

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Pengertian Demam Tifoid

Penyakit demam tifoid (*Typhus abdominalis*) merupakan penyakit infeksi yang menyerang sistem gastrointestinal terutama usus halus yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi*. Penularan demam tifoid ditransmisikan melalui mekanisme *foodborne disease* akibat konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh bakteri tersebut. Gejala yang khas terjadi pada infeksi demam tifoid adalah infeksi sistemik seperti demam berkepanjangan, adanya gangguan sistem pencernaan, penurunan kesadaran hingga dapat meningkat menjadi komplikasi yang lebih serius seperti *sepsis* (Wahyudi dkk, 2019).

Patogenesis dimulai ketika makanan atau minuman yang terkontaminasi bakteri *Salmonella typhi* tertelan dan mencapai ke dalam perut dilanjutkan invasi ke kelenjar getah bening usus halus dan masuk ke intravaskuler. Bakteri *Salmonella typhi* penyebab demam tifoid mulai berkembang biak dalam rentang waktu 24 hingga 72 jam setelah memasuki tubuh, meskipun gejala khas demam tifoid belum terobservasi. Bakteri tersebut dapat menginvasi dan memengaruhi organ-organ vital seperti hepar, kantung empedu, limpa, sumsum tulang, dan ginjal. Masa inkubasi untuk infeksi demam tifoid biasanya berlangsung selama 7 hingga 14 hari.

Infeksi ini erat kaitannya dengan kebersihan lingkungan, keamanan pangan, serta perilaku masyarakat. Faktor risiko meliputi kebersihan pribadi yang buruk, terutama tangan yang terkontaminasi oleh mikroorganisme, lingkungan tanpa akses air bersih dan pengelolaan sampah yang kurang baik serta rendahnya pengetahuan masyarakat tentang penularan dan infeksi demam tifoid juga dapat meningkatkan prevalensi penyakit ini (Anung dkk, 2021).

a. Morfologi *Salmonella Sp*

Bakteri gram negatif yang menjadi vektor infeksi demam tifoid ialah *Salmonella typhi* dan *paratyphi*. Jenis penyakit ini masih menjadi endemis diberbagai negara berkembang, terutama Indonesia. Bakteri *Salmonella typhi* dan *paratyphi* adalah bakteri berbentuk basil, gram negatif, motil, memiliki kapsul

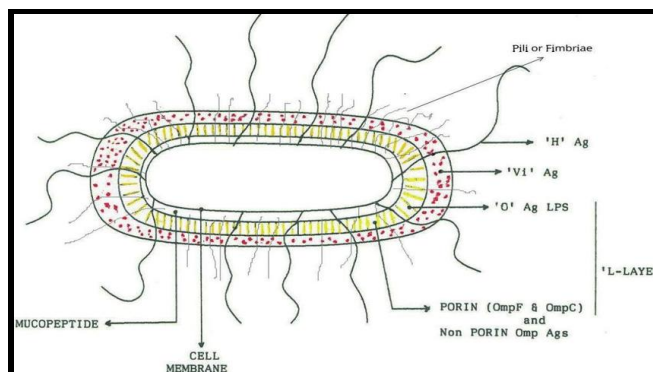
tidak menghasilkan spora, memiliki fimbria, dan mampu bertahan di lingkungan aerob dan anaerob fakultatif. Ukurannya berkisar 2-4 x 0,6 μm . Suhu optimal pertumbuhan adalah 37°C dengan pH 6-8.

Urutan taksonomi dari bakteri *Salmonella typhi* adalah sebagai berikut :

Kingdom : Bacteria
 Filum : Proteobacteria
 Kelas : Gammaproteobacteria
 Ordo : Enterobacteriales
 Famili : Enterobacteriaceae
 Genus : *Salmonella*
 Spesies : *Salmonella typhi* (Imara, 2020).

b. Etiologi

Patogen penyebab infeksi demam tifoid adalah bakteri *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* yang berasal dari genus *Salmonella*. Karakteristik morfologi bakteri *Salmonella typhi* meliputi struktur tubuh batang (basil), gram negatif, tidak memiliki spora, motilitas positif, memiliki kapsul, dan mempunyai flagela sebagai alat gerak. Bakteri ini dapat bertahan hidup di alam bebas seperti pada air, es, sampah dan partikel debu hingga beberapa pekan. Bakteri ini mati melalui intervensi secara pemanasan hingga suhu 60°C selama 15 menit, seperti proses pasteurisasi, pendidihan serta khlorinisasi.



Sumber : Al-Khafaji, 2021

Gambar 2. 1 Struktur antigen bakteri *Salmonella typhi*

Bakteri *Salmonella typhi* penyebab demam tifoid ini terbagi menjadi beberapa antigen berdasarkan letaknya, yaitu: antigen O (somatik), antigen H (flagela), antigen Vi (*surface*) dan Outer Membrane Protein (OMP).

