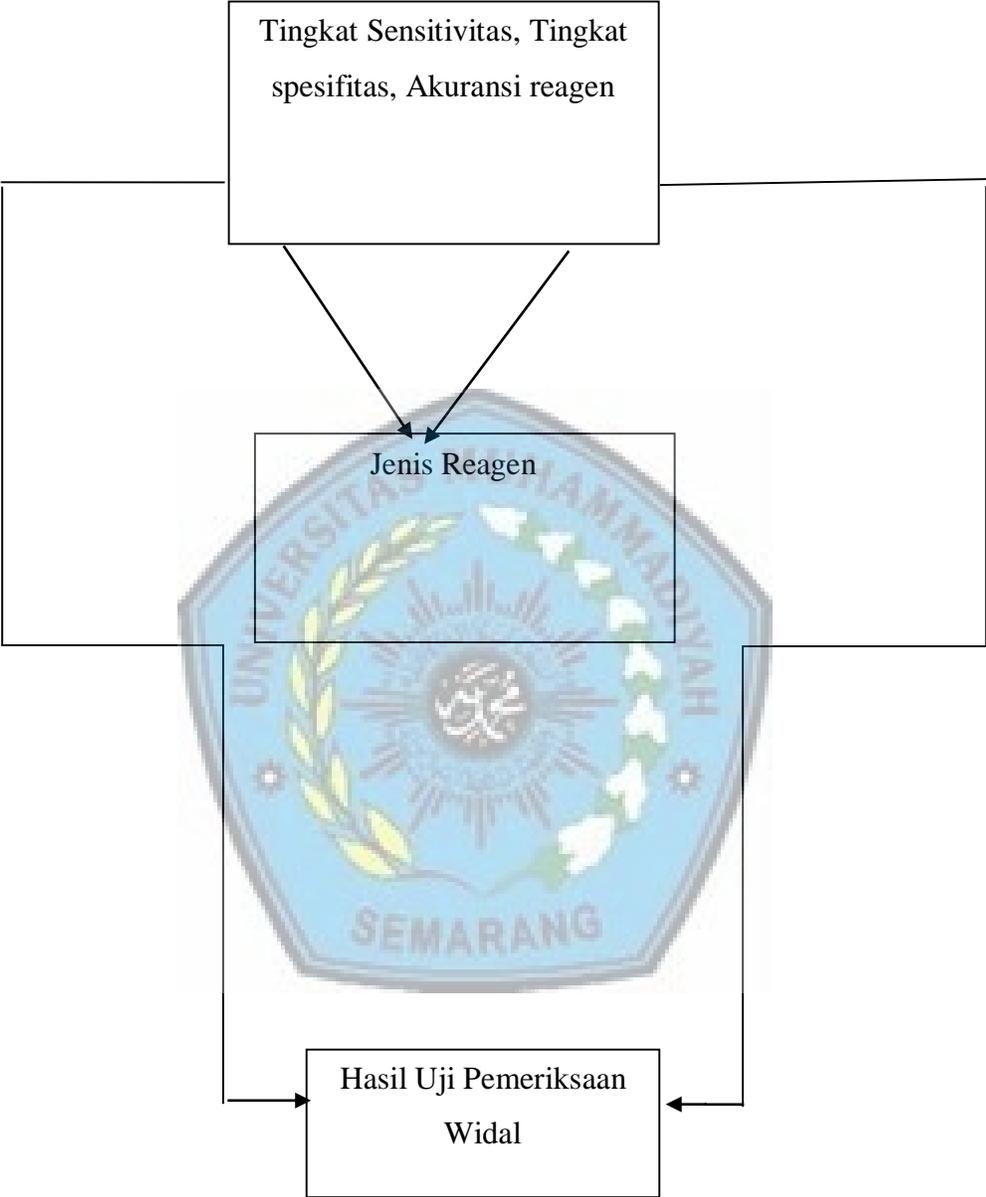
(Sumber: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3050682/>)

Reagen B memiliki Sensitivitas 92,7%, Spesifitas 98,8% dengan spesifitas yang tinggi tersebut maka peneliti ingin membandingkan hasil uji pemeriksaan widal antara Reagen A dan Reagen B.

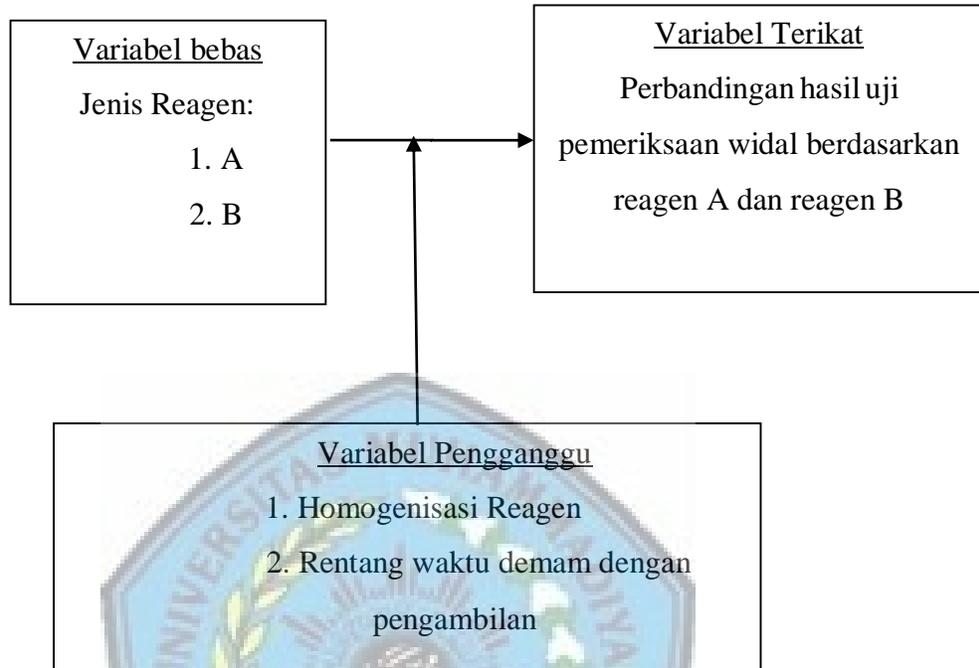
8. Akuransi reagen

Akuransi reagen dipasaran bermacam-macam ada yang memiliki akuransi yang tinggi dan ada juga yang memiliki akuransi rendah, akuransi reagen tersebut bergantung pada sensitivitas dan spesifitas dari reagen tersebut semakin tinggi tingkat sensitivitas dan spesifitas reagen tersebut maka akuransi reagen tersebut semakin tinggi.

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Terdapat perbandingan hasil uji pemeriksaan widal antara reagen A dan reagen B.