

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Tifoid

2.1.1 Definisi Demam Tifoid

Demam tifoid juga dikenal sebagai demam enterik, adalah penyakit infeksi akut yang biasanya menyerang sistem pencernaan. Ini biasanya berlangsung kurang dari seminggu dan menyebabkan demam, masalah pencernaan, dan sakit kepala. Infeksi gastrointestinal akut yang disebut demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* A, B, dan C. Kotoran dan rute oral memasuki tubuh manusia melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi, hal ini merupakan cara penularan utama demam tifoid (Aminuddin & Putri, 2022).

Bakteri memasuki kelenjar getah bening mesenterika setelah memasuki mukosa epitel usus, tempat mereka berkembang biak di lamina propria. Bakteri kemudian masuk ke organ, terutama hati dan sumsum tulang, lalu melepaskan bakteri endotoksin ke dalam sirkulasi darah, mengakibatkan bakteremia kedua. Kondisinya diikuti oleh bakteremia asimtomatik pertama. Bakteri yang ada di hati akan masuk kembali ke usus kecil, mengakibatkan infeksi yang sama dan keluarnya beberapa bakteri bersama feses. Penyakit ini menyebar sepanjang tahun dan tidak bergantung pada cuaca, namun negara berkembang di daerah tropis lebih mungkin tertular karena tidak memiliki air bersih, lingkungan yang bersih, atau kebersihan diri yang baik meliputi penyediaan sarana cuci tangan, pembangunan dan penggunaan jamban, pengolahan air bersih, pendistribusian air dan pengendalian limbah, perebusan air untuk keperluan minum, dan pengawasan penyedia makanan (Ananda *et al.*, 2022).

2.1.2 Epidemiologi Demam Tifoid

Bakteri *S. typhi* merupakan penyebab penyakit menular demam tifoid. *S. typhi* secara alami terdapat pada manusia sebagai hospes dan reservoir. Keberadaannya berkaitan dengan seberapa baik orang menjaga diri, seberapa bersih lingkungan, dan bagaimana orang yang menderita tifus dapat menyebarkan bakteri. Makanan dan minuman yang tidak higienis berpotensi sebagai sumber penularan bakteri *S. typhi* dan dapat mengakibatkan penularan. Fase perkecambahan demam tifoid berlangsung antara 10 dan 14 hari. Tanda dan gejala klinis demam tifoid berkisar atipikal, dari ringan hingga berat dengan komplikasi berbahaya. Demam, sakit kepala, kurang nafsu makan, lemas, diare, atau sembelit adalah efek samping yang mungkin terjadi. Sakit kepala dan ketidaknyamanan juga dapat terjadi pada beberapa individu. Secara umum, penyakit ini sulit didiagnosis karena gejalanya yang beragam (Arfani *et al.*, 2022).

2.1.3 Patogenesis Demam Tifoid

Salmonella typhi dan *S. paratyphi* memasuki tubuh manusia melalui makanan yang terkontaminasi. Asam di perut membunuh beberapa bakteri, sementara yang lain masuk ke usus kecil dan tumbuh. Bakteri akan menembus sel epitel, terutama sel M kemudian ke genital pria ketika respon imun humoral IgA mukosa usus buruk. Bakteri propria yang berkembang biak difagositosis oleh sel fagosit, terutama makrofag, di atas laminasi. Kemudian perjalanan ke kelenjar getah bening mesenterika dan plak Peyer ileum distal. Selain itu, bakteri yang terkandung dalam makrofag ini menyebar ke seluruh tubuh ke organ retikuloendotel tubuh, terutama hati dan limpa, melalui tabung toraks, menghasilkan bakteremia asimtomatik pertama (Levani & Prasty, 2020).

Bakteri memasuki sel fagosit mononuklear dengan mengalikan di *Peyer's Patches*, yaitu jaringan limfoid di ileum terminal. Setelah itu, bakteri memasuki aliran darah sistemik melalui saluran toraks usus dan kelenjar limfoid. Bakteremia primer tetap kecil setelah 24 sampai 72 jam,

sehingga tidak ada gejala klinis. Setelah bakteri berkembang biak di hati, limpa, kelenjar getah bening mesenterium, dan kelenjar limfoid usus dari sistem retikuloendotial (RES), bakteremia primer berakhir. Setelah masa inkubasi 10 sampai 14 hari di organ ini, bakteri di organ RES cepat berkembang dan masuk kembali ke sirkulasi darah, sehingga terjadi bakteremia sekunder dan gejala klinis demam tifoid (Ramdhan *et al.*, 2022).