- 1) Antigen O (somatik) : Ditemukan di lapisan terluar, terdiri dari lipopolisakarida yang berperan sebagai endotoksin, dan tetap stabil pada suhu 100°C selama 2–5 jam, serta tahan terhadap alkohol dan asam encer.
- 2) Antigen H (flagela) : Ditemukan pada alat gerak bakteri yaitu pada bagian flagela, fimbriae, atau fili yang terdiri dari protein, dan akan tetap stabil pada suhu 60°C serta pada paparan alkohol ataupun asam.
- 3) Antigen Vi (*surface*) : Ditemukan di lapisan paling luar tubuh bakteri yaitu kapsul, terdiri dari glikolipid yang akan rusak apabila terkena panas suhu 60°C selama 1 jam serta pada paparan fenol dan asam.
- 4) Antigen Outer Membrane Protein (OMP) : Ditemukan di antara membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang dibatasi oleh sel (Kasim, 2020).

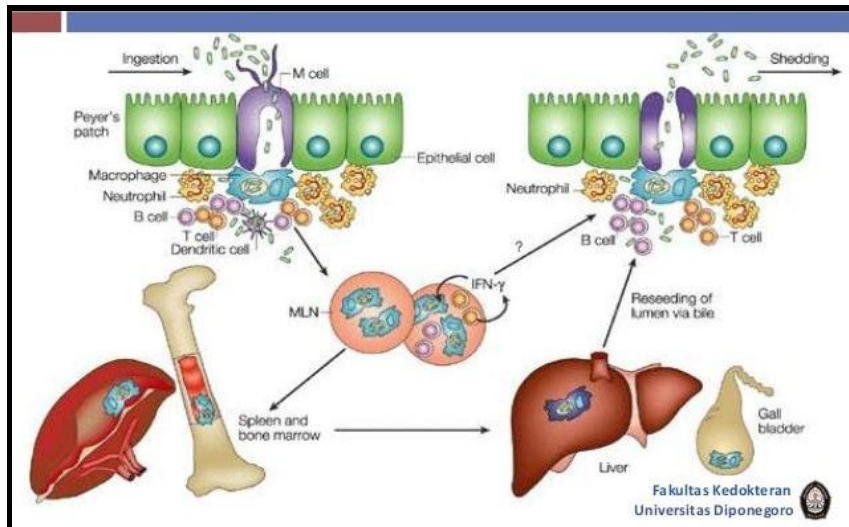
c. Epidemiologi

WHO (2024) menyatakan kasus infeksi demam tifoid masih menjadi tantangan kesehatan masyarakat diberbagai wilayah di Asia Tenggara, Mediterania Timur, Afrika, dan Pasifik Barat. Perkiraan pada tahun 2019 terdapat sekitar 9 juta kasus demam tifoid setiap tahun yang mengakibatkan kematian sekitar 110.000 kasus per tahun. Meningkatnya resistensi antibiotik dalam pengobatan mengakibatkan penyakit demam tifoid semakin mudah menular ke masyarakat terutama yang tidak memiliki akses terhadap sumber daya air yang aman dan kesehatan lingkungan yang kurang memadai.

Salmonellosis adalah jenis penyakit endemis yang dapat menyerang semua kalangan, khususnya di negara yang memiliki iklim tropis. Berdasarkan CDC (2024) kebanyakan orang Amerika terinfeksi penyakit demam tifoid setelah melakukan perjalanan internasional yaitu sekitar 5.700 penyakit dan 620 rawat inap di Amerika Serikat setiap tahunnya.

Penyakit demam tifoid merupakan penyakit endemis yang menimbulkan risiko signifikan bagi kesehatan masyarakat yang ada di negara Indonesia, sebagian besar karena meningkatnya penularan infeksi diantara *carrier* dan resistensi antibiotik yang mempersulit upaya pencegahan. WHO (2018) menyatakan kasus demam tifoid yang terjadi di Indonesia mencapai 81% per 100.000. Masyarakat dengan standar hidup yang rendah dan kebersihan yang buruk berpotensi akan memperburuk kasus kejadian demam tifoid.

d. Patofisiologi



Sumber : Garishah, 2016

Gambar 2. 2 Patogenesis bakteri *Salmonella typhi* ke dalam tubuh

Infeksi demam tifoid dapat terjadi melalui air atau makanan yang tercemar oleh bakteri *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* yang kemudian melakukan penetrasi dalam tubuh manusia. Bakteri *Salmonella typhi* yang telah masuk ke dalam tubuh sebagian akan dinetralkan oleh asam lambung sementara bakteri yang tersisa menuju usus halus dan berkembang biak. Bakteri ini menunjukkan kecenderungan untuk menargetkan sel epitel terutama sel M, kemudian menyusup ke lamina propria apabila saat itu respons imun humoral mukosa IgA usus terganggu. Bakteri yang hidup dan berkembang biak di lamina propria akan mengalami fagositosis terutama oleh sel makrofag. Bakteri yang bertahan akan bereplikasi dalam makrofag selanjutnya diangkut ke plaque peyeri ileum distal dan kemudian mencapai kelenjar getah bening mesenterika. Melalui duktus torasikus, bakteri yang terkandung dalam makrofag akan masuk ke dalam intravaskuler sehingga mengakibatkan bakteremia, dan tersebar ke seluruh sistem retikuloendotelial tubuh terutama pada organ hati dan limpa. Bakteri yang berada di organ hati dan limpa akan melepaskan diri dari sel-sel fagositik dan melakukan proliferasi di luar ruang sinusoidal selanjutnya menuju dan mencapai ke intravaskuler sehingga menyebabkan bakteremia kedua kalinya yang bermanifestasi dengan indikasi klinis infeksi sistemik, meliputi demam, nyeri otot, kelelahan, sakit kepala dan sakit perut (Masriadi, 2017).

