

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Tifoid

a. Pengertian

Infeksi tifoid adalah infeksi akut pada saluran pencernaan yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Infeksi paratifoid adalah penyakit sejenis yang disebabkan oleh *Salmonella paratyphi* A, B dan C. Gejala dan tanda kedua penyakit tersebut hampir sama, tetapi manifestasi klinis paratifoid lebih ringan. Kedua penyakit di atas disebut tifoid. Terminologi lain yang sering digunakan adalah *typhoid fever*, *paratyphoid fever*, *typhus* dan *paratyphus abdominalis* atau *demam enterik* (Widoyono, 2011).

Tifoid karier adalah seseorang yang kotorannya (feses atau urine) mengandung *S.typhi* setelah satu tahun pasca infeksi tifoid tanpa gejala klinis (Wibisono dkk, 2014).

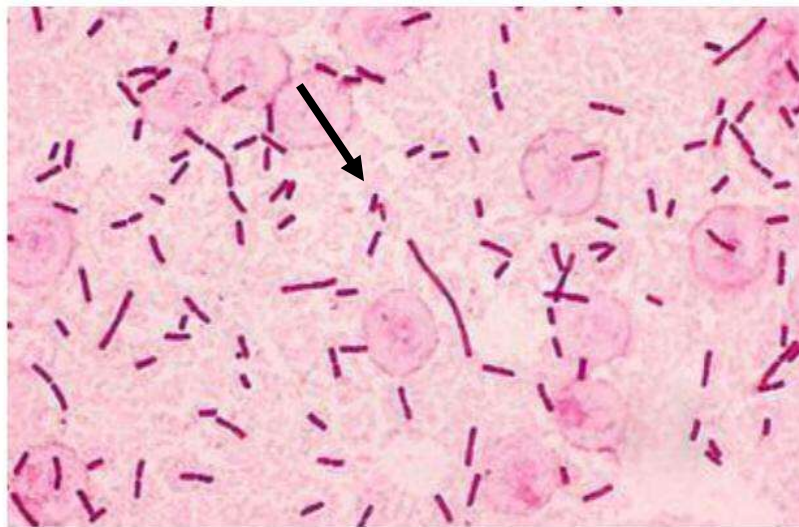
b. Morfologi *Salmonella typhi*

Salmonella typhi berbentuk batang, tidak berspora, berukuran 103,5 μm x 0,5-0,8 μm , besarnya koloni rata-rata 2-4 mm dan memiliki flagela peritrik. Bakteri *S.typhi* bersifat motil, gram negatif, dan anaerob fakultatif. Bakteri ini memfermentasikan glukosa dan manosa tanpa membentuk gas tetapi tidak memfermentasikan laktosa dan sukrosa (Ayu dkk, 2017).

Isolat *Salmonella typhi* pada media SSA (*Salmonella* dan *Shigella* agar) ketika suhu 37°C akan menunjukkan koloni yang tampak cembung, transparan dan memiliki bercak hitam dibagian pusat (Nugraha, 2012). *Salmonella typhi* akan mati pada suhu 60°C selama 15-20 menit melalui pasteurisasi, pendidihan dan klorinasi (Ayu dkk, 2017).

Toksonomi dari *Salmonella typhi* adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Bacteria
Filum	: Proteobacteria
Ordo	: Gamma Proteobacteria
Class	: Enterobacteriales
Family	: Enterobacteriaceae
Genus	: Salmonella
Spesies	: <i>Salmonella enteric</i>
Subspesies	: <i>enteric I</i>
Serotipe	: <i>typhi</i> (Ayu dkk, 2017).



Sumber : Identifikasi dan Diagnosis Infeksi Bakteri *Salmonella typhi*, 2017
Gambar 2.1 Penampilan Bakteri *Salmonella typhi* yang berbentuk batang berwarna merah dengan pewarnaan gram secara mikroskopis.

c. Epidemiologi

Demam tifoid menyerang penduduk disemua negara. Seperti penyakit menular lainnya, tifoid banyak ditemukan dinegara berkembang dimana higiene dan sanitasi lingkungan yang kurang baik. Prevalensi kasus bervariasi tergantung lokasi, kondisi lingkungan setempat, dan perilaku

masyarakat. Angka insidensi di seluruh dunia sekitar 17 juta per tahun dengan 600.000 orang meninggal karena penyakit ini (Widoyono, 2011).

Infeksi tifoid masih merupakan masalah kesehatan yang penting di berbagai negara berkembang. Besarnya angka pasti kasus infeksi tifoid di dunia ini sangat sukar ditentukan, sebab penyakit ini dikenal mempunyai gejala dengan spektrum klinisnya yang sangat luas (Sumarmo dkk, 2012).