Kenaikan titer antibodi terhadap antigen *S. typhi* menunjukkan pentingnya ketelitian dalam mendiagnosis kondisi tersebut. Menyembuhkan penyakit adalah apa yang dilakukan oleh imunitas seluler. Produksi imunoglobulin (Ig) dipercepat ketika sel respons humoral dari limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma selama infeksi primer. Antibodi O (IgM), yang muncul pada hari ketiga atau keempat demam pada infeksi akut pertama, diikuti oleh antibodi flagela pada infeksi kronis (Hidayat & Rahman, 2019).

Bakteri akan memasuki lamina propia begitu mereka telah menembus sel epitel, terutama sel M, jika respon imunitas humoral mukosa (IgA) mukosa usus buruk. Bakteri tumbuh dan difagosit oleh sel fagosit, terutama makrofag. Makrofag memungkinkan bakteri untuk bertahan hidup dan berkembang biak, memungkinkan mereka menyebar ke kelenjar getah bening. Bakteri yang masih ada dalam makrofag ini kemudian menyebar ke seluruh organ retikuloendotel tubuh, terutama hati dan limpa, menyebabkan bakteremia asimtomatik awal. Bakteri di organ ini meninggalkan sel fagosit, berkembang biak di luar sel, dan masuk ke sirkulasi darah, mengakibatkan bakteremia kedua dan gejala penyakit infeksi sistemik (Levani & Prastya, 2020).

2.1.4 Cara Penularan Demam Tifoid

Salmonella typhi biasanya bersentuhan dengan makanan dan minuman yang terkontaminasi melalui mulut. *S. typhi* tertelan saat mencapai usus kecil, di mana ia memasuki sistem limfatik dan kemudian aliran darah. Bakteri kemudian diangkut ke berbagai organ, termasuk usus, oleh darah. Beberapa bakteri yang masuk ke saluran pencernaan

manusia dibunuh oleh asam lambung, sementara yang lain masuk ke usus kecil. Bakteri masuk ke kelenjar getah bening, masuk ke pembuluh darah, dan menyebar ke seluruh tubuh (terutama hati, kandung empedu, dan organ lainnya) setelah berhasil melewati usus halus. Organisme ini menyebar ke seluruh jaringan limfoid sebelum dibuang melalui feses. Keasaman lambung, flora usus normal, dan resistensi usus merupakan faktor yang berkontribusi terhadap resistensi host terhadap infeksi *S. typhi*. Asam lambung lambung (HCl) mencegah masuknya *S. typhi* dan bakteri usus lainnya. Jika *S. typhi* masuk bersama cairan, terjadi pengenceran HCl, yang menurunkan daya hambat mikroorganisme penyebab penyakit. Saat perut kosong, penghambatan HCl menurun, memungkinkan *S. typhi* masuk ke usus pasien. Setelah itu, *S. typhi* memasuki folikel limfe yang terletak di lapisan mukosa atau submukosa usus dan dengan cepat bereproduksi untuk menghasilkan *S. typhi* tambahan. Akhirnya *S. typhi* memasuki limfatik dan mencapai aliran darah. Akibatnya, pasien menderita bakteremia (Khairunnisa *et al.*, 2022).

Bakteri dapat mencapai empedu yang larut dengan melewati kapiler di dinding kandung empedu atau secara tidak langsung melalui kapiler di hati dan saluran empedu. Tahap kedua invasi, yang lebih luas dari yang pertama, dilakukan melalui empedu menular ke dalam usus. Lesi besar pada jaringan limfatik usus kecil disebabkan oleh invasi tahap kedua ini, yang mengakibatkan gejala klinis (Fadhil *et al.*, 2021).

2.1.5 Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya Demam Tifoid

Menurut Zelphina & Noor (2020) sejumlah faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan tifoid diantaranya: praktik cuci tangan segera setelah makan, praktik cuci tangan segera setelah semburan udara, kondisi tubuh sampah, praktik makanan, kebiasaan makan di rumah atas, tingkat tanggapan, dan tingkat pendapatan keluarga. Faktor terpenting dalam demam tifoid adalah faktor lingkungan dan makanan

Menurut Ulfa dan Handayani (2018), faktor risiko diantaranya: kebiasaan mencuci tangan sebelum makan dan setelah buang air besar,

kondisi kuku jari tangan yang kotor, sering jajan saat di rumah, membeli jajan di pedagang kaki lima, kemasan jajan yang terbuka.