e. Manifestasi Klinis

Bakteri *Salmonella enterica* adalah bakteri penyebab infeksi demam tifoid, terutama serotype *Salmonella typhi*. Manifestasi klinis infeksi demam tifoid yang muncul beragam dan tidak khas, namun yang paling sering muncul ialah trias tifoid, yaitu demam yang berlangsung lebih dari 5 hari, gangguan pencernaan yang mungkin disertai atau tidak disertai adanya penurunan kesadaran, serta bradikardia relatif. Durasi penyakit demam tifoid akan berlangsung dalam durasi waktu yang singkat dan jarang melampaui lebih dari dua pekan.

Manifestasi klinis dari penyakit infeksi demam tifoid dapat bervariasi mulai dari gejala ringan hingga komplikasi yang lebih serius seperti demam, nyeri otot, batuk kering, rasa ketidaknyamanan diperut serta *sepsis*. Faktor utama yang berkontribusi pada perjalanan penyakit sebelum dilakukan pengobatan yang tepat, seperti terapi antimikrobal, umur, riwayat klinis, status vaksinasi, tingkat virulensi strain patogen, banyaknya inokulum yang tertelan, dan penggunaan obat-obatan farmakologis tertentu seperti antagonis reseptor H2 atau obat jenis antasida untuk menurunkan asam lambung yang juga memiliki implikasi terhadap perjalanan penyakit infeksi demam tifoid (Anung dkk, 2021).

f. Penularan

Penularan demam tifoid dapat tersebar melalui beberapa rute, disebut sebagai 5F (*Food, Finger, Fomitus, Fly, dan Feses*). Fomitus dan feses dari individu yang terinfeksi demam tifoid berpotensi dalam menyebarkan bakteri *Salmonella typhi* kepada individu lain. Makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh bakteri melalui perantara lalat, kemudian lalat tersebut hinggap dimakanan yang akan dikonsumsi oleh individu sehat. Seseorang yang mengabaikan kebersihan diri, seperti tidak mencuci tangan dan makanan yang memungkinkan terkontaminasi oleh bakteri *Salmonella typhi* dikonsumsi individu sehat dan masuk ke dalam tubuh kemudian individu sehat akan menjadi sakit (Anung dkk, 2021).

Terkena paparan baik secara langsung atau tidak langsung dengan orang yang terpapar penyakit demam tifoid dapat menyebabkan penularan. Penyakit demam tifoid dapat disebarluaskan melalui air yang terkontaminasi oleh bakteri karena kesehatan lingkungan yang kurang memadai dan melalui jalur fekal-oral yang disebabkan karena kebersihan diri yang buruk dan dapat juga melalui

makanan dan minuman yang tercemar oleh kotoran dan urine dari pasien atau *carrier*. Penyebaran demam tifoid disejumlah negara terjadi apabila mengonsumsi kerang-kerangan yang bersumber dari perairan yang tercemar, buah-buahan, sayuran yang dipupuk oleh kotoran manusia, serta produk susu yang tercemar bakteri oleh *carrier* atau pasien demam tifoid (Masriadi, 2017).

g. Pencegahan

Bentuk-bentuk tindakan yang dapat dilakukan dalam upaya mencegah penularan penyakit demam tifoid antara lain :

- 1) Masyarakat diberi sosialisasi untuk meningkatkan kesadaran untuk mencuci tangan sebelum dan setelah buang air besar, sebelum dan setelah memegang makanan dan minuman. Hal ini sangat penting bagi mereka yang pekerjaannya terlibat dalam persiapan makanan dan bagi mereka yang merawat serta mengasuh anak-anak.
- 2) Kotoran manusia harus dibuang pada jamban yang higienis dan tidak dapat diakses oleh lalat serta air yang akan dipasok untuk masyarakat harus diolah dengan pemberian klorin.
- 3) Populasi lalat dapat dikendalikan dengan menghilangkan tempat berkembang biak lalat dengan sistem pengumpulan dan pembuangan sampah yang efisien. Penggunaan insektisida dapat dilakukan untuk pengendalian populasi lalat.
- 4) Standar kebersihan ditegakkan selama proses persiapan penanganan makanan. Makanan harus disimpan pada suhu pendingin yang sesuai serta sangat penting untuk menyajikan makanan dalam wadah yang tertutup agar mencegah terjadinya kontaminasi dengan keadaan sekitar.
- 5) Susu dan produk olahan susu harus melewati proses pasteurisasi, yang bertujuan untuk menghilangkan mikroba yang ada pada susu.
- 6) Penjualan kerang dari sumber yang tidak diketahui kejelasan sumbernya harus dihindari. Hendaknya rebus kerang sebelum dihidangkan.
- 7) Penjelasan terkait kebersihan perorangan harus diberikan kepada penderita demam tifoid, penderita yang sudah sembuh dan *carrier* (Masriadi, 2017).

h. Pemeriksaan Laboratorium

Penunjang diagnosis infeksi demam tifoid dapat dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium seperti, pemeriksaan sediaan apus darah, kultur dan isolasi bakteri serta test biomolekuler yaitu *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Test serologis yang biasanya digunakan untuk penegakkan diagnosis demam tifoid adalah test Widal dan test Tubex TF, metode *Enzyme Immunoassay (ELA)*, metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* dan test dipstick.