Infeksi tifoid dan paratifoid bersifat endemik dan sporadik di Indonesia. Infeksi tifoid dapat ditemukan sepanjang tahun dengan kejadian tertinggi di anak-anak. Sumber penularan *S.typhi* ada dua yakni pasien dengan infeksi tifoid dan karier (Wibisono dkk, 2014). Penyakit ini tersebar diseluruh wilayah dengan kejadian yang tidak berbeda jauh antar daerah. Serangan penyakit lebih bersifat sporadik dan bukan endemik (Widoyono, 2011).

Manusia yang terinfeksi *Salmonella typhi* dapat mengekskresikannya melalui sekret saluran nafas, urin dan tinja dalam jangka waktu yang sangat bervariasi. *Salmonella typhi* yang berada diluar tubuh manusia dapat hidup untuk beberapa minggu apabila berada didalam air, es debu atau kotoran yang kering maupun pada pakaian. Akan tetapi *S.typhi* hanya dapat hidup kurang dari 1 minggu pada raw savage, dan mudah dimatikan dengan klorinasi dan pasteurisasi (temp 63°C) (Sumarmo dkk, 2012).

Penularan *Salmonella typhi* sebagian besar terjadi melalui minuman atau makanan yang tercemar oleh bakteri yang berasal dari penderita atau pembawa bakteri yang biasanya keluar bersama dengan tinja melalui fekal-oral. Dapat juga terjadi transmisi transplasental dari seorang ibu hamil yang berada dalam bakteremia kepada bayinya (Sumarmo dkk, 2012).

d. Etiologi

Penyebab infeksi tifoid adalah bakteri *S.typhi* yang merupakan bakteri gram-negatif, tidak berkapsul dan memiliki flagela. Ada beberapa spesies lain yaitu *Paratyphi A*, *Paratyphi B*, *Paratyphi C* yang merupakan penyebab infeksi paratifoid. Bakteri *S.typhi* memiliki antigen somatik (O) yang tersusun dari oligosakarida, antigen flagelar (H) yang tersusun dari

protein dan antigen kapsul (K) yang tersusun dari polisakarida (Soewandjo dkk, 2015).

Manifestasi klinis infeksi tifoid tergantung dari virulensi dan daya tahan tubuh. Suatu percobaan pada manusia dewasa menunjukkan bahwa 10^7 mikroba dapat menyebabkan 50% seseorang menderita sakit, meskipun 1000 mikroba juga dapat menyebabkan penyakit. Masa inkubasinya *S.typhi* berkisar 10-20 hari, namun dapat berlangsung lebih cepat sekitar 1-10 hari pada gastroenteritis yang diakibatkan oleh paratifoid (Widoyono, 2011).

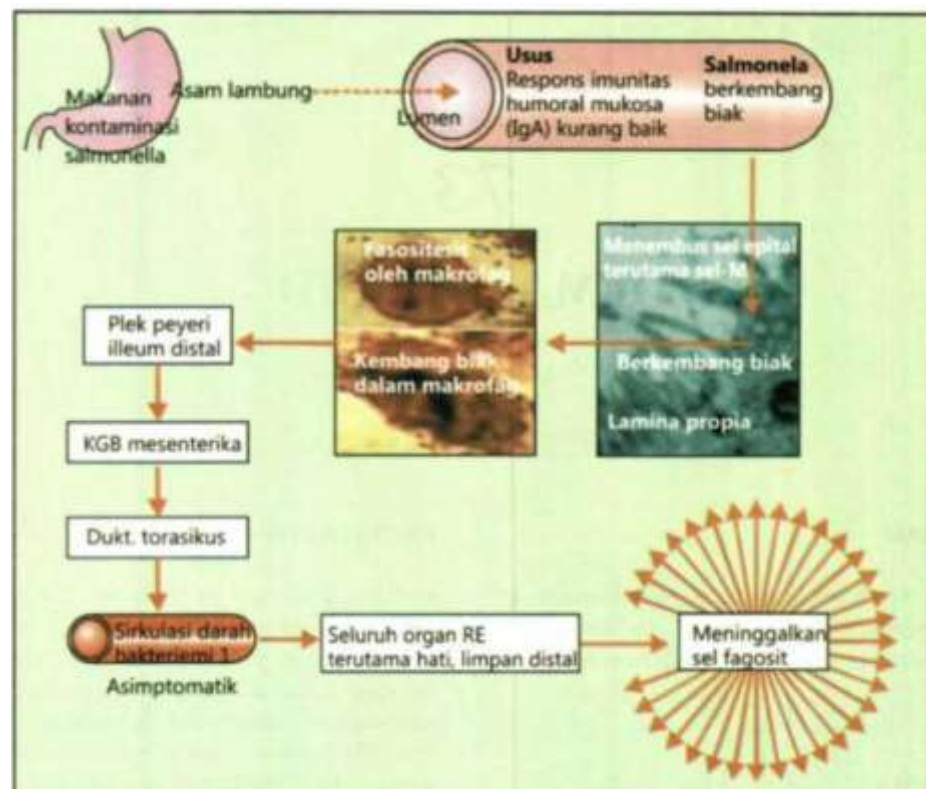
Mikroorganisme dapat ditemukan pada tinja dan urin setelah 1 minggu demam (hari ke-8 demam). Jika penderita diobati dengan benar, maka bakteri tidak akan ditemukan pada tinja dan urin pada minggu ke-4. Akan tetapi, jika masih terdapat kuman pada minggu ke-4 melalui pemeriksaan kultur tinja, maka penderita dinyatakan sebagai karier (Widoyono, 2011).

