

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pengertian Demam Tifoid

Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, biasanya melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi. Penyakit akut ditandai dengan demam berkepanjangan, sakit kepala, mual, kehilangan nafsu makan, dan sembelit atau kadang-kadang diare. Gejala seringkali tidak spesifik dan secara klinis tidak dapat dibedakan dari penyakit demam lainnya. Namun, tingkat keparahan klinis bervariasi dan kasus yang parah dapat menyebabkan komplikasi serius atau bahkan kematian. Ini terjadi terutama dalam kaitannya dengan sanitasi yang buruk dan kurangnya air minum bersih. Dalam masyarakat penyakit ini dikenal dengan nama tipes atau thypus, tetapi dalam dunia kedokteran disebut typhoid fever atau thypus abdominalis karena berhubungan dengan usus didalam perut (WHO, 2018).

2.2 Etiologi

Penyakit demam tifoid disebabkan oleh infeksi kuman *Salmonella typhi* (WHO, 2018). *Salmonella enterica* serotype typhi adalah bakteri gram negatif, berbentuk batang, berflagela yang satu-satunya reservoir adalah tubuh manusia. Bakteri menyebar dari usus untuk menyebabkan penyakit sistemik (Ashurst, Truong, & Woodbury, 2019).

2.3 Epidemiologi

Demam tifoid menyerang penduduk di semua negara. Demam tifoid lebih sering terjadi pada anak-anak dan dewasa muda yang berhubungan dengan daerah berpenghasilan rendah dengan sanitasi yang buruk. Pada tahun 2000, demam tifoid diperkirakan menyebabkan 21,7 juta penyakit dan 216.000 kematian secara global, dan International Vaccine Institute memperkirakan bahwa ada 11,9 juta kasus demam tifoid dan 129.000 kematian pada negara berpenghasilan rendah hingga menengah pada tahun 2010. Di Amerika Serikat, sekitar 200 hingga 300 kasus *Salmonella enterica* serotype typhi dilaporkan setiap tahun, dan sekitar 80%

dari kasus ini berasal dari wisatawan yang kembali dari daerah endemis. Pada era pra-antibiotik, angka kematian adalah 15% atau lebih besar. Namun, angka kematian telah turun menjadi kurang dari 1% dengan diperkenalkannya antibiotik (Ashurst, Truong, & Woodbury, 2019).

Insiden terjadinya demam tifoid diperkirakan lebih dari 100 per 100.000 penduduk. Sekitar tujuh juta orang terkena dampak setiap tahun di Asia dengan sekitar 75.000 kematian (Chang, Song, & Galán, 2016).

Penelitian di Indonesia disuatu daerah memperkirakan tingkat kejadian tifoid 148,7 per 100.000 orang pertahun pada kelompok umur 2-4 tahun, 180,3 pada kelompok usia 5-15 tahun, dan 51,2 pada mereka lebih dari 16 tahun, dengan usia onset rata-rata 10,2 tahun (Alba et al., 2016).

2.4 Patofisiologi

Salmonella typhi merupakan bakteri yang dapat hidup di dalam tubuh manusia. Manusia yang terinfeksi bakteri *Salmonella typhi* dapat mengekskresikannya melalui sekret saluran nafas, urin, dan tinja dalam jangka waktu yang bervariasi (Ardiaria, 2019). Infeksi *Salmonella enterica* serotype *typhi* pada orang sehat berkisar antara 1.000 dan 1 juta organisme tetapi tergantung kondisi imun tubuh manusia (Ashurst, Truong, & Woodbury, 2019).

Patogenesis demam tifoid melibatkan 4 proses mulai dari penempelan bakteri ke lumen usus, bakteri bermultiplikasi di makrofag *Peyer's patch*, bertahan hidup di aliran darah, dan menghasilkan enterotoksin yang menyebabkan keluarnya elektrolit dan air ke lumen intestinal. Bakteri *Salmonella typhi* bersama makanan atau minuman masuk ke dalam tubuh melalui mulut. Pada saat melewati lambung dengan suasana asam banyak bakteri yang mati. Bakteri yang masih hidup akan mencapai usus halus, melekat pada sel mukosa kemudian menginvasi dan menembus dinding usus tepatnya di ileum dan jejunum. Sel M, sel epitel yang melapisi *Peyer's patch* merupakan tempat bertahan hidup dan multiplikasi *Salmonella typhi*. Bakteri mencapai folikel limfe usus halus menimbulkan tukak pada mukosa usus. Tukak dapat mengakibatkan perdarahan dan perforasi usus. Kemudian mengikuti aliran ke kelenjar limfe mesenterika bahkan ada yang melewati sirkulasi sistemik sampai ke jaringan Reticulo Endothelial System (RES)