1) Pemeriksaan sediaan apus darah

Pemeriksaan sediaan apus darah pada pasien demam tifoid dapat menunjukkan beragam profil hematologi yang berbeda, salah satunya adalah anemia, yang mungkin terjadi dari berbagai sitokin dan mediator yang menyebabkan tekanan pada sumsum tulang sehingga mengakibatkan penghentian tahap pematangan eritrosit dan kerusakan eritrosit secara langsung. Anemia normokromik normositer biasanya terjadi dalam beberapa pekan setelah sakit. Anemia juga bisa terjadi karena kejadian hemoragik pada organ usus. Gambaran lain yang dapat ditemukan adalah trombositopenia, yang menandakan adanya infeksi berat serta terjadinya gangguan koagulasi intravaskuler.

Gambaran jumlah leukosit dapat normal, menurun, atau meningkat. Hitung jumlah leukosit rendah biasanya berkaitan dengan kondisi demam dan keadaan toksisitas dari penyakit, serta menunjukkan variabilitas yang lebar. Keadaan kekurangan leukosit jarang turun hingga $2500/\text{mm}^3$ umumnya terjadi dalam waktu satu hingga dua minggu pasca infeksi. Keadaan kelebihan leukosit paling sering terjadi hingga mencapai $20.000\text{-}25.000/\text{mm}^3$, menunjukkan adanya abses *pyogenik*. Hitung jenis leukosit biasanya normal atau mungkin menunjukkan pergeseran ke kiri (*shift to left*). Eosinofilia dan limfositosis relatif terjadi secara bersamaan, terutama selama stadium lanjut (Sucipta, 2015).

2) Kultur Bakteri

Pemeriksaan *gold standar* untuk memvalidasi diagnosis penyakit demam tifoid adalah kultur bakteri. Bahan pemeriksaan kultur bakteri *Salmonella typhi* meliputi sampel urine, darah, tinja, dan sumsum tulang. Hasil pemeriksaan kultur bakteri memberikan hasil positif 40-60%. Namun prosedur pemeriksaan ini

membutuhkan waktu yang lebih lama sekitar 2-5 hari secara akurat untuk mengidentifikasi jenis bakteri penyebab suatu penyakit.

Bakteri *Salmonella typhi* bersifat aerob dan fakultatif anaerob, menunjukkan pertumbuhan relatif cepat pada media sederhana yang berkisar pH 6-8 serta suhu optimal pertumbuhan pada 37°C. Bakteri *Salmonella typhi* dapat dikultur pada berbagai media padat, termasuk media selektif untuk isolasi primer seperti *Blood Agar Plate* (BAP), media diferensial misalnya *Salmonella Shigella Agar* (SSA), *McConkey* (MC), dan *Xylose Lysine Desoxycholate* (XLD).

Bakteri *Salmonella* yang dikultur pada media *Blood Agar Plate* (BAP) menghasilkan koloni putih halus non-hemolitik. Pertumbuhan koloni pada media *McConkey* (MC) terbentuk koloni berwarna putih halus karena memproduksi laktosa yang tidak terfermentasi. Pada media *Salmonella Shigella Agar* (SSA) menghasilkan koloni halus karena memproduksi laktosa yang tidak terfermentasi dengan warna hitam di bagian tengah yang menunjukkan adanya sisa produksi gas H₂S. Pertumbuhan pada media *Xylose Lysine Desoxycholate* (XLD) menghasilkan koloni berwarna merah transparan dengan bagian tengah berwarna hitam yang menunjukkan adanya sisa produksi gas H₂S (Sucipta 2015).

3) Pemeriksaan Widal

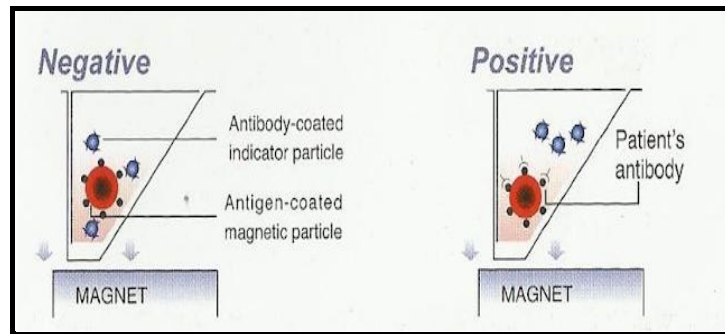
Pemeriksaan widal adalah pemeriksaan secara serologis untuk penegakkan diagnosis penyakit demam tifoid. Prinsip kerja pemeriksaan widal adalah mengevaluasi interaksi antara antibodi aglutinin yang ada di dalam spesimen serum pasien yang telah mengalami berbagai pengenceran serial dengan komponen antigen spesifik meliputi antigen somatik (O) dan antigen flagela (H) yang ditambahkan dalam proporsi yang sama sehingga menghasilkan reaksi aglutinasi yang dapat terobservasi. Uji ini bertujuan untuk mengidentifikasi titer antibodi terhadap *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* yang berikatan dengan antigen O (somatik) dan antigen H (flagela). Pembentukan aglutinin dapat diamati menjelang akhir minggu pertama demam, dan mencapai puncaknya menjelang minggu keempat dan mempertahankan peningkatan aglutinin yang tinggi dalam beberapa minggu diawali peningkatan aglutinin O selanjutnya diikuti peningkatan aglutinin H.