Seorang karier biasanya berusia dewasa, sangat jarang terjadi pada anak. Bakteri *Salmonella* bersembunyi dalam kandung empedu orang dewasa saat seorang karier mengkonsumsi makanan berlemak dan cairan empedu akan dikeluarkan ke dalam saluran pencernaan bersamaan dengan bakteri *S.typhi*. Cairan empedu dan mikroorganisme dibuang melalui tinja yang berpotensi menjadi sumber penularan penyakit (Widoyono, 2011).

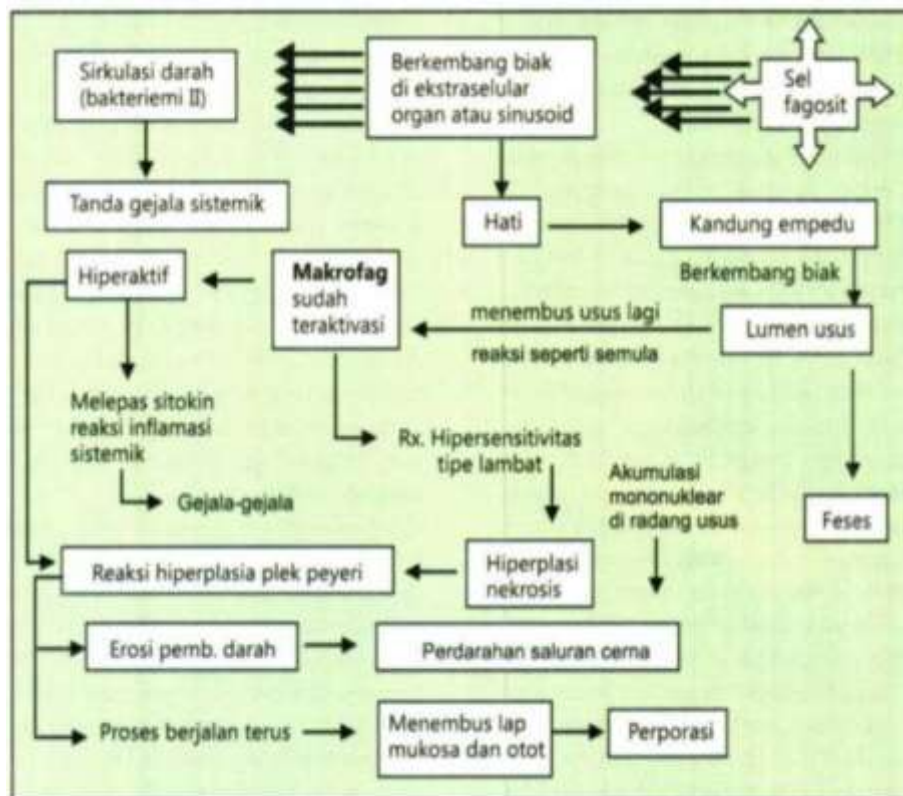
e. Patogenesis dan Patofisiologi

S.typhi masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan dan air yang tercemar. Sebagian kuman dihancurkan oleh asam lambung dan sebagian masuk ke usus halus, mencapai jaringan limfoid plak Peyeri di ileum terminalis yang hipertrofi. *S.typhi* memiliki fimbria khusus yang dapat menempel ke lapisan plak Peyeri sehingga bakteri dapat difagositosis. Setelah menempel, bakteri memproduksi protein yang mengganggu lapisan brush border usus dan memaksa sel usus untuk membentuk kerutan membran yang akan melapisi bakteri dalam vesikel. Bakteri dalam vesikel akan menyebrang melewati sitoplasma sel usus dan dipresentasikan ke makrofag (Wibisono dkk, 2014).