di organ hati dan limpa. Setelah periode inkubasi, *Salmonella typhi* keluar dari habitatnya melalui duktus torasikus masuk ke sirkulasi sistemik mencapai hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan *Peyer's patch* dari ileum terminal. Ekskresi bakteri di empedu dapat menginvasi ulang dinding usus atau dikeluarkan melalui feses. Endotoksin merangsang makrofag di hati, limpa, kelenjar limfoid intestinal, dan mesenterika untuk melepaskan produknya yang secara lokal menyebabkan nekrosis intestinal ataupun sel hati dan secara sistemik menyebabkan gejala klinis pada demam tifoid (Ardiaria, 2019). (de Jong HK et al., 2012).

Penularan *Salmonella typhi* sebagian besar jalur fecal-oral, yaitu melalui makanan atau minuman yang tercemar oleh bakteri yang berasal dari penderita atau pembawa kuman, biasanya keluar bersama dengan feses. Dapat juga terjadi transmisi transplasental dari seorang ibu hamil yang berada pada keadaan bakterimia kepada bayinya (Pruss, 2016).

2.5 Tanda dan Gejala

2.5.1 Masa Inkubasi

Masa inkubasi dapat berlangsung 7-21 hari, walaupun pada umumnya adalah 10-12 hari. Pada awal penyakit keluhan dan gejala penyakit tidaklah khas, berupa (Haryono, 2012):

- a) Anoreksia
- b) Rasa malas
- c) Sakit kepala bagian depan
- d) Nyeri otot
- e) Lidah kotor
- f) Gangguan perut

2.5.2 Gambaran Klasik Demam Tifoid (Gejala Khas)

Menurut (Soedarto, 2015) gambaran klinis klasik yang sering ditemukan pada penderita tifoid dapat dikelompokkan pada gejala yang terjadi pada minggu pertama, minggu kedua, minggu ketiga dan minggu keempat sebagai berikut:

- a) Minggu Pertama (Awal Infeksi)

Demam tinggi lebih dari 40°C, nadi lemah bersifat dikrotik, denyut nadi

80-100 per menit.

b) Minggu Kedua

Suhu badan tetap tinggi, penderita mengalami delirium, lidah tampak kering mengkilat, denyut nadi cepat. Tekanan darah menurun dan limpa teraba.

c) Minggu Ketiga

Keadaan penderita membaik jika suhu menurun, gejala dan keluhan berkurang. Sebaliknya kesehatan penderita memburuk jika masih terjadi delirium, stupor, pergerakan otot yang terjadi terus-menerus, terjadi inkontinensia urine atau alvi. Selain itu tekanan perut meningkat, terjadi meteorismus dan timpani, disertai nyeri perut. Penderita kemudian mengalami kolaps akhirnya meninggal dunia akibat terjadinya degenerasi miokardial toksik.

d) Minggu Keempat

Penderita yang keadaannya membaik akan mengalami penyembuhan.

2.5.3 Kekambuhan

Seorang yang sudah sembuh dari demam tifoid dapat beresiko mengalami kekambuhan. Kekambuhan ini terjadi sehubungan dengan pengobatan yang tidak adekuat baik dosis atau lamanya pemberian antibiotika. Kekambuhan dapat timbul dengan gejala klinis yang lebih ringan atau lebih berat (Kemenkes RI, 2006). Sekitar 1% hingga 5% pasien akan menjadi pembawa kronis *Salmonella typhi* meskipun terapi antimikroba yang memadai (Ashurst, Truong, & Woodbury, 2019).

2.5.4 Sumber Penularan dan Cara Penularan

Sumber penularan demam tifoid tidak selalu harus penderita yang sedang sakit. Ada penderita yang sudah mendapat pengobatan dan sembuh, tetapi di dalam air seni dan fesesnya masih mengandung bakteri tanpa diikuti gejala klinis (asimtomatik). Penderita ini disebut sebagai pembawa atau karier. Meski tidak lagi menderita penyakit demam tifoid, orang ini masih dapat menularkan penyakit pada orang lain (Sudoyo, 2016).