Diagnosis yang menunjukkan infeksi demam tifoid yang kuat pada titer antibodi O $> 1/320$ atau antibodi H $> 1/640$ dalam konteks klinis yang ditandai dengan manifestasi yang khas. Aglutinasi yang terjadi pada uji widal diakibatkan adanya interaksi antara antigen yang berasal dari bakteri *Salmonella typhi* dengan antibodi spesifik yang disebut aglutinin. Komponen antigen yang digunakan dalam uji widal merupakan suspensi bakteri *Salmonella* yang sudah menjalani proses di laboratorium untuk dilemahkan. Uji widal bertujuan untuk memastikan keberadaan adanya antibodi dalam spesimen serum pasien yang terdiagnosis demam tifoid yang membentuk aglutinin, yaitu: Aglutinin O (somatik), Aglutinin H (flagela), dan Aglutinin Vi (*surface*). Ketiga aglutinin tersebut, pembentukan aglutinin O dan H dianggap relevan untuk evaluasi diagnosis demam tifoid. Titer yang lebih tinggi berkorelasi positif dengan peningkatan infeksi oleh *Salmonella typhi*.

Hasil tinjauan secara sistematis menunjukkan tingkat produktivitas pemeriksaan Widal relatif kurang optimal. Sensitivitas, spesifisitas, Nilai Prediksi Negatif (NPV) dan Nilai Prediksi Positif (PPV) terkait uji Widal secara konsisten berada di bawah 80%. Tingkat validitas uji widal dalam menegaskan diagnosis demam tifoid tanpa uji konfirmasi lainnya memiliki tingkat diagnostik yang relatif rendah. Oleh karena itu, uji Widal tidak boleh digunakan sebagai satu-satunya pemeriksaan yang digunakan untuk menegaskan diagnosis infeksi demam tifoid kecuali dibuktikan oleh presentasi klinis yang jelas yang dapat digunakan sebagai penilaian konfirmasi tambahan (Murzalina, 2019).

4) Pemeriksaan Tubex

Pemeriksaan Tubex TF merupakan metode diagnostik semikuantitatif berbasis kolorimetrik yang dirancang untuk mengidentifikasi keberadaan antibodi terhadap antigen *Salmonella typhi* O9. Hasil positif mengindikasikan adanya infeksi *Salmonella e* serogroup D namun spesifisitas dalam membedakan infeksi *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* masih terbatas. Metode ini memiliki sensitivitas antara 75-80% dan spesifisitas antara 75-90%. Karakteristik pemeriksaan yang cepat, mudah dan sederhana menjadikan pemeriksaan Tubex sebagai modalitas diagnostik yang potensial untuk digunakan secara rutin terutama di negara-negara berkembang.



Sumber : Medical Laboratory Technologist, 2016

Gambar 2. 3 Prinsip kerja pemeriksaan Tubex

Deteksi antibodi *Salmonella typhi* IgM menggunakan prinsip aglutinasi kompetitif semikuantitatif dengan durasi pemeriksaan sekitar 2 menit. Metodologi ini memanfaatkan partikel berwarna untuk meningkatkan resolusi dan sensitivitas deteksi. Peningkatan spesifisitas dicapai melalui penggunaan antigen O9 yang merupakan *biomarker* spesifik bakteri *Salmonella typhi*. Keunggulan metode ini terletak pada kemampuannya dalam mendeteksi antibodi IgM secara selektif tanpa interferensi dari antibodi IgG, sehingga uji ini ideal untuk diagnosis infeksi akut. Hasil positif pada tes anti *Salmonella* IgM mengkonfirmasi terjadinya infeksi *Salmonellai*, sedangkan infeksi yang disebabkan oleh serotype lain seperti *Salmonella paratyphi*, akan menunjukkan hasil negatif (Murzalina, 2019).

Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan 3 komponen, yaitu :

- a) Tabung berbentuk V, didesain untuk optimalisasi sensitivitas
- b) Reagen A, terdiri dari partikel magnetik berwarna coklat yang terkonjugasi dengan antigen *Salmonella typhi* O9.
- c) Reagen B, terdiri dari partikel lateks berwarna biru yang terkonjugasi dengan antibodi monoklonal yang spesifik terhadap antigen *Salmonella typhi* O9 (Kasim, 2020).



