

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Defenisi Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit sistemik yang disebabkan oleh kuman *Salmonella typhi* maupun *Salmonella paratyphi*. Yang masuk kedalam tubuh melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi, baik pada waktu memasak ataupun melalui tangan atau alat masak yang kurang bersih. Kuman tersebut diserap oleh usus halus yang masuk bersama makanan, kemudian menyebar ke semua organ tubuh, terutama hati dan limpa yang berakibat terjadinya pembengkakan dan rasa nyeri (Masriadi, 2017).

2.1.2 Epidemiologi

Demam tifoid merupakan salah satu masalah kesehatan utama dinegara berkembang seperti Indonesia, menurut laporan data surveilans yang dilakukan oleh sub direktorat surveilans departemen kesehatan, insiden penyakit menunjukkan angka yang terus meningkat yaitu jumlah kasus pada tahun 1990:9,2, 1991:13,4, 1992:15,8, 1993:17,4 per 10.000 penduduk. Data dari rumah sakit dan pusat kesehatan melaporkan bahwa kasus demam tifoid meningkat dari 92 kasus pada tahun 1994 menjadi 125 kasus pada tahun 1996 per 100.000 penduduk. Kecenderungan meningkatnya angka kenaikan demam tifoid di Indonesia terjadi karena banyak faktor antara lain : urbanisasi, sanitasi yang buruk, carrier yang tidak terdeteksi dan keterlambatan diagnosis (Masriadi, 2017).

Angka kematian demam tifoid diketahui lebih tinggi pada negara yang sedang berkembang di daerah tropis. Demam tifoid erat kaitannya dengan hygiene perorangan dan sanitasi lingkungan. WHO memperkirakan jumlah kasus demam tifoid di seluruh dunia mencapai 16-33 juta dengan 500-600 ribu kematian tiap tahunnya. Anak - anak paling rentan terkena demam tifoid, walaupun gejala yang dialami anak lebih ringan dari dewasa.

Demam tifoid termasuk dalam 10 penyakit yang terbanyak yang dirawat di rumah sakit sebanyak 55.098 kasus dengan angka kematian (*Case fatality rate*)

CFR sebesar 2,06% (Kemenkes RI, 2011). Demam tifoid merupakan salah satu dari penyebab kematian di Indonesia. Hal yang perlu diperhatikan dalam penularan infeksi salmonella meliputi penularan infeksi yang termasuk didalamnya adalah reservoir, sumber dan rute penularan, masa inkubasi dan masa dapat menular, serta pengendalian infeksi aktif dan pencegahan Salmonella (Masriadi, 2017).

Penyakit ini bisa menyerang saat bakteri masuk melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh bakteri, sehingga terjadi infeksi saluran pencernaan, setelah itu kuman akan masuk ke dalam peredaran darah. Bakteri ini berkembang biak pada organ hati dan limfa yang dapat menyebabkan rasa nyeri saat diraba. Gejala demam tifoid ditandai dengan suhu tubuh meningkat selama lebih dari tujuh hari, umumnya siang hari terlihat segar namun menjelang malam terjadi demam tinggi. Gangguan pencernaan merupakan sifat bakteri yang menyerang saluran cerna sehingga menyebabkan diare, namun dalam beberapa kasus justru terjadi konstipasi atau sulit buang air besar. Terjadi pula gangguan susunan saraf pusat yaitu hilangnya kesadaran, biasanya penderita akan lebih merasakan nyaman saat berbaring tanpa melakukan aktifitas lain, namun dengan kondisi yang parah seringkali terjadi gangguan kesadaran (Tandi, 2017).

Di daerah yang sangat endemis dimana tingkat penularan tifoid tinggi, deteksi IgG spesifik akan meningkat, karena IgG dapat bertahan lebih dari 2 tahun setelah infeksi tifoid, deteksi IgG spesifik tidak dapat dibedakan antara kasus akurat dan pemulihan. Sehingga diperlukan untuk melakukan pemeriksaan untuk mendeteksi IgM (Nurdin dkk, 2018).