Cara penularan tifoid adalah melalui melalui fecal-oral. Bakteri *Salmonella typhi* menular ke manusia melalui makanan dan minuman yang dikonsumsi yang

telah tercemar oleh komponen feses atau urin dari pengidap tifoid (Kemenkes RI, 2006). Bakteri *Salmonella typhi* bersama makanan atau minuman masuk ke dalam tubuh melalui mulut melewati lambung dengan suasana asam banyak bakteri yang mati. Bakteri yang masih hidup akan mencapai usus halus, melekat pada sel mukosa kemudian menginvasi dan menembus dinding usus tepatnya di ileum dan jejunum. Sel M, sel epitel yang melapisi *Peyer's patch* merupakan tempat bertahan hidup dan multiplikasi *Salmonella typhi*. Bakteri mencapai folikel limfe usus halus menimbulkan tukak pada mukosa usus. Tukak dapat mengakibatkan perdarahan dan perforasi usus. Kemudian mengikuti aliran ke kelenjar limfe mesenterika bahkan ada yang melewati sirkulasi sistemik sampai ke jaringan Reticulo Endothelial System (RES) di organ hati dan limpa. Setelah periode inkubasi, *Salmonella typhi* keluar dari habitatnya melalui duktus torasikus masuk ke sirkulasi sistemik mencapai hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan *Peyer's patch* dari ileum terminal. Ekskresi bakteri di empedu dapat menginvasi ulang dinding usus atau dikeluarkan melalui feses. Endotoksin merangsang makrofag di hati, limpa, kelenjar limfoid intestinal, dan mesenterika untuk melepaskan produknya yang secara lokal menyebabkan nekrosis intestinal ataupun sel hati dan secara sistemik menyebabkan gejala klinis pada demam tifoid (Ardiaria, 2019).

Beberapa kondisi kehidupan manusia yang sangat berperan pada penularan demam tifoid adalah (Kemenkes RI, 2006):

1. Personal hygiene yang rendah, seperti budaya cuci tangan yang tidak terbiasa. Hal ini jelas pada anak-anak, penyaji makanan serta pengasuh anak.
2. Hygiene makanan dan minuman yang rendah.
Faktor ini paling berperan pada penularan demam tifoid. Banyak sekali contoh untuk ini diantaranya: makanan yang dicuci dengan air yang terkontaminasi (seperti sayur-sayuran dan buah-buahan), sayuran yang dipupuk dengan tinja manusia, makanan yang tercemar dengan debu, sampah, dihindangi lalat, air minum yang tidak masak, dan sebagainya.
3. Sanitasi lingkungan yang kumuh, dimana pengelolaan air limbah, kotoran, dan sampah, yang tidak memenuhi syarat-syarat kesehatan.

4. Penyediaan air bersih untuk warga yang tidak memadai.
5. Jamban keluarga yang tidak memenuhi syarat.
6. Pasien atau karier demam tifoid yang tidak diobati secara sempurna.
7. Belum membudaya program imunisasi untuk demam tifoid

2.6 Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis demam tifoid, dapat ditentukan melalui tiga dasar diagnosis, yaitu berdasar diagnosis klinis, diagnosis mikrobiologis, dan diagnosis serologis (Soedarto, 2015).

1) Diagnosis Klinis

Diagnosis klinis adalah kegiatan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk mendapatkan sindrom klinis demam tifoid. Diagnosis klinis adalah diagnosis kerja yang berarti penderita telah mulai dikelola sesuai dengan manajemen demam tifoid (Kemenkes RI, 2006).

2) Diagnosis Mikrobiologis

Metode ini merupakan metode yang paling baik karena spesifik sifatnya. Pada minggu pertama dan minggu kedua biakan darah dan biakan sumsum tulang menunjukkan hasil positif, sedangkan pada minggu ketiga dan keempat hasil biakan tinja dan biakan urine menunjukkan positif kuat (Soedarto, 2015).