Sumber : Malathi, 2015

Gambar 2. 4 Intrepretasi hasil pemeriksaan Tubex

Intrepretasi hasil pemeriksaan Tubex didasarkan pada gradien warna yang terbentuk dari reaksi imunologis, dengan spektrum warna yang bervariasi mulai dari kemerahan hingga kebiruan. Intensitas warna yang terbentuk berkorelasi dengan skala semikuantitatif pemeriksaan Tubex. Prinsip dasar intrepretasi hasil bergantung pada mekanisme interaksi antigen-antibodi. Pada kondisi negatif (tidak terdeteksi antibodi anti-O9) reagen B tidak menunjukkan reaksi silang dengan reagen A. Ketika diletakkan pada rak magnet, partikel magnetik dalam reagen A akan tertarik pada rak magnet. Proses ini menginduksi pembentukan warna merah yang menandakan adanya hemolisis serum. Pada kondisi positif (terdeteksi antibodi anti-O9) antibodi spesifik dalam serum pasien membentuk kompleks imun dengan reagen A. Kompleks ini mencegah interaksi antara reagen A dengan medan magnet, sehingga reagen B tetap tersuspensi dalam larutan dan memberikan warna biru pada larutan (Kasim, 2020).

Tabel 2. 1 Intreptasi score pemeriksaan Tubex

Score	Intrepretasi	Keterangan
≤ 2	Negatif	Hasil menunjukkan tidak terdeteksinya antibodi spesifik yang signifikan, mengindikasikan tidak ada adanya infeksi demam tifoid aktif
3	Meragukan	Hasil tidak dapat disimpulkan, memerlukan evaluasi lebih lanjut. Melakukan pengujian ulang untuk konfirmasi dengan melakukan sampling ulang dalam interval beberapa hari untuk menilai dinamika antibodi.
4-5	Positif	Hasil mengindikasikan adanya respon imunologis yang signifikan terhadap antigen O9, menunjukkan probabilitas tinggi infeksi demam tifoid dalam fase aktif
≥ 6	Positif	Hasil mengindikasikan kuat adanya infeksi demam tifoid dalam fase akut dengan tingkat positivitas tinggi

Sumber : Sihombing dkk, 2022

5) Uji IgM Dipstick

Uji IgM dipstick merupakan metode diagnostik imunokromatografi yang didesain secara spesifik untuk mendeteksi imunoglobulin IgM spesifik terhadap antigen lipopolisakarida *Salmonella typhi*. Sistem deteksi berbasis nitroselulosa yang mengintegrasikan dua komponen esensial yaitu pita pendeteksi yang mengandung antigen *Salmonella typhi* dan immunoglobulin IgM *immobilized* sebagai kontrol internal. Keunggulan dari pemeriksaan ini adalah terdapat komponen yang telah mengalami stabilisasi, sehingga meminimalisir penggunaan instrumental yang kompleks dan memungkinkan dapat diimplementasikan pada laboratorium dengan keterbatasan infrastruktur. Antibodi yang spesifik umumnya hanya terlihat pada fase awal infeksi.

Prosedur diagnostik IgM dipstick dapat dilakukan menggunakan sampel serum atau whole blood. Uji ini menggunakan strip yang telah terkonjugasi antigen lipopolisakarida (LPS) *Salmonella typhi* dan antibodi IgM sebagai kontrol internal, disertai reagen deteksi yang mengandung antibodi anti IgM yang terkonjugasi dengan partikel lateks kromogenik. Evaluasi semikuantitatif, dilakukan penilaian berdasarkan garis uji dan membandingkannya dengan reference strip. Validasi hasil melalui verifikasi intensitas warna yang baik pada garis kontrol. Karakteristik performa diagnostik meliputi sensitivitas 65-77% dan spesifisitas 95-100% akurasi tinggi diperoleh apabila pemeriksaan dilakukan satu minggu pasca muncul gejala klinis infeksi demam tifoid (Murzalina, 2019).

6) Polymerase Chain Reaction (PCR)

Pemeriksaan demam tifoid dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR), menggunakan amplifikasi sekuens gen spesifik dari bakteri *Salmonella typhi* dengan implementasi primer H1-d sebagai target molekuler. Pemeriksaan yang cepat dan menjanjikan karena dapat mendeteksi hingga *level single bacterium* dengan durasi analisis dalam beberapa jam. Pemeriksaan PCR memiliki sensitivitas 82% dan spesifisitas 100%. Keterbatasan dari penggunaan metode PCR adalah meningkatkan risiko kontaminasi yang berpotensi menunjukkan hasil positif palsu terutama terjadi apabila prosedur tidak dilakukan secara cermat dan adanya interferensi dari komponen matriks biologis misalnya pada spesimen darah terdapat hemolisis, ikterik dan lipemik dan pada spesimen feses

terdapat bilirubin dan garam empedu, serta aspek ekonomis yaitu biaya yang relatif tinggi dan prosedur pemeriksaan yang kompleks. Pendeteksian DNA dari spesimen klinis masih belum menunjukkan variabilitas hasil sehingga sampai saat ini penggunaannya masih terbatas dalam laboratorium, memerlukan optimalisasi lebih lanjut untuk implementasi diagnostik rutin (Sucipta, 2015).