2.1.6 Pemeriksaan Uji Widal

Saat ini, demam tifoid didiagnosis secara klinis dan melalui pemeriksaan laboratorium. Namun, diagnosis klinis seringkali salah karena tidak adanya gejala klinis yang spesifik atau adanya gejala yang sama pada beberapa penyakit lain. Saat mendiagnosis penyakit ini, tes laboratorium sangat berguna (Frewin & Ludong, 2020).

Uji tabung merupakan metode pemeriksaan semi kuantitatif, sedangkan uji kaca widal merupakan metode pemeriksaan kualitatif berdasarkan jumlah aglutinasi. Namun karena jumlah aglutinasi pada pasien demam tifoid dengan titer 1/80 sangat kecil, mungkin sulit untuk mendeteksinya dengan menggunakan metode kualitatif. Sebaliknya, metode tabung menggunakan seri pengenceran, membuat deteksi titer terendah sekalipun menjadi lebih presisi (Fajri & Kristianty, 2022).

Uji serologis, seperti uji Widal dan uji anti-Salmonella IgM (Tubex-TF®), sering digunakan untuk diagnosis di laboratorium. Tes widal masih sering dianjurkan sebagai pemeriksaan penunjang diagnosis demam tifoid. Prinsip pemeriksaan widal relatif sederhana, sehingga dapat dilakukan di berbagai fasilitas kesehatan. Selain itu widal memiliki kemampuan untuk mengidentifikasi infeksi Salmonella selain typhi. Kelemahan tes widal, yaitu sensitivitas dan spesifisitasnya yang rendah serta kesulitannya dalam menginterpretasikan hasil perlu adanya pembatasan penerapan dalam pengobatan pasien demam tifoid (Irawati, 2019).

Uji ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) merupakan pemeriksaan serologis untuk mendiagnosa adanya IgM dan IgG anti *S. typhi lipopolysaccharide antibody* kadar menjadi tinggi pada penderita emam tifoid. Interpretasi hasil dari pemeriksaan ini bersifat kuantitatif yaitu membandingkan hasil pemeriksaan indeks antibody dengan indeks antibody standar yang ada pada kit ELISA. (Jayadi 2015)

2.1.7 Serum Darah

Setelah darah menggumpal, bagian darah yang tersisa dikenal sebagai serum. Adanya penipisan faktor V, VIII, dan protrombin, pembekuan mengubah semua fibrinogen menjadi fibrin. Tingkat protein lain dan faktor pembekuan yang tidak terkait dengan hemostasis yang ada dalam plasma dan serum tetap sama. Tidak ada protrombin, fibrinogen, faktor V, VIII, atau XIII dalam serum normal. Faktor VII, IX, X, XI, dan XII adalah satu-satunya. Serum mungkin mengandung protrombin yang belum diubah, produk pemecahan fibrinogen, atau sisa fibrinogen jika proses pembekuan tidak normal (Hidayati, 2020).

Penelitian Maryani *et al* (2018) menyatakan serum adalah bagian cair dari darah yang telah dibiarkan menggumpal kemudian di sentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit, cairan bening di bagian atas tabung yang dinamakan serum. Serum bebas dari protein pembekuan. Serum adalah sampel yang lebih bersih yang bebas dari sel dan trombosit karena sel dan trombosit terperangkap dalam kerja fibrin dari bekuan darah. Pemeriksaan widal yang baik harus menggunakan serum. Hal ini karena pemeriksaan widal sangat peka terhadap kondisi spesimen, reagensia, dan teknik pembacaan.

Menurut Rizkiawati *et al.*, (2016) faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan serum yaitu:

1. Penundaan pemeriksaan dalam waktu yang lama pada suhu yang tidak sesuai dapat membuat serum rusak
2. Serum disimpan pada suhu 18-30 °C jika dilakukan penundaan pemeriksaan selama 3 jam.
3. Serum disimpan pada suhu 4°C jika dilakukan penundaan pemeriksaan selama 1 minggu.

Hasil penelitian Maryani (2018) menyatakan bahwa terdapat perbedaan penggunaan serum dan plasma sirat pada hasil pemeriksaan widal metode kuantitatif antigen O serum dan plasma dengan hasil rendah (43,8%), 12 sedang (37,5%) dan tinggi (18,8%) dengan total sebanyak 32 sampel sedangkan pada antigen H serum dan plasma dengan hasil rendah

(62,5%), 10 sedang (31,3%) dan 2 tinggi (6,3%) dengan total 32 sampel. Reaksi widal positif berarti serum orang tersebut memiliki antibody terhadap *S. typhi* maupun *S. paratyphi*. Reaksi widal negatif artinya tidak memiliki antibody terhadap *S. typhi* maupun *S. paratyphi*.