2.1.3 Morfologi

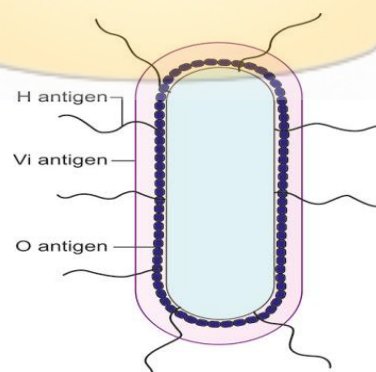
Kuman penyebab demam tifoid yaitu *Salmonella typhi*, merupakan salah satu spesies genus Salmonella, keluarga Enterobacteriaceae. Kuman salmonella typhi berbentuk batang, gram negatif, tidak berspora, motil, berflagela, berkapsul, tumbuh dengan baik pada suhu optimal 37°C, bersifat fakultatif anaerob. Kuman ini mati pada pemanasan suhu 54,4°C selama satu jam dan 60°C selama 15 menit. Salmonella memfermentasi glukosa dan manosa, tetapi terhadap laktosa dan sukrosa.

Salmonella typhi memiliki beberapa struktur antigen, yaitu:

1. Antigen somatik O; merupakan lipopolisakarida yang berlokasi pada membran bagian luar dinding sel. Antigen ini tahan terhadap pemanasan sampai 100°C (heat-stable), alkohol dan asam. Molekul lipopolisakarida (endotoksin) umumnya bersifat toksik, terdiri atas komponen berulang atau rantai O, inti oligosakarida (core) dan lipid A. Lipopolisakarida terdiri atas tiga tipe, yaitu lipopolisakarida-S (smooth), lipopolisakarida-R (rough), dan lipooligosakarida. Komposisi polisakarida O bervariasi pada berbagai spesies bakteri, tetapi core dan lipid A mempunyai struktur yang sama pada sebagian besar bakteri gram-negatif, sehingga memungkinkan terjadinya reaksi silang pada tes serologi

2. Antigen flagela H; antigen yang terdapat pada flagel, merupakan protein yang tidak tahan panas (heat-labile) larut dalam etanol dan asam, disebut flagelin. Antigen H terdapat dalam dua bentuk, yaitu fase 1 (spesifik) dan fase 2 (nonspesifik). Antigen flagel fase 1 terdapat pada sebagian kecil serotype dan menentukan identitas Immunologinya. Antigen flagel fase 2 terdapat pada beberapa strain beraglutinasi dengan antisera heterolog.

3. Antigen kapsular Vi (K); merupakan antigen yang tidak tahan panas, berperan penting dalam menghindari fagositosis. Antigen Vi sering menghambat antigen O saat serologic typing, tetapi dapat dihilangkan dengan pemanasan (Cita, Y. P, 2011).



Gambar 2.1.3 Struktur antigen *Salmonella*

2.1.4 Patogenesis

Salmonella typhi dan *Salmonella paratyphi* masuk ke dalam tubuh manusia melalui makan dan minuman yang terkontaminasi kuman. Sebagian kuman

dimusnahkan oleh asam lambung dan sebagian lagi masuk ke usus halus dan berkembang biak. Bila respon imunitas humoral mukosa IgA usus kurang baik maka kuman akan menembus sel-sel epitel terutama sel M dan selanjutnya ke lamina propia. Di lamina propia kuman berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama oleh makrofag. Kuman 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 yersikus kuman yang terdapat didalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah (mengakibatkan bakterimia pertama yang asitomatik) dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama hati dan limfa. Di organ-organ ini kuman meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk kedalam sirkulasi darah lagi yang mengakibatkan bakterimia yang kedua kalinya dengan disertai tanda-tanda dan gejala penyakit infeksi sistemik, seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala dan sakit perut (Masriadi, 2017).