3) Diagnosis Gambaran Darah Tepi

Pada penderita demam tifoid didapatkan anemia normokromi normositik yang terjadi akibat perdarahan usus atau supresi sumsum tulang. Terdapat gambaran leukopeni, tetapi bisa juga normal atau meningkat. Kadang-kadang didapatkan trombositopeni dan pada hitung jenis didapatkan aneosinofilia dan limfositosis relatif. Leukopeni polimorfonuklear dengan limfositosis yang relatif pada hari kesepuluh dari demam, menunjukkan arah diagnosis demam tifoid menjadi jelas (Kepmenkes, 2006).

4) Diagnosis Serologik

a. Uji Widal

Uji Widal adalah suatu reaksi aglutinasi antara antigen dan antibodi (aglutinin). Aglutinin yang spesifik terhadap *Salmonella typhi* terdapat dalam serum penderita demam tifoid, pada orang yang pernah tertular *Salmonella*

typhi dan pada orang yang pernah mendapatkan vaksin demam tifoid (Alwi, 2015). Antigen yang digunakan pada uji Widal adalah suspensi *Salmonella typhi* yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Tujuan dari uji Widal adalah untuk menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita yang diduga menderita demam tifoid (FKUI, 1994).

Dari ketiga aglutinin (aglutinin O, H, dan Vi), hanya aglutinin O dan H yang ditentukan titernya untuk diagnosis. Semakin tinggi titer aglutininnya, semakin besar pula kemungkinan didiagnosis sebagai penderita demam tifoid. Pada infeksi yang aktif, titer aglutinin akan meningkat pada pemeriksaan ulang yang dilakukan selang waktu paling sedikit 5 hari. Peningkatan titer aglutinin empat kali lipat selama 2 sampai 3 minggu memastikan diagnosis demam tifoid (Kepmenkes, 2006).

Saat ini walaupun uji Widal telah digunakan secara luas, namun belum ada kesepakatan akan nilai standar aglutinasi (cut-off point) (Kepmenkes, 2006). Nilai standar aglutinin Widal untuk beberapa wilayah endemis di Indonesia adalah di Yogyakarta titer O > 1/160, di Manado titer O > 1/80, di Jakarta titer O > 1/80, di Makassar titer O > 1/320 (Rachman, 2011). Jika titer O sekali periksa $\geq 1/200$ atau terjadi kenaikan titer 4 kali, diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan (Kepmenkes, 2006).

Hasil pemeriksaan tes Widal dianggap positif mempunyai arti klinis sebagai berikut:

- a. Titer antigen O sampai 1/80 pada awal penyakit berarti suspek demam tifoid, kecuali pasien yang telah mendapat vaksinasi.
- b. Titer antigen O diatas 1/160 berarti indikasi kuat terhadap demam tifoid
- c. Titer antigen H sampai 1/80 berarti suspek terhadap demam tifoid, kecuali pada pasien yang divaksinasi jauh lebih tinggi.
- d. Titer antigen H diatas 1/160 memberi indikasi adanya demam tifoid (Kosasih dalam Sari, 1984)

b. Pemeriksaan Tubex TF

Uji Tubex merupakan uji yang subjektif dan semi kuantitatif dengan cara membandingkan warna yang terbentuk pada reaksi dengan tubex color scale

yang tersedia. Uji ini digunakan untuk mendeteksi antibodi anti-S.typhi O9 pada serum pasien. Deteksi terhadap anti O9 dapat dilakukan lebih dini, yaitu pada hari 4-5 untuk infeksi primer dan hari ke 2-3 untuk infeksi sekunder. Uji ini memiliki sensitivitas yang lebih baik dari uji Widal.

5). Diagnosis Demam Tifoid Lain

Pemeriksaan demam tifoid yang lain adalah typidot yang dapat mendeteksi IgM dan IgG. Terdeteksinya IgM menunjukkan fase akut demam tifoid, sedangkan terdeteksinya IgM dan IgG menunjukkan demam tifoid akut pada fase pertengahan. Pemeriksaan lainnya adalah Typidot M yang hanya digunakan untuk mendeteksi IgM saja. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dibandingkan Typidot dan Uji Widal. Namun pemeriksaan Typidot memiliki cost yang cukup tinggi (Nelwan, 2012).

Saat ini, uji ELISA untuk melacak Salmonella typhi dengan cara deteksi antigen spesifik dari Salmonella typhi dalam spesimen klinik (darah atau urine) secara teoritis dapat menegakkan diagnosis demam tifoid secara dini dan cepat. Uji ELISA yang sering dipakai untuk melacak adanya antigen Salmonella typhi dalam spesimen klinis, yaitu double antibody sandwich ELISA. Namun uji ini memiliki kelemahan yaitu kesulitan dalam pengambilan dan mempertahankan sampel hingga waktunya pemeriksaan (Alwi, 2015).