S.typhi masuk ke kelenjar getah bening mesenterika lalu masuk ke aliran darah melalui duktus torasikus sehingga terjadi bakteremia pertama yang asimtomatik. *S.typhi* juga bersarang dalam sistem retikuloendotelial terutama hati dan limpa, dimana kuman meninggalkan sel fagosit, berkembang baik, dan masuk sirkulasi darah lagi sehingga terjadi bakteremia kedua dengan gejala sistemik. *S.typhi* menghasilkan endotoksin yang berperan dalam inflamasi lokal jaringan tempat kuman berkembang biak, merangsang pelepasan zat pirogen, dan leukosit jaringan sehingga muncul demam dan gejala sistemik lain. Perdarahan saluran cerna dapat terjadi akibat erosi pembuluh darah sekitar plak Peyeri (Wibisono dkk, 2014).



Sumber : Ilmu Penyakit Dalam, Siti Setiati dkk, 2014
Gambar 2.2 Tahap awal Patofisiologi infeksi tifoid



Sumber : Ilmu Penyakit Dalam, Siti Setiati dkk, 2014
Gambar 2. 3 Tahap lanjutan Patofisiologi infeksi tifoid

f. Penularan

Penularan penyakit ini melalui fekal-oral. Bakteri berasal dari tinja, urine penderita atau karier (pembawa penyakit yang tidak sakit) yang masuk ke dalam tubuh manusia melalui air dan makanan. Mekanisme makanan dan minuman yang terkontaminasi bakteri sangat bervariasi. Pernah dilaporkan di beberapa negara bahwa penularan terjadi karena masyarakat mengonsumsi kerang-kerangan yang airnya tercemar bakteri. Kontaminasi dapat juga terjadi pada sayuran mentah dan buah-buahan yang pohonnya dipupuk dengan kotoran manusia. Vektor berupa serangga (antara lain lalat) juga berperan dalam penularan penyakit (Widoyono, 2011).

Bakteri *Salmonella* dapat berkembang biak untuk mencapai kadar infeksius dan bertahan lama dalam makanan. Makanan yang sudah dingin dan dibiarkan ditempat terbuka merupakan media mikroorganisme yang lebih disukai. Pemakaian air minum yang tercemar kuman secara massal

sering bertanggung jawab terhadap terjadinya Kejadian Luar Biasa (KLB) (Widoyono, 2011).

Sumber penularan lain juga berasal dari karier. Di daerah endemik, air yang tercemar merupakan penyebab utama penularan penyakit. Adapun di daerah non-endemik, makanan yang terkontaminasi oleh karier dianggap paling bertanggung jawab terhadap penularan (Widoyono, 2011).

g. Manifestasi klinis

Masa tunas sekitar 10-14 hari. Gejala yang timbul bervariasi, diantaranya:

- 1) Minggu pertama terjadinya infeksi *Salmonella typhi* muncul tanda infeksi akut seperti demam, nyeri kepala, pusing, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, obstipasi atau diare, perasaan tidak nyaman di perut, batuk, dan epistaksis. Demam yang terjadi berpola seperti anak tangga dengan suhu makin tinggi dari hari ke hari, lebih rendah pada pagi hari dan tinggi pada sore hari (Wibisono dkk, 2014).
- 2) Minggu kedua saat bakteri *Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh penderita, gejala menjadi lebih jelas dengan demam, bradikardia relatif, lidah tifoid (kotor di tengah, tepi dan ujung berwarna merah, disertai tremor), hepatomegali, splenomegali, meteorismus, gangguan kesadaran dan yang lebih jarang, berupa roseolae (Wibisono dkk, 2014).
- 3) Demam turun perlahan secara lisis pada minggu ke-empat, kecuali apabila terjadi fokus infeksi seperti kolesistitis, abses jaringan lunak maka demam akan menetap. Banyak orang tua pasien infeksi tifoid melaporkan bahwa demam lebih tinggi saat sore dan malam hari dibandingkan dengan pagi harinya. Gejala infeksi dapat meluas ke sistem saraf pusat saat demam menjadi lebih tinggi yang dapat menyebabkan kesadaran menjadi berkabut dan penurunan kesadaran mulai apati saat koma (Sumarmo dkk, 2012).