2.1.5 Gejala dan Masa Inkubasi

Gejala klinis yang disebabkan oleh demam tifoid biasanya bervariasi, mulai dari yang ringan hingga berat. Biasanya, gejala yang muncul pada orang dewasa lebih ringan ketimbang yang terlihat pada anak. Kuman yang telah masuk ke dalam tubuh anak tidak segera menunjukkan gejala yang nyata. Namun, masih membutuhkan masa tunas sekitar 7-14 hari. Masa tunas ini bisa lebih cepat bila kuman masuk melalui makanan. Secara umum ada beberapa tanda yang menunjukkan seorang terinfeksi oleh kuman *Salmonella typhi*. Adapun demam tifoid ialah sebagai berikut:

1. Masa Inkubasi dan Klinis

Masa inkubasi dapat berlangsung 7-21 hari, walaupun pada umumnya adalah 10-12 hari. Awal keluhan dan gejala penyakit tersebut tidaklah khas, berupa: anoreksia, rasa malas, sakit kepala bagian depan, nyeri otot, lidah kotor dan gangguan perut.

2. Masa Laten dan Periode Infeksi

a. Minggu pertama (awal terinfeksi)

Setelah melewati masa inkubasi 10-14 hari, gejala penyakit itu pada awalnya sama dengan penyakit infeksi akut yang lain, seperti demam tinggi yang berpanjangan yaitu setinggi 39°C hingga 40°C, sakit kepala, pusing, pegal-pegal, anoreksia, mual, muntah, batuk, dengan nadi antara 80-100 kali permenit, denyut lemah, pernapasan semakin cepat dengan gambaran bronchitis kataral, perut kembung dan merasa tak enak, sedangkan diare dan sembelit silih berganti. Pada akhir minggu pertama, diare lebih sering terjadi. Khas lidah pada penderita adalah kotor ditengah, tepian ujung merah serta bergetar atau tremor. Episteksis dapat dialami oleh penderita sedangkan tenggerokan terasa kering dan beradang. Jika penderita ke dokter pada periode tersebut, akan menemukan demam dengan gejala-gejala diatas yang bisa saja terjadi pada penyakit-penyakit lain juga. Ruam kulit (rash) umumnya terjadi pada hari ketujuh dan terbatas pada abdomen disalah satu sisi dan tidak merata, bercak-bercak ros (rosella) berlangsung 3-5 hari, kemudia hilang dengan sempurna. Roseola terjadi terutama pada penderita golongan kulit putih yaitu berupa makula merah tua ukuran 2-4 mm, berkelompok, timbul paling sering pada kulit perut, lengan atas atau dada bagian bawah, kelihatan memucat bila ditekan. Apabila terjadi infeksi yang berat maka akan dijumpai purpura kulit yang difus. Limpa menjadi teraba dan abdomen mengalami distensi.

b. Minggu kedua

Suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, yang biasanya menurun pada pagi hari kemudian meningkat pada sore atau malam hari. Oleh karena itu, minggu kedua suhu tubuh penderita terus-menerus dalam keadaan tinggi (demam). Suhu badan yang tinggi, dengan penurunan sedikit pada pagi hari berlangsung, terjadi perlambatan relatif nadi penderita. Gejala toksemia semakin berat yang ditandai dengan keadaan penderita yang mengalami delirium. Gangguan pendengaran umumnya terjadi. Lidah tampak kering, merah mengkilat. Nadi semakin cepat sedangkan tekanan darah menurun, sedangkan diare menjadi lebih sering yang kadang-kadang berwarna gelap akibat terjadi perdarahan. Pembesaran hati dan limpa. Perut kembung dan sering berbunyi. Gangguan kesadaran,

mengantuk terus-menerus, mulai tidak konsentrasi jika berkomunikasi dan lain-lain.

c. Minggu ketiga

Suhu tubuh berangsur-angsur turun dan normal kembali di akhir minggu. Hal itu jika terjadi tanpa komplikasi atau berhasil diobati. Bila keadaan membaik gejala akan berkurang dan temperatur mulai turun. Meskipun demikian justru komplikasi pendarahan dan peradangan cenderung untuk terjadi (Rangki dkk, 2019).

