

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Demam Tifoid

Penyakit menular demam tifoid, yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*, tersebar luas di negara-negara terbelakang seperti Indonesia. Sejak terinfeksi hingga sembuh, penderita demam tifoid dapat menyebarkan bakteri tersebut ke orang lain. Dosis infeksius 1.000 hingga 1.000.000 organisme *Salmonella typhi* diperlukan untuk menimbulkan penyakit. Makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh tinja dengan virus bakteri *Salmonella typhi* dapat menyebabkan demam tifoid. Bakteri tersebut secara efektif bergerak melalui asam lambung sebelum memasuki dinding usus dan tumbuh menjadi makrofag. Selain itu, bakteri akan memasuki sirkulasi melalui kelenjar getah bening dan mengakibatkan bakteremia awal, yang biasanya tidak menimbulkan gejala. Bakteri kemudian akan menginfeksi organ lain, terutama hati dan sumsum tulang, sebelum kembali masuk ke aliran darah (bakteremia kedua) dan menyebabkan gejala penyakit tifoid. Sebagian bakteri akan kembali ke usus halus, menyebabkan infeksi ulang, dan dikeluarkan bersama tinja. Masa inkubasi bakteri berkisar antara 12 hingga 36 jam. Pada masa ini, beberapa orang mengalami gejala awal seperti demam, sakit perut, dan diare. Pada tingkat molekuler, Ketika kuman berhasil mencapai usus halus setelah berhasil bertahan hidup dari asam lambung, infeksi pun dimulai. Bakteri kemudian memasuki jaringan limfoid usus melalui sel epitel usus dan mencapai sel M. Setelah berinteraksi dengan sel M, bakteri akan menyebar

lebih cepat dan masuk ke wilayah Antigen Presenting Cells (APC), tempat bakteri akan difagositosis dan dibunuh. Untuk melawan kuman ini, fagositosis dikontrol secara tepat, yang mengakibatkan pembentukan lesi yang sakit di sekitar jaringan yang sehat. Bakteri *Salmonella typhi* akan meninggalkan sel yang terinfeksi dan memasuki aliran darah (bakteremia) pada tahap awal infeksi. Jumlah bakteri, tingkat patogenisitasnya, dan reaksi sistem imun semuanya memengaruhi kondisi ini. Organ lain termasuk hati, limpa, sumsum tulang, kantong empedu, dan *Peyer's patches* di usus halus bagian bawah juga dapat terinfeksi bakteri akibat bakteremia. Di hati, bakteri akan memicu aktivasi sel Kupffer yang bersifat mikrobisidal serta bertugas menghilangkan bakteri melalui produksi radikal bebas seperti *nitrit oksida*. Namun, bakteri yang bertahan dapat menginvasi sel-sel hati sehingga menyebabkan kematian sel melalui proses apoptosis (Nurmansyah & Normaidah, 2020).

Infeksi *Salmonella typhi* berkembang melalui beberapa tahap, yaitu bakteri yang mengontaminasi makanan dan minuman serta melalui mulut dan tinja. Ketika bakteri *Salmonella typhi* menginfeksi, sistem kekebalan akan merespons dengan mekanisme pertahanan, baik seluler maupun humoral, sistemik atau lokal, spesifik atau non-spesifik. Dinding sel bakteri ini mengandung lipopolisakarida (LPS) yang merupakan endotoksin kuat, dan mengandung sejumlah kecil peptidoglikan. Endotoksin ini akan menyebabkan makrofag dan sel lain melepaskan sitokin sebagai bagian dari respons imunologis. Demam akan terjadi akibat sirkulasi berbagai sitokin

ini dalam aliran darah, yang akan memengaruhi pusat pengaturan suhu otak (Kaunang, Ribka & Novilius, 2022).

Gejala demam tifoid bervariasi intensitasnya dan sering kali muncul 7–14 hari setelah masa inkubasi. Suhu tubuh yang meningkat secara bertahap, terutama pada sore dan malam hari, sakit kepala, pusing, nyeri otot, kehilangan nafsu makan, mual, muntah, sembelit atau diare, sakit perut, batuk, dan mimisan adalah beberapa gejala yang mirip dengan gejala penyakit akut lainnya selama minggu pertama. Gejalanya semakin spesifik seiring berjalannya minggu kedua, termasuk detak jantung yang lambat, lidah berwarna kemerahan dan tidak bersih, perut kembung, hati dan limpa yang membesar, dan kesadaran yang menurun, termasuk kelesuan, disorientasi, dan bahkan koma. *Rose spot* juga dapat muncul di dada pada akhir minggu pertama, namun akan menghilang dalam 2-5 hari (Hartanto, 2021). Diagnosis demam tifoid yang cepat dan akurat sangat penting untuk penanganan yang tepat dan mengurangi risiko komplikasi. Tanda utama demam tifoid adalah demam, yang biasanya memburuk secara progresif pada sore dan malam hari dan mereda sepanjang hari. Selama minggu kedua, demam ini akan terus meningkat hingga 39–40 derajat Celsius. Pemeriksaan fisik dapat memperlihatkan tanda-tanda lain seperti demam tinggi, denyut jantung melambat, lidah kotor, pembesaran hati, nyeri tekan pada perut, pembesaran limpa, atau adanya ruam kemerahan (*rose spot*) di perut dan dada. *Rose spot* ini adalah kumpulan bintik-bintik kemerahan berukuran 2-4 mm yang menjadi ciri khas demam tifoid (Levani & Prastya, 2020).