Gejala lain dari infeksi *Salmonella typhi* pada saat demam tinggi akan tampak toksik atau sakit berat, bahkan dijumpai penderita infeksi

tifoid yang datang dengan syok hipovolemik sebagai akibat kurang masukan cairan dan makanan. Gejala gastrointestinal pada kasus infeksi tifoid sangat bervariasi. Pasien dapat mengeluh diare, obstipasi, pada sebagian pasien lidah tampak kotor dengan putih di tengah sedang tepi dan ujungnya kemerahan (Sumarmo dkk, 2012).

h. Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis berupa demam, gangguan gastrointestinal dan mungkin disertai perubahan atau gangguan kesadaran, dengan kriteria ini maka seorang klinisi dapat membuat diagnosis tersangka infeksi tifoid. Diagnosis pasti ditegakkan melalui isolasi *S.typhi* dari darah. Pada dua minggu pertama sakit, kemungkinan mengisolasi *S.typhi* dari dalam darah pasien lebih besar dari pada minggu berikutnya. Biakan yang dilakukan pada urine dan feses, kemungkinan keberhasilan lebih kecil. Biakan spesimen yang berasal dari aspirasi sumsum tulang mempunyai sensitivitas tertinggi, hasil positif didapat apabila kasus mencapai 90%. Prosedur ini sangat invasif, sehingga tidak dipakai dalam praktek sehari-hari. Pada keadaan tertentu dapat dilakukan biakan spesimen empedu yang diambil dari duodenum dan memberikan hasil yang cukup baik (Sumarmo dkk, 2012).

Uji serologi Widal suatu metode serologik yang memeriksa antibodi aglutinasi terhadap antigen somatik (O), flagela (H) banyak dipakai untuk membuat diagnosis infeksi tifoid. Pengambilan angka titer O aglutinin $\geq 1/40$ di Indonesia dilakukan dengan memakai uji Widal *slide agglutination* (prosedur pemeriksaan membutuhkan waktu 45 menit) menunjukkan nilai ramal positif 96%. Uji widal yang menunjukkan hasil tes positif, 96% kasus benar sakit infeksi tifoid, akan tetapi apabila negatif tidak menyingkirkan seseorang tidak terinfeksi *Salmonella typhi*. Titer O aglutinin sekali periksa $\geq 1/200$ atau pada titer sepasang terjadi kenaikan 4 kali maka diagnosis infeksi tifoid dapat ditegakkan (Sumarmo dkk, 2012).

Banyak pemeriksaan untuk mendeteksi antibodi *S.typhi* dalam serum, antigen *S.typhi* dalam darah, serum dan urin bahkan DNA *S.typhi* dalam darah dan feses (Sumarmo dkk, 2012).

2. Pemeriksaan Laboratorium Infeksi Tifoid

a. Pemeriksaan Penunjang Diagnosis Infeksi Tifoid

Penegakkan diagnosis infeksi tifoid didasarkan pada manifestasi klinis yang diperkuat oleh pemeriksaan laboratorium penunjang. Penelitian yang menggunakan berbagai metode diagnostik untuk mendapatkan metode terbaik dalam usaha penatalaksanaan penderita infeksi tifoid secara menyeluruh masih terus dilakukan hingga saat ini (Handayani, 2020).

Diagnosis definitif infeksi tifoid tergantung pada isolasi *Salmonella typhi* dari darah, sumsum tulang atau lesi anatomi tertentu. Kultur darah adalah baku emas dari penyakit ini. Dalam pemeriksaan laboratorium diagnostik, dimana patogen lainnya dicurigai, kultur darah dapat digunakan. Lebih dari 80% pasien dengan infeksi tifoid terdapat *Salmonella typhi* di dalam darahnya. Kegagalan untuk mengisolasi organisme dapat disebabkan oleh beberapa faktor :

1. Keterbatasan media laboratorium
2. Penggunaan antibiotik
3. Volume spesimen, atau

Waktu pengumpulan pasien dengan riwayat demam selama 7 sampai 10 hari menjadi lebih mungkin dibandingkan dengan pasien yang memiliki kultur darah positif (Handayani, 2020).

Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis infeksi tifoid dibagi dalam dua kelompok, yaitu : (Handayani, 2020).