2.1.6 IgM Anti-Salmonella Dalam Diagnosis Demam Tifoid

IgM anti-Salmonella merupakan antibody fase akut yang muncul akibat adanya infeksi salmonella typhi. Antibodi ini muncul sebagai respon tubuh akibat adanya antigen asing dalam tubuh manusia (Ilham dkk, 2017).

IgM disebut sebagai antibody fase akut karena muncul pada saat infeksi baru terjadi atau sedang terjadi. IgM anti-Salmonella bisa dideteksi pada hari ke 5 untuk infeksi primer dan hari ke 2 untuk infeksi sekunder. Untuk daerah endemis seperti dinegara kita, ketepatan deteksi ini sangat penting mengingat kebanyakan kasus adalah infeksi sekunder, dimana tes widal membutuhkan dua kali pemeriksaan dalam rentang 1 minggu yang dapat memperlambat penanganan, sedangkan hasil IgM anti-Salmonella sudah bisa positif dalam waktu 2 hari infeksi saja (Sukma Hanggara & Dian, 2017).

2.2 Pemeriksaan Serologi Demam Tifoid

Uji serologi digunakan untuk mendeteksi antibody spesifik terhadap komponen antigen Salmonella typhi maupun mendeteksi antigen itu sendiri. Beberapa uji serologi yang dapat digunakan pada demam tifoid ini meliputi uji widal, tes tubex dan lain-lain (farmaka,2017).

Uji widal merupakan uji yang telah digunakan secara luas di beberapa daerah terutama pada daerah yang tidak memiliki fasilitas untuk biakan kuman tetapi sensitivitas dan spesifisitas uji tersebut masih diperdebatkan. 15 Penelitian yang dilakukan oleh Sabir et al. didapatkan bahwa uji widal memiliki sensitivitas 91,7% dan spesifisitas 84,1%. Berbeda dengan hasil penelitian oleh Olsen et al Ada banyak faktor yang dapat memengaruhi hasil titer uji widal sehingga

mempersulit interpretasi hasil. Rendahnya nilai sensitivitas dan spesifitas uji widal menjadikan uji ini harus dikombinasikan dengan gejala klinis dan biakan kuman. yang mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifitas uji widal yang lebih rendah yaitu, 64% dan 76% (Siti, 2018).

Tes tubex merupakan salah satu dari uji serologis yang menguji aglutinasi kompetitif semi kuantitatif untuk mendeteksi adanya antibodi IgM terhadap antigen lipopolisakarida (LPS) O-9 salmonella typhi dan tidak mendeteksi IgG. Tes tubex memiliki sensitivitas dan spesifitas yang lebih baik daripada uji widal. Sensitivitasnya mampu ditingkatkan melalui penggunaan partikel berwarna, sedangkan spesifitasnya ditingkatkan dengan penggunaan antigen O9. Antigen ini spesifik dan khas pada Salmonella serogrup D. Tes ini dapat menjadi pemeriksaan yang ideal dan dapat digunakan untuk pemeriksaan rutin Karena prosesnya cepat, akurat, mudah dan sederhana. 5 respon terhadap antigen O9 8 berlangsung cepat karena antigen O9 bersifat imun dominan yang mampu merangsang respon imun, sehingga deteksi antiO9 dapat dilakukan pada hari ke-4 hingga ke-5 (infeksi primer) dan hari ke-2 hingga ke-3 (infeksi sekunder) (farmaka, 2017).