Selain itu, gejala demam tifoid dapat sangat bervariasi, mulai dari gejala sedang seperti demam tinggi hingga gejala serius seperti infeksi septik, kelainan otak, atau masalah sistem pencernaan termasuk pendarahan atau perforasi usus. Dibandingkan dengan orang dewasa, anak-anak sering kali memiliki gejala yang lebih ringan. Gejala awal muncul setelah masa inkubasi 10–20 hari. Gejala paling umum yang dialami semua pasien demam tifoid adalah demam. Mirip dengan tanda-tanda septikemia, demam ini dapat berkembang secara tiba-tiba dan cepat. Meskipun menggigil jarang terjadi pada kasus demam tifoid, menggigil dapat disebabkan oleh malaria di daerah-daerah yang penyakitnya umum. Memang mungkin bagi seseorang untuk menderita malaria dan demam tifoid secara bersamaan. Demam tifoid sulit didiagnosis hanya berdasarkan gejala klinis karena rentang gejalanya yang luas. Karena bakteri *Salmonella typhi* berpotensi menginfeksi otak, sakit kepala parah dan suhu tinggi dapat menyerupai meningitis. Gejala mental seperti kebingungan, penurunan kesadaran, gangguan psikotik, atau bahkan koma, kadang-kadang menjadi gejala utama. Nyeri perut yang timbul dapat disalahartikan sebagai apendisitis. Pada tahap lanjutan, komplikasi berupa perforasi usus dapat menyebabkan peritonitis (Kasim, 2020).

B. *Salmonella Typhi*

Salmonella typhi adalah bakteri Gram-negatif bebas spora yang bergerak menggunakan flagela peritrik. Bakteri ini bersifat fakultatif intraseluler. *Salmonella typhi*, anggota famili Enterobacteriaceae, dapat

dibagi menjadi beberapa serovar berdasarkan variasi antigen permukaannya, yaitu antigen somatik O, antigen kapsul Vi, dan antigen flagelata H. Infeksi virus dapat mengubah komposisi antigen O, yang terdiri dari polisakarida. Selain itu, *Salmonella typhi* dapat dibagi lagi menjadi biovar berdasarkan kemampuannya memfermentasi xylosa sehingga terdapat *Salmonella typhi* xylosa positif dan xylosa negatif (Imara, 2020).

Dalam bukunya, (Kasim, 2020) menjelaskan bahwa *Salmonella sp.* adalah mikroorganisme yang mampu bertahan hidup dengan dan tanpa oksigen. Bakteri ini tumbuh paling baik pada suhu 37°C dan pH 6–8. Karena memiliki flagela, *Salmonella sp.* menginduksi hemolisis pada media *Blood Agar Plate* (BAP) dan menunjukkan hasil uji motilitas positif. Kecuali *Salmonella typhi*, yang tidak dapat menghasilkan gas, bakteri ini dapat memfermentasi glukosa, manitol, dan maltosa pada media *MacConkey* (MC) dan menghasilkan gas dan asam. Bakteri ini tidak memfermentasi laktosa. Selanjutnya, pada uji biokimia, *Salmonella sp.* menunjukkan hasil indol negatif, *Methyl Red* (MR) positif, *Voges-Proskauer* (VP) negatif, dan kemungkinan sitrat positif. Bakteri ini juga tidak menghidrolisis urea dan menghasilkan gas hidrogen sulfida (H₂S). *Salmonella typhi* memiliki tiga jenis antigen, yaitu:

- (1) **Antigen O** (somatik) yang berperan penting menentukan virulensi bakteri, memiliki struktur kimia lipopolisakarida dan ditemukan pada lapisan luar tubuh bakteri. Antigen O bersifat hidrofilik, tahan terhadap panas selama 2–5 jam pada suhu 100°C, dan tahan terhadap alkohol 96% dan etanol 96% selama 4 jam pada suhu 37°C. Namun,

antigen O tidak tahan terhadap formaldehida. IgM adalah antibodi yang diproduksi untuk melawan antigen ini.

(2) **Antigen H (flagella)** yang berada di flagel dan fimbria (pili) bakteri.