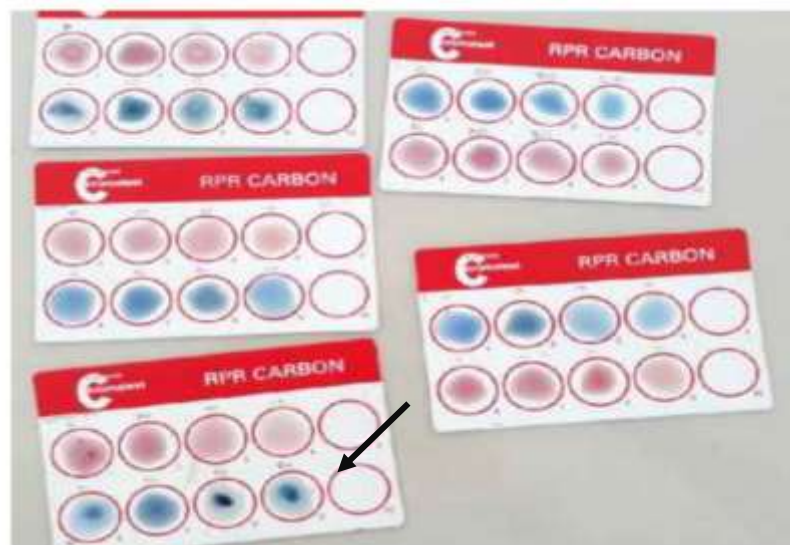
a. Uji Serologis

a. Uji Widal

Uji Widal merupakan metode serologis baku dan rutin digunakan sejak tahun 1896. Prinsip uji Widal adalah memeriksa reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita yang telah mengalami pengenceran berbeda-beda terhadap antigen somatik (O) dan flagela (H) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi

aglutinasi. Pengenceran tertinggi yang masih menimbulkan aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum. Semakin tinggi titernya, semakin besar kemungkinan infeksi terjadi. Uji widal merupakan suatu reaksi aglutinasi antara antigen bakteri *Salmonella typhi* dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen yang digunakan pada uji Widal adalah suspensi *Salmonella* yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Uji widal bertujuan untuk menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita tersangka infeksi tifoid (Handayani, 2020).

Tes aglutinasi Widal dapat dilakukan dengan menggunakan uji hapusan (*slide test*) dan uji tabung (*tube test*). Uji hapusan dilakukan dengan menggunakan antigen *Salmonella typhi* komersial yang tersedia, setetes suspensi antigen ditambahkan pada sejumlah serum pasien yang diduga terinfeksi *Salmonella typhi*. Hasil yang positif membutuhkan determinasi kekuatan dari antibodi (Handayani, 2020).



Sumber : Uji Tes Serologi Widal pada Suspek Demam Tifoid di Laboratorium Serologi Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Medan, Lubis, 2018.

Gambar 2.4 Aglutinasi pada hasil pemeriksaan widal slide

Pengambilan titer O aglutinin $\geq 1/40$ di Indonesia memakai *slide test* (prosedur pemeriksaan membutuhkan waktu 15 menit) menunjukkan nilai ramal positif 96%. Campuran suspensi antigen dan antibodi diinkubasi selama 20 jam pada suhu 37°C didalam air. Tes ini

dapat digunakan untuk konfirmasi hasil dari uji hapusan (Handayani, 2020).

Interpretasi hasil dari uji widal ini harus memperhatikan beberapa faktor antara lain sensitivitas, spesifisitas, stadium penyakit; faktor penderita seperti status imunitas dan status gizi yang dapat mempengaruhi pembentukan antibodi; gambaran imunologis dari masyarakat setempat (daerah endemis atau non-endemis); faktor antigen; teknik serta reagen yang digunakan (Handayani, 2020).

Uji Widal telah digunakan secara luas diseluruh dunia, namun manfaatnya masih diperdebatkan dan sulit dijadikan pegangan karena belum ada kesepakatan akan nilai standar aglutinasi (*cut-off-point*) (Handayani, 2020).

b. Uji Tubex

Uji Tubex merupakan uji semi-kuantitatif kolorimetrik yang cepat (beberapa menit) dan mudah untuk dikerjakan. Uji ini mendeteksi antibodi *anti-Salmonella typhi* O9 pada serum pasien dengan cara menghambat ikatan antara IgM anti-O9 yang terkonjugasi pada partikel latex yang berwarna dengan lipopolisakarida *Salmonella typhi* yang terkonjugasi pada partikel magnetik latex (Handayani, 2020).

Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan 3 macam komponen, meliputi: 1) tabung berbentuk V, yang juga berfungsi untuk meningkatkan sensitivitas, 2) Reagen A, yang mengandung partikel magnetik yang diselubungi dengan antigen *S.typhi* O9, 3) Reagen B, yang mengandung partikel lateks berwarna biru yang diselubungi dengan antibodi monoklonal spesifik untuk antigen O9. Untuk melakukan prosedur pemeriksaan ini, satu tetes serum (25 μ L) reagen A. Tabung ditambahkan dua tetes reagen B (50 μ L). Hal tersebut dilakukan pada kelima tabung lainnya. Tabung-tabung tersebut kemudian diletakkan pada rak tabung yang mengandung magnet dan diputar selama 2 menit dengan kecepatan 250 rpm (Handayani, 2020).