7) *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*

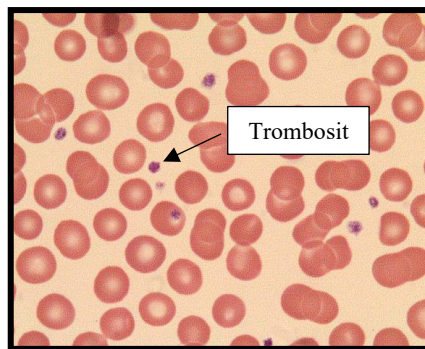
Metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* merupakan metodologi diagnostik serologis yang digunakan untuk mengidentifikasi antibodi atau antigen dalam sampel. ELISA digunakan untuk mengidentifikasi antibodi spesifik terhadap *Salmonella typhi* dan *Salmonella paratyphi* bakteri penyebab demam tifoid. Berikut adalah penjelasan tentang cara kerja ELISA dalam pemeriksaan demam tifoid :

- a) Coating pelat : Pelat mikro dilapisi dengan antigen spesifik dari *Salmonella typhi*, yaitu Lipopolisakarida (LPS).
- b) Penambahan sampel : Serum pasien yang dicurigai terinfeksi demam tifoid ditambahkan ke dalam sumur pelat. Jika serum mengandung antibodi spesifik terhadap antigen yang dilapisi, maka antibodi tersebut akan berikatan dengan antigen.
- c) Penambahan antibodi sekunder : Setelah diinkubasi, tambahkan antibodi sekunder yang telah terkonjugasi dengan enzim. Antibodi sekunder ini akan mengikat antibodi pasien yang telah berikatan dengan antigen, membentuk kompleks antigen-antibodi.
- d) Reaksi enzim : Substrat untuk enzim ditambahkan dan reaksi enzim dengan substrat menghasilkan perubahan warna. Intensitas warna yang terbentuk berkorelasi dengan jumlah antibodi dalam sampel.
- e) Pengukuran : Hasil pengujian diukur dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang tertentu. Nilai absorbansi yang dihasilkan menunjukkan konsentrasi antibodi dalam serum pasien (Hidayat dkk, 2021).

8) *Enzyme Immunoassay* (EIA)

Pemeriksaan *Dot Enzyme Immunoassay* (Dot EIA) adalah uji serologis yang mengidentifikasi antibodi IgM terhadap antigen Outer Membrane Protein (OMP) 50 kDa yang spesifik dari bakteri *Salmonella typhi*. Metode ini lebih mutakhir daripada metode *Immunoblotting* yang menggunakan semua fraksi antigen Outer Membrane Protein (OMP), dan memberikan sensitivitas 95-100% dan spesifisitas 100%. Uji Dot EIA tidak bereaksi silang dengan *salmonellosis* yang bukan tifoid jika dibandingkan uji Widal yang konvensional, hasil pemeriksaan dengan Dot EIA lebih bermakna (Mohd dkk, 2017).

2. Sel Trombosit



Sumber : Lewandowski, 2018

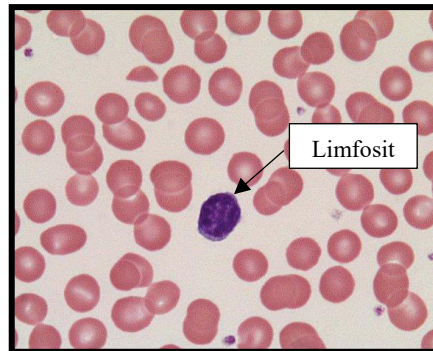
Gambar 2. 5 Sel trombosit

Trombosit adalah sel darah yang berukuran mikro sekitar 2-4 μm dengan nilai normal secara absolut 150.000 – 450.000 sel/ μl . Trombosit memiliki peran penting dalam proses hemostatis, mekanisme koagulasi dan penyembuhan luka. Trombosit berasal fragmen sel yang dihasilkan dari pemecahan megakariosit di sumsum tulang. Ada tiga fungsi utama trombosit meliputi :

- a) Pembekuan darah : Trombosit berperan dalam menghentikan pendarahan dengan menempel pada dinding pembuluh darah yang terluka dan membentuk sumbatan, sehingga menghambat aliran darah keluar.
- b) Penyembuhan luka : Trombosit melepaskan faktor pertumbuhan yang merangsang regenerasi jaringan, yaitu fibrin yang berfungsi sebagai kerangka untuk perbaikan jaringan yang rusak.
- c) Perlindungan imun : Trombosit juga memiliki fungsi imunologis. Trombosit dapat membantu sistem imunitas dalam melawan infeksi virus atau bakteri dengan melepaskan mediator imun seperti kemokin dan sitokin proinflamasi yang memodulasi respons imun. Trombosit juga mensekresikan molekul antivirus atau

antimikroba yaitu trombosidins serta mengaktifkan sel-sel kekebalan lainnya yang akan berinteraksi langsung dengan patogen dan melakukan fagositosis untuk mengeliminasi patogen dari tubuh (Wibowo, 2024).