Pemeriksaan demam tifoid lainnya adalah dengan metode PCR (Polymerase Chain Reaction). Metode PCR adalah cara yang sangat sensitif, spesifik, cukup cepat dan kurang terpengaruh oleh pemakaian antibiotik sebelumnya. DNA bakteri diidentifikasi dengan teknik hibridasi asam nukleat atau amplifikasi DNA. Tingginya hasil positif dengan PCR bisa berarti PCR memberikan hasil positif palsu dan tidak dapat menunjukkan infeksi akut, karena PCR tidak dapat membedakan bakteri hidup ataupun mati. Selain itu, karena biaya pemeriksaannya juga mahal, maka pemeriksaan ini tidak dianjurkan untuk pelayanan rutin (Kepmenkes, 2006; Alwi, 2015).

2.7 Laju Endap Darah (LED)

Laju endap darah adalah laju mengendapnya eritrosit dalam tabung vertikal. LED normal tergantung adanya protein fase akut serta jumlah protein tersebut dalam darah, serta densitas eritrosit (pada anemia LED meningkat). LED meningkat pada sebagian besar infeksi, tapi tidak didapatkan perbedaan antara keadaan infeksi dan inflamasi (Sacher, 2004). LED meningkat secara nyata pada gangguan monoklonal protein darah, seperti beberapa mieloma atau makroglobulinemia, dalam hiperglobulinemia poliklonal karena peradangan parah, dan dalam hiperfibrinogenemia (Kiswari, 2014).

Adapun metode pemeriksaan LED yang banyak dilakukan di laboratorium adalah sebagai berikut.

1. Metode Westergren,

Prinsip metode Westergren adalah darah EDTA dicampur dengan pengencer bisa menggunakan Na Citrat 3,8% atau NaCl 0,86% dengan perbandingan 4 bagian volume darah EDTA dan 1 bagian volume larutan pengencer kedalam pipet Westergren, kemudian pipet ditegakkan vertikal pada rak Westergren selama 60 menit. Hasil pemeriksaan LED dibaca setinggi kolom plasma. Harga normal pemeriksaan LED Westergren pada laki-laki antara 0-10 mm/jam, sedangkan perempuan antara 0-15 mm/jam (Gandasoebrata, 2011).



Gambar 2.1.LED Westergren

2. Metode Wintrobe,

Prinsip metode Wintrobe adalah darah EDTA dimasukkan ke dalam tabung Wintrobe setinggi garis tanda 0 mm dengan hati-hati, kemudian tabung dibiarkan dalam sikap tegak lurus selama 60 menit dan tinggi lapisan plasma dilaporkan sebagai nilai LED. Harga normal LED Wintrobe untuk

laki-laki adalah 0-10 mm/jam, sedangkan untuk perempuan adalah 0-20 mm/jam (Gandasoebrata, 2011). Kelebihan pemeriksaan LED metode Wintrobe adalah metode ini tidak menggunakan larutan pengencer sehingga lebih hemat reagen. Kekurangan metode Wintrobe adalah sering terjadi gelembung pada saat memasukkan darah EDTA ke dalam tabung Wintrobe (Gandasoebrata, 2011).



Gambar 2.2.LED Wintrobe

3. Metode otomatis dengan alat LED otomatis

Prinsip metode LED otomatis adalah darah vena dimasukkan ke dalam pipet dari alat pembacaan LED otomatis (vacum tube) yang didalamnya telah berisi larutan pengencer Na Citrat, kemudian pipet dimasukkan alat pembacaan dan alat akan membaca nilai LED setelah waktu yang ditentukan. Harga normal pemeriksaan LED akan berbeda pada setiap jenis alat LED otomatis (Vitaldiagnostics, 2013). Kelebihan metode otomatis adalah waktu pembacaan yang biasanya lebih singkat yaitu kurang dari 60 menit. Kekurangan metode otomatis adalah metode ini bukan merupakan metode standart, serta memiliki prosedur dan harga normal yang berbeda pada setiap merk alat yang berbeda (ICSH, 2010).