Sumber : Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medik (TLM)
Imunoserologi, Nina Marlina dkk, 2018.
Gambar 2.5 Hasil Pemeriksaan Tubex

Interpretasi hasil dilakukan berdasarkan warna larutan campuran yang dapat bervariasi dari kemerahan hingga kebiruan. Berdasarkan warna inilah ditentukan skor, yang interpretasinya dapat dilihat pada tabel pengujian Tubex. Jika serum tidak mengandung antibodi terhadap O9, reagen B ini bereaksi dengan reagen A. Ketika diletakkan pada daerah mengandung medan magnet (magnet rak), komponen magnet yang dikandung reagen A akan tertarik pada magnet rak, dengan membawa serta pewarna yang dikandung oleh reagen B (Kim, 2016).

c. Elisa

Uji Elisa (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) digunakan untuk melacak antibodi terhadap antigen *S.typhi*. Antibodi yang dilacak dengan uji ini tergantung dari jenis antigen yang dipakai (Chaicumpa dkk, 1992).

Terdapat variasi nilai yang luas baik sensitivitas maupun spesifisitas dari deteksi antigen spesifik *S.typhi* karena tergantung dari beberapa hal, yakni jenis antigen, jenis spesimen yang diperiksa, teknik yang dipakai untuk melacak antigen tersebut, jenis antibodi yang digunakan dalam tes (poliklonal atau monoklonal), dan waktu pengambilan spesimen (stadium dini atau lanjut dalam perjalanan penyakit) (Handojo, 1996).



Sumber : Laporan Praktikum Elisa
(Enzyme Linked Immune-Sorbent Assay), Tika dkk, 2016.
Gambar 2.6 Pemeriksaan sampel serum dengan Elisa

b. Pemeriksaan Bakteriologis dengan Isolasi dan Biakan Kuman

Diagnosis pasti infeksi tifoid dapat ditegakkan bila ditemukan bakteri *Salmonella typhi* dalam biakan dari darah, urine, feses, sumsum tulang, cairan duodenum. Berkaitan dengan patogenesis penyakit, maka bakteri akan lebih mudah ditemukan dalam darah dan sumsum tulang pada awal penyakit, sedangkan pada stadium berikutnya dapat ditemukan di dalam urine dan feses (Handayani, 2020).

Kultur darah adalah prosedur untuk mendeteksi infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri atau jamur. Kultur darah bertujuan mencari etiologi bakteremi dan fungemi dengan cara kultur secara aerob dan anaerob, identifikasi bakteri dan tes sensitivitas antibiotik yang diisolasi (Handayani, 2020).

Media pembiakan yang direkomendasikan untuk *Salmonella typhi* adalah media empedu (gall) dari sapi dimana dikatakan media Gall ini dapat meningkatkan positivitas hasil karena hanya *Salmonella typhi* yang dapat tumbuh pada media tersebut. Masing-masing koloni terpilih diamati morfologinya, meliputi : warna koloni, bentuk,

diameter 1-2 mm, tepi, elevasi, sifat yaitu berdasarkan kemampuannya untuk memfermentasikan laktosa, atau kemampuannya untuk menghemolisa sel darah merah. Hasil yang menunjukkan ditemukannya bakteri dalam darah dengan cara kultur disebut bakteremi, dan merupakan penyakit yang mengancam jiwa, maka sangat penting dilakukan pendeteksian dengan cepat (Handayani, 2020).



Sumber : Identifikasi dan Diagnosis Infeksi Bakteri *Salmonella typhi*, Made dkk, 2017.

Gambar 2.7 Pertumbuhan *Salmonella typhi* pada media SS Agar.

Indikasi kultur darah adalah jika dicurigai terjadi bakteremi atau septikemi dilihat dari gejala klinik, mungkin akan timbul gejala seperti : demam, mual, muntah, menggigil, denyut jantung cepat (*tachycardia*), pusing, hipotensi, syok, leukositosis, serta perubahan lain dalam sistem organ dan atau laboratoris. Biakan darah terhadap *Salmonella* juga tergantung dari saat pengambilan pada perjalanan penyakit. Sensitivitas kultur darah akan menurun pada sampel penderita yang telah mendapatkan antibiotika dan meningkat sesuai dengan volume darah dan rasio darah dengan media kultur yang dipakai (Handayani, 2020).

Hasil biakan yang positif memastikan infeksi tifoid akan tetapi hasil negatif tidak menyingkirkan demam tifoid, karena hasilnya

tergantung pada beberapa faktor. Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil biakan meliputi jumlah darah yang diambil, perbandingan volume darah dari media empedu dan waktu pengambilan darah (Handayani, 2020).