Flagel terdiri dari tiga komponen: badan basal, yang merupakan struktur protein yang tahan terhadap formaldehida tetapi tidak terhadap panas atau alkohol pada suhu 60°C, dan dinding sel bakteri. Pemeriksaan asam nukleat bakteri *S. typhi* melibatkan penggunaan flagelin ini, yang memiliki berat molekul 51–57 kDa. Salmonella. Fase I (spesifik) dan fase II (non-spesifik) adalah dua tahap di mana antigen H dipisahkan. Karena antigen H bersifat imunogenik, IgG dan antibodi diproduksi.

(3) **Antigen Vi (permukaan)** yang berada dalam kapsul dari bakteri dan berfungsi sebagai pelindung dari fagositosis. Antigen ini terdiri dari polimer polisakarida asam dan bersifat termolabil atau mudah rusak karena panas pada 60°C selama satu jam. Keberadaan antigen Vi menunjukkan bahwa bakteri tersebut bersifat virulen. Selain itu, antigen Vi berperan dalam menentukan kepekaan bakteri terhadap bakteriofag. Di laboratorium, antigen Vi digunakan untuk diagnosis cepat infeksi *S. typhi* dan mendeteksi pasien yang menjadi pembawa bakteri ini.

C. Pemeriksaan Demam Tifoid

Sejumlah prosedur laboratorium, seperti tes darah tepi, pengujian serologis, kultur isolasi bakteri, dan tes molekuler seperti PCR, dapat

digunakan untuk mendiagnosis demam tifoid. Tujuan analisis serologis adalah untuk menemukan antibodi spesifik terhadap antigen *Salmonella typhi* atau antigen itu sendiri. Jenis tes serologis yang umum meliputi *enzyme immunoassay* (EIA), *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), pemeriksaan dipstick, uji IgM anti-S. typhi (TUBEX), dan uji Widal. Di antara berbagai tes serologis tersebut, uji Widal adalah yang paling sering digunakan. Uji ini mendeteksi antibodi aglutinasi pada antigen O dan H dari *Salmonella typhi*. Diagnosis demam tifoid dapat dilakukan jika terjadi peningkatan titer antibodi dalam dua sampel serum yang diambil dengan jarak waktu 10-14 hari (Murzalina, 2019).

Pemeriksaan darah tepi pada pasien pengidap demam tifoid dapat menunjukkan berbagai gambaran, termasuk anemia. Selain itu, jumlah sel darah putih dapat normal, menurun, atau meningkat, bahkan tanpa infeksi sekunder. Trombositopenia juga bisa ditemukan pada beberapa kasus. Hasil hitung leukosit pasien demam tifoid umumnya normal atau menunjukkan pergeseran ke kiri, yang berarti terjadi peningkatan jumlah sel darah putih muda. Pada kasus demam tifoid tahap lanjut, dapat ditemukan peningkatan jumlah eosinofil dan limfosit. Meskipun demikian, laju endap darah (LED) tidak memiliki nilai diagnostik sensitivitas maupun spesifisitas untuk lebih lanjut mendiagnosis demam tifoid. Leukopenia dan limfositosis juga dapat menjadi salah satu tanda demam tifoid (Kasim, 2020)

Tes Tubex adalah metode cepat dan sederhana untuk menentukan apakah darah pasien memiliki antibodi IgM terhadap antigen LPS 0-9 bakteri *Salmonella typhi*. Aglutinasi kompetitif semi-kuantitatif adalah

teknik yang digunakan dalam tes ini. Antibodi IgM spesifik terhadap antigen O9 yang terdapat dalam *lipopolisakarida* (LPS) bakteri *Salmonella typhi* dideteksi oleh uji TUBEX TF menggunakan teknik *Inhibition Magnetic Binding Immunoassay* (IMBI). Karena antigen O9 ini bersifat imunodominan, maka antigen ini dapat dengan cepat dan mandiri menimbulkan respons imun tanpa bantuan sel T. Karena karakteristiknya yang khusus, deteksi antibodi anti-O9 dapat dilakukan lebih awal, yaitu pada hari kedua untuk infeksi berulang atau hari kelima setelah infeksi pertama (Ilham dkk, 2017).

Uji IgM dipstik adalah metode pemeriksaan cepat untuk mendeteksi keberadaan antibodi IgM spesifik terhadap bakteri *Salmonella typhi*. Antigen lipopolisakarida (LPS) *Salmonella typhi* dan antibodi IgM berfungsi sebagai kontrol pada strip yang digunakan dalam uji ini. Sebagai detektor dalam proses kerja, digunakan membran nitroselulosa yang dilapisi antigen *Salmonella typhi*. Setelah itu, strip ini dipaparkan dengan reagen yang mengandung antibodi anti-IgM berlabel pewarna. Setelah direndam dalam campuran reagen dan serum pasien selama 3 jam, strip dicuci dan dikeringkan. Hasil tes dinilai secara semi-kuantitatif dengan membandingkan garis uji pada strip dengan strip referensi. Antibodi ini biasanya akan muncul pada minggu pertama demam. Kemudahan uji IgM terdiri dari komponen uji yang stabil, tidak memerlukan peralatan khusus, dan dapat dilakukan di lokasi tanpa fasilitas laboratorium yang lengkap (Kasim, 2020).

