

## **KARYA AKHIR**

**NILAI DIAGNOSTIK UJI TYPHIDOT DAN TUBEX-TF DALAM  
DIAGNOSIS DEMAM TIFOID MENGGUNAKAN  
COMPOSITE REFERENCE STANDARD  
(KULTUR DARAH DAN NESTED POLYMERASE CHAIN REACTION)**

*DIAGNOSTIC VALUE OF TYPHIDOT AND TUBEX-TF TESTS IN THE  
DIAGNOSIS OF TYPHOID FEVER  
USING COMPOSITE REFERENCE STANDARD  
(BLOOD CULTURE AND NESTED POLYMERASE CHAIN REACTION)*

**EUNIKE JAEQUELINE SALIPADANG**

**C105 192 006**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**NILAI DIAGNOSTIK UJI TYPHIDOT DAN TUBEX-TF DALAM  
DIAGNOSIS DEMAM TIFOID MENGGUNAKAN  
*COMPOSITE REFERENCE STANDARD*  
(KULTUR DARAH DAN *NESTED POLYMERASE CHAIN REACTION*)**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi

Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**EUNIKE JAEQUELINE SALIPADANG**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**NILAI DIAGNOSTIK UJI TYPHIDOT DAN TUBEX-TF DALAM  
DIAGNOSIS DEMAM TIFOID MENGGUNAKAN  
COMPOSITE REFERENCE STANDARD  
(KULTUR DARAH DAN NESTED POLYMERASE CHAIN REACTION)**

Disusun dan diajukan oleh:

**EUNIKE JAEQUELINE SALIPADANG**

**NIM: C105192006**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 03 Juni 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Menyetujui,

Pembimbing Utama,



Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)  
NIP. 19591109 198610 1 001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. St. Aizah Lawang, M. Kes. Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

Ketua Program Studi,



Dr. dr. St. Aizah Lawang, M. Kes. Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,



Prof. Dr. dr. Haorani Rasyid, M. Kes. Sp. PD-KGH, Sp. GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Eunike Jaequeline Salipadang

Nomor Mahasiswa : C 105 19 2 006

Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 03 Juli 2024

Yang menyatakan,



Eunike Jaequeline Salipadang

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan yang Maha Kuasa yang telah melimpahkan berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak) Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K), Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K), dan dr. Ninny Meutia Pelupessy, Sp.A, sebagai pembimbing materi dan metodologi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu dr. Rahmawaty Rahimi, M.Kes, Sp.A(K), dr. Adhariana H.K, M.Kes, Sp.A(K), dan dr. Besse Sarmila, M.Kes, Sp.A(K).

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis-I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak

- atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
  5. Seluruh staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis dan staf di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo serta rumah sakit jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
  6. Kedua orangtua saya, yaitu ayah saya Drs. Daniel Salipadang dan ibu saya Kartini Tudang, S.E., yang senantiasa mendukung dalam doa dan memberikan kasih sayang dan kesabaran sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
  7. Mertua saya, yaitu Ludia Mindi, yang juga turut mendukung dalam doa dan memberikan kasih sayang dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
  8. Suami saya tercinta, Roni Syukur, S.T., M.H. dan kedua putri saya yang cantik Princess Loveeta Syukur dan Revayah Shekinah Syukur Salipadang, atas doa, kesabaran yang penuh, pengorbanan, dan cinta kasih yang tulus yang selalu menjadi sumber inspirasi dan semangat saya selama menjalani proses pendidikan.
  9. Ketiga adik laki-laki saya, Hesron Salipadang, Erich Pangruruk Salipadang, dan Fernando Pangruruk Salipadang, serta anggota keluarga yang lain yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, atas doa dan dukungannya selama menjalani proses Pendidikan.
  10. Saudara dan saudari seperjuangan saya dalam menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak, angkatan Januari 2020 "Eyang Subur", yaitu dr. Dian Jabal Rahman Bey, dr. Clara Parannuan, dr. Lusannita, dr. Irfadah Dinar, dan dr. Muh. Rifani, atas

dukungan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagi suka dan duka bersama selama penulis menjalani pendidikan.

11. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan selama menjalani masa pendidikan dan dalam penulisan karya akhir ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 03 Juli 2024

Eunike Jaequeline Salipadang

## ABSTRAK

EUNIKE JAEQUELINE SALIPADANG. Nilai Diagnostik Uji Typhidot dan Tubex-Tf dalam Diagnosis Demam Tifoid Menggunakan Composite Reference Standar (Kultur Darah dan *Nested Polymerase Chain Reaction*) (dibimbing oleh Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K), Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K), dr. Ninny Meutia Pelupessy, Sp.A, dr. Rahmawaty Rahimi, M.Kes, Sp.A(K), dr. Adhariana H.K, M.Kes, Sp.A(K), dr. Besse Sarmila, M.Kes, Sp.A(K))

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik yang tetap menjadi masalah kesehatan global yang signifikan, terutama di daerah endemik. Typhidot dan TUBEX-TF-TF menyajikan pemeriksaan yang cepat, mudah, dan hemat biaya, namun kinerja diagnostiknya masih perlu dievaluasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi akurasi diagnostik Typhidot dan TUBEX-TF-TF untuk demam tifoid pada anak dengan menggunakan Standar Referensi Komposit yang terdiri dari kultur darah dan *nested* PCR dan mencatat kinerjanya berdasarkan lama demam. Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik dengan desain *cross sectional* yang melibatkan anak-anak yang diduga menderita demam tifoid berusia 1 hingga 18 tahun, di 7 rumah sakit di Sulawesi Selatan, Indonesia dari bulan November 2023 hingga April 2024. Sampel darah vena dikumpulkan dari setiap responden dan diuji menggunakan TUBEX-TF, Typhidot, dan standar referensi komposit, kombinasi dari kultur darah dan *nested* PCR, untuk meningkatkan akurasi diagnostik. Dari 85 sampel, sebanyak 27 sampel (31,8%) positif untuk Typhidot, 14 (16,4%) untuk TUBEX-TF +4, dan 44 (51,7%) untuk TUBEX-TF +≥6. Tingkat positif untuk Typhidot dan TUBEX-TF +≥6, paling tinggi pada minggu pertama demam ( $p < 0,01$ ). Sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV (95% CI) dari Typhidot adalah 43,55% (31,0-56,7), 100% (85,2-100), 100%, dan 39,66%, dan TUBEX-TF +≥6 adalah 70,97% (58,1-81,8), 73,91% (51,6-89,8), 88%, dan 48,57%. Kombinasi Typhidot dan TUBEX-TF juga diuji dan menghasilkan nilai diagnostik yang lebih tinggi ( $p = 0,000$ ). Oleh karena itu, kami mengusulkan agar kombinasi pengujian Typhidot dan TUBEX-TF dapat menjadi strategi yang efektif dalam diagnosis demam tifoid.

Kata kunci: Tubex-TF, Typhidot, standar referensi komposit, kultur darah, *nested* PCR, anak



## ABSTRACT

EUNIKE JAEQUELINE SALIPADANG. Diagnostic Value of Typhidot and Tubex-Tf Tests in the Diagnosis of Typhoid Fever Using Composite Reference Standards (Blood Culture and Nested Polymerase Chain Reaction) (supervised by Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K), Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K), dr. Ninny Meutia Pelupessy, Sp.A, dr. Rahmawaty Rahimi, M.Kes, Sp.A(K), dr. Adhariana H.K, M.Kes, Sp.A(K), dr. Besse Sarmila, M.Kes, Sp.A(K))