Pemeriksaan widal merupakan pemeriksaan aglutinasi yang menggunakan suspensi bakteri *S. typhi* dan *S. paratyphi* sebagai antigen untuk mendeteksi adanya antibody terhadap kedua bakteri tersebut dalam serum penderita demam tifoid yaitu aglutinin O, H, AH, BH. Semakin tinggi titer aglutinin maka kemungkinan infeksi bakteri *Salmonella* sp. makin tinggi (Irianto, 2014).

2.1.8 Plasma Darah

Sejumlah volume sekitar 5% berat badan, plasma darah merupakan komponen darah yang termasuk dalam unit cairan ekstra seluler. Fibrinogen, molekul yang sangat besar dengan berat molekul 340.00 dalton yang berubah menjadi fibrin saat pembekuan darah, terdapat dalam plasma, yang terdiri dari 91% cairan dan 9% padat (organik dan anorganik) (Rizkiawati *et al.*, 2020)

Rizkiawati *et al* (2016) Plasma adalah bagian cair darah yang diberi Antikoagulan (anti pembekuan darah). Jika darah ditambah Antikoagulan, maka tidak akan terjadi pembekuan dan darah tetap cair. Darah yang ditambah Antikoagulan tersebut setelah didiamkan beberapa menit atau setelah dicentrifuge pada kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. akan terpisah menjadi tiga bagian, yaitu :

- 1) Plasma, yang berada di lapisan atas, berupa cairan berwarna kuning
- 2) Buffy coat, yang berada di lapisan tengah yang tipis, merupakan lapisan
- 3) sel leukosit dan trombosit, dan eritrosit, yang berada di lapisan bawah.

Fakto-faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan sampel plasma EDTA menurut Rizkiawati (2016) :

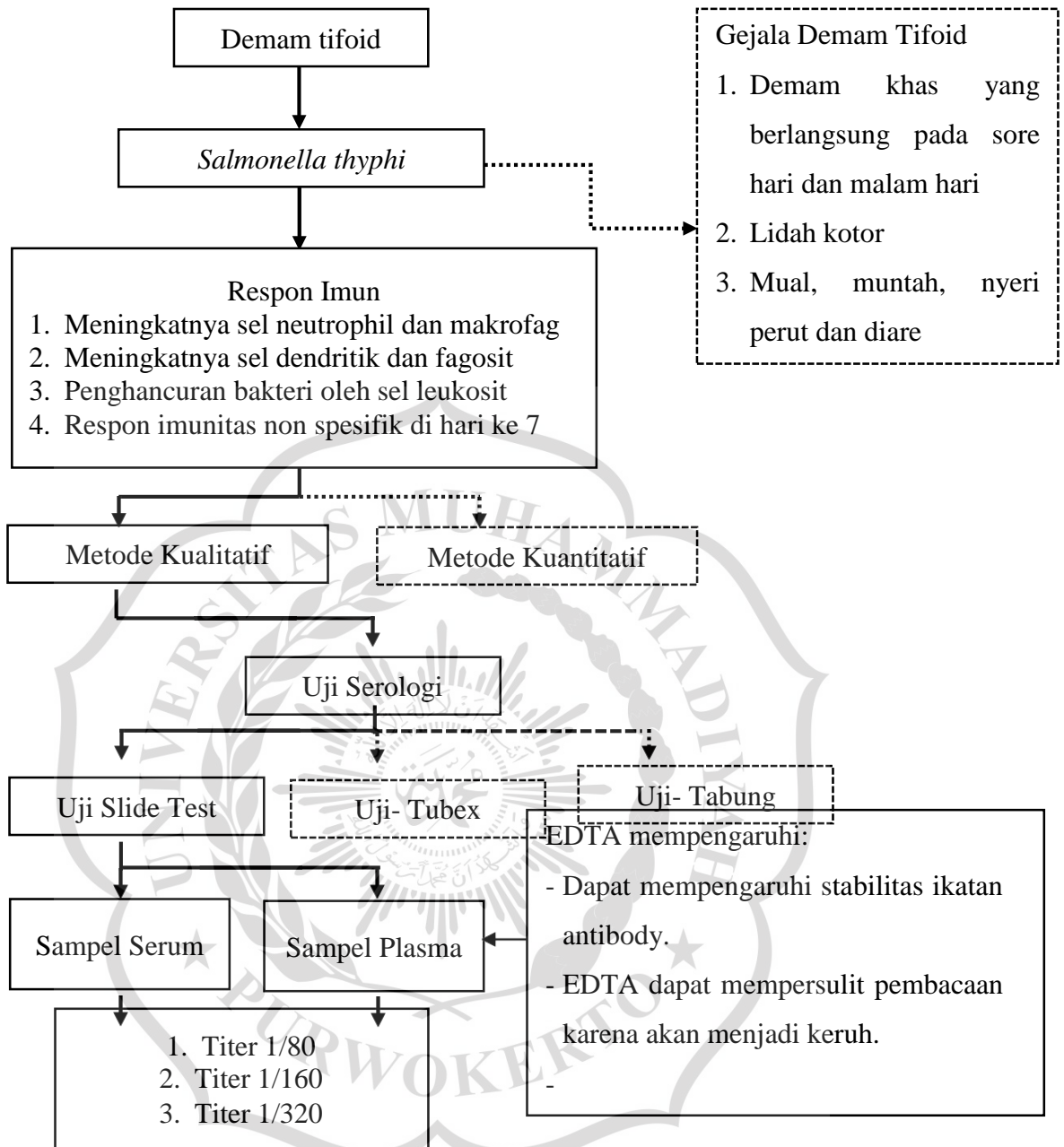
- a. Penggunaan plasma EDTA akan mempengaruhi hasil jika penundaan waktu yang sangat lama.
- b. Perbandingan darah dengan antikoagulan tidak sesuai.
- c. Aturan perbandingan darah dengan EDTA yaitu 1ml darah : 0,01 ml EDTA.