Pemeriksaan PCR dengan primer H1-d adalah metode yang cepat dan menjanjikan untuk mendeteksi keberadaan bakteri *Salmonella typhi*. Metode ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dibandingkan metode diagnostik lainnya seperti biakan kuman, uji Widal, dan tes Tubex. Namun, penggunaan PCR juga memiliki beberapa kendala, termasuk risiko kontaminasi yang menyebabkan hasil positif palsu, adanya bahan dalam sampel yang dapat mencegah proses PCR (misalnya, bilirubin dan garam empedu dalam tinja, hemoglobin dan heparin dalam darah), biaya yang relatif mahal, dan metode yang rumit. Karena deteksi langsung DNA bakteri dari sampel klinis masih bukan pilihan terbaik, PCR sekarang hanya digunakan di laboratorium penelitian (Setiana & Kautsar, 2016).

D. Uji Widal

Uji Widal merupakan metode diagnostik yang memanfaatkan reaksi aglutinasi antar antigen dan antibodi untuk membantu mendiagnosis demam tifoid. Ada tiga metode utama untuk melakukan Uji Widal, yaitu Cara Klasik (Cara Lempeng (SAT) dan Cara Tabung (TAT)), Cara Stokes, dan Uji Widal dengan U. Satu set tabung yang berisi serum pasien, larutan garam fisiologis, dan suspensi antigen digunakan dalam Metode Tabung (TAT). Selain itu, tabung kontrol negatif (K-) berisi larutan garam fisiologis dan suspensi antigen, dan tabung kontrol positif (K +) berisi serum pasien, larutan garam fisiologis, dan suspensi antigen (Sudibya, 2022).

Uji Widal mengukur respons antara antibodi (aglutinin) dan antigen somatik (O) dan flagela (H) dari bakteri *Salmonella* dalam sampel serum

pasien yang diencerkan. Reaksi ini akan menghasilkan aglutinasi atau penggumpalan. Tujuannya adalah untuk mengidentifikasi titer antibodi pada *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi*, yaitu aglutinin H (ditemukan pada flagela bakteri) dan aglutinin O (ditemukan pada tubuh bakteri). Pada akhir minggu pertama demam, antibodi (aglutinin) terhadap bakteri *Salmonella typhi*, yang menyebabkan tifus, mulai terbentuk, dan mencapai puncaknya pada minggu keempat. Uji Widal adalah tes yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan antibodi ini. Prinsip uji ini merupakan reaksi penggumpalan (aglutinasi) antara antibodi yang ada dalam darah pasien dengan antigen dari bakteri *Salmonella typhi* yang telah dibunuh dan kemudian diproses di laboratorium. Tiga bentuk aglutinin yang berbeda—O (dari tubuh bakteri), H (dari flagela bakteri), dan Vi (dari kapsul bakteri)—menjadi fokus uji Widal, yang mencarinya dalam serum individu yang mungkin menderita demam tifoid. Semakin tinggi konsentrasi aglutinin O dan H dalam serum, semakin besar kemungkinan pasien terinfeksi bakteri *Salmonella Typhi* dan menderita demam tifoid.

Pada pasien demam tifoid, produksi aglutinin dimulai pada akhir minggu pertama sejak demam. Kadar aglutinin ini terus meningkat secara hingga mencapai puncaknya di minggu keempat. Tingginya kadar aglutinin ini dapat bertahan selama beberapa minggu setelahnya. Aglutinin O muncul lebih dulu, diikuti oleh aglutinin H. Aglutinin O dapat dideteksi pada pasien yang sedang dalam pemulihan hingga 4-6 bulan, tetapi aglutinin H bertahan selama sekitar 9-12 bulan. Dengan demikian, tidak mungkin menggunakan uji Widal untuk memastikan bahwa pasien telah sembuh dari demam tifoid

karena aglutinin tetap hadir dalam tubuh setelah pemulihan. Uji Widal dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, lain yaitu penggunaan antibiotik dini, gangguan pembentukan antibodi atau penggunaan kortikosteroid, waktu pengambilan darah, hasil daerah endemik dan non-endemik, riwayat vaksinasi tifoid, reaksi anamnestik, dan aspek teknis pengujian, termasuk variasi laboratorium, aglutinasi silang, dan galur *Salmonella* yang digunakan untuk membuat suspensi antigen (Murzalina, 2019).