3. Validitas Metode Uji Diagnostik

Uji diagnostik digunakan dalam melakukan prosedur diagnostik dengan beberapa test secara bertahap untuk meningkatkan probabilitas individu mengalami suatu penyakit tertentu. Uji diagnostik dan skrining memiliki tujuan yang sama yaitu untuk menilai validitas dan realibilitas suatu tes dalam mendeteksi kemungkinan adanya suatu penyakit secara lebih dini. Validitas meliputi nilai sensitivitas dan spesifisitas (Wayan dkk, 2016).

a. Validitas

Validitas merupakan suatu pengujian yang menunjukkan kemampuan (ketepatan) untuk mendapatkan nilai yang sesuai dengan kenyataan sebenarnya.

$$Akurasi = \frac{TP + TN}{Total} \times 100\%$$

b. Sensitivitas

Proporsi hasil test positif di antara orang-orang yang sakit atau dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut :

$$Sensitifitas = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$$

Semakin tinggi sensitifitas suatu pengujian maka semakin banyak mendapatkan hasil positif pada orang sakit atau semakin sedikit hasil negatif palsu.

c. Spesifisitas

Proporsi hasil test negatif di antara orang-orang yang tidak sakit atau dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut :

$$Spesifisitas = \frac{TN}{FP + TN} \times 100\%$$

Semakin tinggi spesifisitas suatu pegujian maka semakin banyak mendapatkan hasil test negatif pada orang-orang yang tidak sakit atau semakin sedikit jumlah positif palsu.

d. Positive Predictive Value (PPV) / NPP

Proporsi orang yang sakit diantara hasil tes positif atau dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut :

$$NPP = \frac{TP}{TP + FP} \times 100\%$$

PPV/NPP menunjukkan besarnya kemungkinan mengalami sakit pada orang-orang dengan hasil test positif.

e. Negative Predictive Value (NPV) / NPN

Proporsi orang yang tidak sakit diantara hasil test negatif atau dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut :

$$NPN = \frac{TN}{FN + TN} \times 100\%$$

NPV/NPN menunjukkan besarnya kemungkinan tidak mengalami sakit pada orang-orang dengan hasil test negatif.

Tabel 2.1 test uji berskala data nominal 2 katagori maka hasil pengamatan disajikan dalam bentuk tabulasi silang 2

		Baku Emas		
		Sakit	Tidak sakit	
Test yang dinilai	+	TP	FP	TP+FP
	-	FN	TN	FP+TN
		TP+FN	FP+TN	Total

Sumber : (Wayan dkk, 2016).

Keterangan :

TP = jumlah yang dinyatakan positif sakit

FP = jumlah yang dinyatakan positif tidak sakit

TN = jumlah yang dinyatakan negatif sakit

FN = jumlah yang dinyatakan negatif tidak sakit

Total = jumlah sampel yang diteliti

f. Likelihood Ratio (LR)

a. LR (+) adalah rasio antara probabilitas tes yang positif pada individu yang berpenyakit dengan probabilitas tes yang positif pada individu yang tidak berpenyakit. LR pada hasil tes (+) menunjukkan berapa kali kemungkinan hasil tes (+) terjadi pada kelompok populasi yang berpenyakit dibandingkan dengan hasil tes (+) pada kelompok populasi yang tidak berpenyakit. LR dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$\mathbf{LR(+)} = \mathbf{Sensitifitas/(1-Spesifisitas)}$$

LR(+) adalah indikator yang terbaik untuk memasukkan kemungkinan seseorang menderita penyakit. Nilai LR(+) yang semakin besar, maka semakin besar kemungkinan seseorang menderita penyakit (kemungkinan kebenaran diagnosis semakin besar). Tes diagnostik yang baik ditunjukkan dengan nilai $LR(+) > 10$.

b. LR(-) adalah rasio antara probabilitas hasil tes negatif pada individu yang berpenyakit dengan probabilitas hasil tes negatif pada individu yang tidak berpenyakit. LR pada hasil tes (-) menunjukkan berapa kali lebih jarang sebuah hasil tes (-) terjadi pada kelompok berpenyakit dibandingkan kelompok yang berpenyakit. LR(-) dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$\mathbf{LR(-)} = \mathbf{(1-Sensitivitas)/Spesifisitas}$$

Nilai LR(-) biasanya kurang dari 1, semakin kecil LR(-) maka tes akan semakin baik (Risanto, 2017).

Tabel 2.2 nilai LR yang ideal

LR(+)	LR(-)	Impact on likelihood
10	0.1	Excellent
6	0.2	Very good
2	0.5	Fair
1	1	Useless

Sumber : (Risanto, 2017).

B. Kerangka Konsep