2.3 Uji Widal

Widal adalah tes yang menggunakan antigen Salmonella jenis O (somatic) dan H (Flagella) untuk menentukan tinggi rendahnya titer antibodi pada penderita infeksi tifus akan meningkat pada minggu II. Titer antibodi O, akan menurun pada beberapa bulan, dan titer antibodi H akan menetap sampai beberapa tahun (2 tahun). Titer antibodi O meningkat segera setelah demam, menunjukkan adanya infeksi Salmonella strain O, demikian juga untuk serum H (Kalma et al, 2014).

2.4 Uji Tubex

Pemeriksaan Uji Tubex merupakan uji aglutinasi kompetitif semi kuantitatif kolorimetri yang pada intinya mendeteksi adanya antibody anti-S typhi O9 pada serum pasien dengan cara menghambat ikatan antara IgM anti-O9 yang

terkonjugasi pada partikel latex yang berwarna lipopolisakarida metode ini sering disebut metode Inhibition Magnetic Biding Immunoassay (IMB) (Ida, 2012).

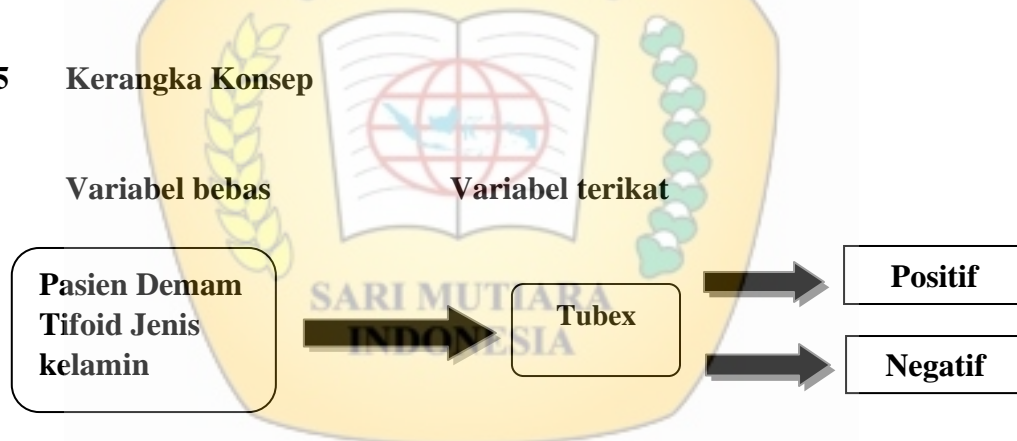
2.4.1 Tujuan Penggunaan Uji Tubex

Tubex merupakan suatu pemeriksaan diagnostic in vitro semikuantitatif yang menggunakan serum untuk mendeteksi infeksi demam tifoid akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* (Biotech, 2015).

2.4.2 Prinsip Pemeriksaan Uji Tubex

Pada kondisi tidak adanya antibodi dari serum, bila suspensi cair dari kedua reagen (reagen biru dan cokelat) dicampurkan maka akan terjadi perlekatan antara reagen partikel monoklonal antibodi dengan partikel antigen dan keduanya akan mengendap ke bagian dasar tabung reaksi yang berbentuk V saat tabung reaksi tersebut di letakkan di penyangga magnet (Ilham.dkk, 2017).

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 2.5 Kerangka konsep

2.6 Defenisi Operasional

1. Umur > Usia pada yang terduga demam tifoid (antara umur anak-anak sampai dengan orang dewasa)
2. Jenis kelamin > Jenis kelamin pasien
3. TUBEX test > Reaksi antigen *Salmonella* dengan antibodi pada serum penderita demam tifoid

4. Titer antibody > 0,2,4,6,8,10
5. Positif > Semakin biru warnanya semakin positif hasil yang didapat dilihat dari nilai color scale (skor 4-10)
6. Negatif > Semakin merah warna yang terlihat semakin negative hasil yang didapat dilihat dari nilai color scale (skor 0-2)



Gambar 2.6 Color Scale