Gambar 2.3LED automatic

2.8 CRP dan LED Pada Pasien Demam Tifoid

Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi saluran pencernaan yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* A, B, dan C. Masuknya bakteri *Salmonella* ke dalam usus akan di respon oleh sistem pertahanan tubuh berupa sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Selama terjadi infeksi, produk bakteri seperti lipopolisakarida atau LPS akan mengaktifkan makrofag dan sel lain untuk melepas berbagai sitokin seperti Interleukin 1 yang merupakan pirogen endogen, TNF dan Interleukin 6. Sitokin tersebut akan merangsang hati untuk mensintesis dan melepas sejumlah protein plasma yang disebut protein fase akut, seperti C-reactive protein, Mannan Binding Lectin, asam glikoprotein a1, dan komponen amiloid P serum (Baratawidjaja, 2006).

Tiap subunit globulin pada struktur CRP mengandung satu tempat ikatan untuk molekul fosfokolin dan dua tempat ikatan untuk ion kalsium. Tempat ikatan tersebut memungkinkan CRP dapat mengenali dan mengikat bermacam-macam substrat biologik, termasuk komponen fosfokolin dan fosfolipid dari dinding sel yang rusak, kromatin, dan antigen yang menghasilkan pembentukan CRP-ligand complex. CRP-ligand complex dapat berperan mirip antibodi sehingga dapat mengaktifasi sistem komplemen yang menyebabkan fagositosis dan pemusnahan zat-zat yang dilepas oleh sel yang rusak serta zat-zat toksik dari invasimikroorganisme, juga mengikat langsung neutrofil, makrofag, dan sel-sel fagositik lainnya yang merangsang respons inflamasi (Baratawidjaja, 2006; Playfair & Chain, 2009).

CRP di dalam serum dapat meningkat 100x atau lebih dan berperan pada imunitas nonspesifik dengan bantuan ion Calcium yang dapat mengikat berbagai molekul antara lain fosforilkolin yang ditemukan pada permukaan bakteri dan dapat mengaktifkan komplemen jalur klasik. Peningkatan sintesis CRP juga dapat meningkatkan viskositas plasma yang terlibat sebagai faktor pengaruh nilai LED. Protein fase akut lainnya juga berperan pada peningkatan LED akibat infeksi dalam tubuh (Baratawidjaja, 2006).

Laju endap darah dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu faktor plasma dan faktor eritrosit. Pada faktor plasma, LED dipercepat oleh peningkatan

kadar fibrinogen dan globulin. Molekul protein asimetris memiliki efek yang lebih besar dari protein lain dalam menurunkan muatan negatif eritrosit yang cenderung memisahkannya. Penurunan potensial zeta memudahkan pembentukan rouleaux, sehingga lebih cepat mengendap dibandingkan sel tunggal. Lalu defibrinasi akan menurunkan LED, sedangkan albumin dan lesitin menghambat sedimentasi, serta kolesterol mempercepat LED (Kiswari, 2014)

2.9 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Laju Endap Darah

LED dipengaruhi oleh faktor eritrosit, kimia, teknik, fisik, fisiologi, dan plasma (Sacher, 2009).

1. Faktor Eritrosit

Pengendalian eritrosit sangat kompleks dan disebabkan tiga tingkatan dari LED seperti penggumpalan, kecepatan pengendapan maksimal dan pematatan. Pengendapan eritrosit disebabkan oleh perubahan permukaan eritrosit yang menyebabkan eritrosit saling menyatu dan mengendap. Perubahan permukaan eritrosit tersebut dipengaruhi oleh permukaan plasma, terutama oleh sifat fisika dari plasma koloid. Dalam darah normal nilai LED relatif kecil karena pengendapan eritrosit akibat tarikan diimbangi oleh tarikan ke atas akibat perpindahan plasma. Viskositas plasma yang tinggi tekanan ke atas mungkin dapat menetralkan tarikan ke bawah terhadap setiap sel, sebaliknya setiap keadaan yang meningkatkan penggumpalan atau pelekatan sel satu dan lainnya akan meningkatkan LED (Handayani, 2017).

2. Faktor Kimia

Pengaruh dari protein plasma yaitu hubungan antara protein plasma dan pembentukan rouleaux merupakan dasar pembentukan LED. Rouleaux adalah gumpalan eritrosit yang disatukan oleh gaya tarik permukaan bukan oleh antibodi atau ikatan kovalen. Kualitas ini mencerminkan kemampuan sel membentuk agregat. Apabila proporsi globulin terhadap albumin meningkat, atau kadar fibrinogen sangat tinggi. Pembentukan rouleaux meningkat dan kecepatan pengendapan juga meningkat (Sacher, 2009).