EDTA Antikoagulan adalah zat untuk mencegah pembekuan darah dengan cara mengikat atau mengendapkan kalsium, atau dengan cara menghambat pembentukan trombin yang diperlukan untuk mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin dalam proses pembekuan. EDTA umumnya tersedia dalam bentuk garam sodium (natrium) atau potassium (kalium), yang berguna untuk mencegah koagulasi dengan cara mengikat kalsium (Ca^{2+}) dalam darah. EDTA yang dipakai dalam praktek laboratorium ada tiga macam yaitu dinatrium (Na_2EDTA), dipotassium (K_2EDTA) dan tripotassium (K_3EDTA) (Riswanto, 2013).

Hasil penelitian Maryani *et al.*, (2018) menyatakan bahwa terdapat perbedaan penggunaan serum dan plasma sirat pada hasil pemeriksaan widal metode kuantitatif antigen O serum dan plasma dengan hasil rendah (43,8%), 12 sedang (37,5%) dan tinggi (18,8%) dengan total sebanyak 32 sampel sedangkan pada antigen H serum dan plasma dengan hasil rendah (62,5%), 10 sedang (31,3%) dan 2 tinggi (6,3%) dengan total 32 sampel. Plasma adalah bagian cair darah yang diberi antikoagulan kemudian di sentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 5 menit.

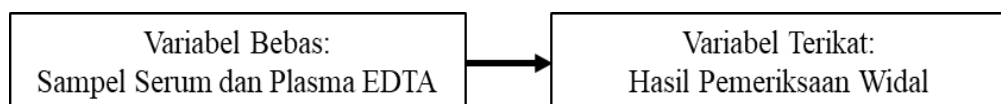
Rizkiawati *et al.*, (2016) menjelaskan bahwa darah yang di tambahkan antikoagulan setelah didiamkan beberapa menit atau setelah disentrifus pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit akan terpisah menjadi tiga bagian, yaitu lapisan yang pertama plasma, yang berada di lapisan atas, berupa cairan berwarna kuning, lapisan yang kedua *Buffy coat* berada di lapisan tengah yang tipis, merupakan sel leukosit dan trombosit, dan lapisan yang ketiga merupakan eritrosit, yang berada pada bagian bawah.

2.3 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

2.5 Hipotesis

1. Sampel serum metode slide pada hasil pemeriksaan widal di Desa Pesanggrahan Kecamatan Kesugihan Kabupaten Cilacap mayoritas diperoleh kadar titer $\geq 1/160$, baik pada antigen O maupun H.
2. Sampel plasma EDTA metode slide pada hasil pemeriksaan widal di Desa Pesanggrahan Kecamatan Kesugihan Kabupaten Cilacap mayoritas diperoleh kadar titer $< 1/160$, baik pada antigen O maupun H.
3. Terdapat perbedaan hasil pemeriksaan widal menggunakan sampel serum dan plasma EDTA metode slide pada responden di Desa Peanggrahan Kecamatan Kesugihan Kabupaten Cilacap.