3. Sel Limfosit



Sumber : Lewandoswki, 2018

Gambar 2. 6 Sel Limfosit

Limfosit adalah salah satu jenis leukosit yang berperan penting dalam sistem imunitas melalui pembentukan dan regulasi respons imun. Limfosit memiliki umur 100 hingga 300 hari pada peredaran darah. Nilai normal limfosit secara absolut yaitu 1.500 - 4.800 sel/ μ l. Limfosit berfungsi sebagai efektor utama dalam sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan mengeliminasi berbagai agen patogenik terutama bakteri dan berperan dalam surveilans imunologis terhadap sel-sel neoplastik seperti seperti *multiple myeloma*. Limfosit memiliki tiga jenis utama meliputi :

- a) Limfosit B, berfungsi utama dalam imunitas humoral, dengan memproduksi antibodi yang akan menetralkan bakteri, virus, dan parasit. Antibodi ini dikenali sebagai immunoglobulin yang dapat melindungi tubuh dari infeksi mikroorganisme.
- b) Limfosit T, berperan dalam respon imun seluler. Limfosit T terbagi menjadi beberapa subset :
 - 1) Killer T Cells : Menghancurkan sel-sel tubuh yang telah terinfeksi oleh patogen.
 - 2) Helper T Cells : Mengaktivasi killer T Cells dan membantu proses pembentukan antibodi Bersama-sama dengan limfosit B.
 - 3) Regulatory T Cells : Mengontrol aktivitas lainnya dari limfosit untuk mencegah reaksi autoimun.

- c) Natural Killer (NK), bagian dari sistem imun bawaan yang berfungsi untuk melawan tumor dan sel-sel yang terinfeksi virus. Sel Natural Killer (NK) dapat mengidentifikasi dan menghancurkan sel-sel target tanpa perlu aktivasi sebelumnya (Tiara dkk, 2016).

4. Mekanisme *Platelet Lymphocyte Ratio (PLR)* pada Pasien Demam Tifoid

Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) merupakan parameter prognostik yang mengkombinasikan nilai prediktif dua parameter, yaitu trombosit dan limfosit menjadi satu. Parameter ini berfungsi sebagai *biomarker* yang mempresentasikan jalur agregasi dan inflamasi, sehingga memberikan manfaat yang lebih signifikan dibandingkan parameter tunggal jumlah trombosit atau limfosit. *Platelet Lymphocyte Ratio (PLR)* dalam aplikasi klinisnya telah divalidasi sebagai indikator kondisi inflamasi lain mencakup keganasan, penyakit hepatic, gangguan ginjal serta infeksi bakteri misalnya demam tifoid yang berhubungan dengan tingkat mortalitas suatu penyakit (Nilasari dkk, 2021).

Pemeriksaan trombosit merupakan parameter hematologi yang esensial dalam menilai derajat keparahan penyakit demam tifoid. Manifestasi klinis berupa penurunan nilai trombosit mengindikasikan adanya proses infeksi akut pada pasien yang dapat berakibat fatal apabila tidak mendapatkan intervensi terapeutik yang adekuat. Mekanisme penurunan jumlah trombosit pada kasus demam tifoid berkaitan dengan aktivitas endotoksin bakteri *Salmonella typhi* yang menginduksi aktivasi makrofag untuk mensekresi berbagai mediator inflamasi dan sitokin yang memiliki efek supresif pada sumsum tulang, sehingga terjadi penekanan langsung ke sumsum tulang yang memengaruhi proses trombopoiesis sehingga mengakibatkan berkurangnya produksi trombosit dan menyebabkan keadaan trombositopenia (Widary dkk, 2022).

Perubahan jumlah limfosit pada pasien demam tifoid berkaitan dengan umur dan lamanya penyakit. Rata-rata lama demam yang dialami pasien demam tifoid berlangsung sekitar 7 hari. Antibodi yang menargetkan antigen O9 mulai muncul 6-8 hari pasca terinfeksi dan diikuti oleh munculnya antibodi terhadap antigen H sekitar 10-12 hari. Pada akhir masa demam awal, antibodi telah memulai pembentukannya dan akan terus tumbuh cepat hingga mencapai puncaknya pada minggu keempat, dan tetap mempertahankan tingkat tingginya

sampai minggu berikutnya. Limfositosis atau proliferasi limfosit merupakan konsekuensi yang umum dari penekanan pada sumsum tulang yang dikaitkan dengan infeksi demam tifoid. Invasi oleh patogen tifoid, adanya penyakit komorbid, dan profil imunologis pasien secara kolektif memengaruhi tingkat keparahan infeksi demam tifoid (Sihombing dkk, 2022).

Sampai saat ini belum ada yang menyatakan nilai normal parameter *Platelet Lymphocyte Ratio (PLR)* pada penyakit infeksi demam tifoid, sehingga pada penelitian ini penentuan nilai normal berdasarkan cut off value dari penelitian sebelumnya. Hasil penelitian oleh Anoun dkk (2024) tentang rasio neutrofil terhadap limfosit dan trombosit terhadap limfosit dalam infeksi bakteri : kontribusi terhadap strategi diagnostik di RS perawatan tersier di Tunisia menentukan cut off value untuk PLR 90 - 210. Sehingga pada penelitian ini nilai normal PLR yaitu 90 - 210. Berdasarkan teori tersebut, rumus menghitung nilai PLR adalah sebagai berikut :

$$PLR \text{ (sel}/\mu\text{l)} = \frac{\text{Jumlah Trombosit Absolut (sel}/\mu\text{l)}}{\text{Jumlah Limfosit Absolut (sel}/\mu\text{l)}}$$

B. Kerangka Konsep