3. Faktor Teknik

Faktor teknik yang mempengaruhi LED adalah posisi tabung, pemakaian antikoagulan, dan penundaan pemeriksaan. Posisi tabung adalah posisi tegak lurus, jika dalam posisi miring akan mempengaruhi hasil 30% lebih tinggi. Pemakaian antikoagulan berlebih mengakibatkan LED tinggi. Penundaan pemeriksaan maksimal 2 jam, apabila lebih dari 2 jam akan membuat bakteri lebih banyak dan membuat lisis pada eritrosit sehingga LED tinggi (Gandasoebrata, 2013).

4. Faktor Fisik

Faktor fisik yang berperan dalam pemeriksaan LED, misalnya suhu atau temperatur bahan pemeriksaan. Suhu yang ideal antara 22-27°C. Suhu yang tinggi akan mempercepat pengendapan eritrosit sedangkan suhu yang rendah akan memperlambat pengendapan eritrosit (Handayani, 2017). Variasi yang kecil dari temperatur ruangan tidak berpengaruh besar pada laju endap darah. Namun ketika terjadi perbedaan suhu yang cukup besar, laju pengendapan darah akan dipengaruhi secara signifikan. Suhu optimum selama pemeriksaan 20°C, suhu yang tinggi akan mempercepat pengendapan dan sebaliknya suhu rendah memperlambat pengendapan. Darah yang disimpan di lemari pendingin, laju pengendapan darah secara signifikan akan menurun disebabkan viskositas plasma yang meningkat (Agustina, 2015).

5. Faktor Fisiologi

Faktor fisiologi terjadi pada pasien hamil dan anemia mengakibatkan LED tinggi karena akibat peningkatan fibrinogen (Riswanto, 2009).

6. Faktor Plasma

Faktor plasma mempengaruhi LED adalah kolesterol, fibrinogen dan globulin. Kolesterol yang meningkat dapat menetralkan tarikan ke bawah terhadap sel atau gumpalan sel. Keadaan yang meningkatkan LED dapat mengurangi sifat saling menolak diantara eritrosit, dan mengakibatkan eritrosit lebih mudah melekat satu dengan yang lain sehingga memudahkan terbentuknya rouleaux. Perbandingan globulin terhadap albumin yang meningkat atau kadar fibrinogen sangat tinggi, maka pembentukan rouleaux sangat mudah sehingga LED meningkat. Alasan paling sering peningkatan LED adalah peningkatan kadar fibrinogen plasma yang berkaitan dengan reaksi kronis, tetapi peningkatan dalam makromolekul lainnya

dalam plasma akan meningkatkan fibrinogen terutama immunoglobulin (Handayani, 2017).

Nilai LED dapat meningkat antara lain disebabkan jumlah eritrosit kurang dari normal, ukuran eritrosit yang lebih besar dari ukuran normal sehingga lebih mudah atau cepat membentuk rouleaux. Peningkatan kadar fibrinogen dalam darah akan mempercepat pembentukan rouleaux sehingga LED dapat meningkat. Peningkatan LED juga dapat disebabkan tabung pemeriksaan digoyang atau bergetar akan mempercepat pengendapan, dan suhu saat pemeriksaan lebih tinggi dari suhu ideal ($>20^{\circ}\text{C}$) akan mempercepat pengendapan.

LED dapat mengalami penurunan antara lain disebabkan leukositosis berat, polisitemia, abnormalitas protein (hyperviskositas). Faktor teknik juga dapat menyebabkan penurunan, antara lain problem pengenceran, darah sampel beku, tabung LED pendek, getaran pada saat pemeriksaan.

2.10 Hubungan Laju Endap Darah dengan Demam Tifoid

Hubungan LED pada pasien Demam Tifoid yaitu dapat membantu mendeteksi perjalanan penyakit pasien yang sudah terinfeksi Demam tifoid, karena LED yang meningkat dapat disebabkan terjadinya proses peradangan atau infeksi pada pasien Demam Tifoid (Idhayu, 2016).

2.11 Kerangka Konsep