Typhoid fever, a systemic infection remains a significant global health concern, especially in endemic areas. Typhidot and TUBEX-TF-TF presents a quick, easy, and cost-effective, however, its diagnostic performance still needs to be evaluated. This study is aimed evaluate Typhidot and TUBEX-TF-TF diagnostic accuracy for typhoid fever in children using CRS composed of blood culture and PCR and record its performance on fever days. This is a diagnostic study with a cross-sectional design involving children suspected of typhoid fever aged 1 to 18 years, in 7 hospitals in South Sulawesi, Indonesia from November 2023 to April 2024. Venous blood samples were collected from each respondent and tested using TUBEX-TF, Typhidot, and composite reference standard, a combination of blood culture and nested PCR, to improve diagnostic accuracy. Of 85 samples, 27 (31.8%) were positive for Typhidot, 14 (16.4%) for TUBEX-TF +4, and 44 (51.7%) for TUBEX-TF +≥6. The positive rate for Typhidot dan TUBEX-TF +≥6, was highest in the first week of fever ( $p < 0.01$ ). The sensitivity, specificity, PPV, and NPV (95% CI) of Typhidot were 43.55% (31.0-56.7), 100% (85.2-100), 100%, and 39.66%, respectively, and of TUBEX-TF +≥6 were 70.97% (58.1-81.8), 73.91% (51.6-89.8), 88%, and 48.57%, respectively. The combination of Typhidot and TUBEX-TF was also tested and resulted in higher diagnostic values ( $p = 0.000$ ). Therefore, we propose that combined Typhidot and TUBEX-TF testing can be an effective strategy in the diagnosis of typhoid fever.

**Key words:** Tubex-TF, Typhidot, composite reference standard, blood culture, nested PCR, children

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiii
BAB.I. PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	4
I.3 Tujuan Penelitian .....	5
I.3.1 Tujuan Umum Penelitian.....	5
I.3.2 Tujuan Khusus Penelitian .....	5
I.4 Hipotesis Penelitian.....	5
I.5 Manfaat Penelitian .....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7

II.1 Pendahuluan .....	7
II.2 <i>Salmonella Typhi</i> ( <i>S. Typhi</i> ) .....	8
II.2.1 Karakteristik dan Klasifikasi .....	8
II.2.2 Anatomi .....	11
II.2.3 Biokimia .....	17
II.2.4 Struktur Antigen .....	18
II.2.5 Faktor Virulensi Bakteri.....	20
II.3 Demam Tifoid.....	22
II.3.1 Etiologi.....	22
II.3.2 Epidemiologi.....	23
II.3.3 Patogenesis Demam Tifoid.....	23
II.3.4 Respon Imunitas terhadap Infeksi <i>S. Typhi</i> ...	27
II.3.5 Diagnosis.....	29
II.3.5.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis .....	29
II.3.5.2 Pemeriksaan Penunjang.....	31
II.4 Tatalaksana .....	45
II.5 Komplikasi.....	49
II.6 Diferensial Diagnosis .....	51
II.7 <i>Follow Up</i> .....	54
II.7.1 Relaps dan Reinfeksi .....	54
II.7.2 <i>Fecal Shedding</i> dan Karier Kronis .....	54
II.8 Pencegahan Demam Tifoid.....	55
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>58</b>

III.1 Kerangka Teori .....	58
III.2 Kerangka Konsep .....	59
<b>BAB IV. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>60</b>
IV.1 Desain Penelitian.....	60
IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	60
IV.3 Populasi Penelitian .....	60
IV.3.1 Populasi .....	60
IV.3.2 Populasi Target.....	60
IV.3.3 Populasi Terjangkau.....	61
IV.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel .....	61
IV.5 Perkiraan Besar Sampel.....	61
IV.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	62
IV.6.1 Kriteria Inklusi.....	62
IV.6.2 Kriteria Eksklusi.....	62
IV.7 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	62
IV.7.1 <i>Informed Consent</i> .....	62
IV.7.2 <i>Ethical Clearance</i> .....	62
IV.8 Cara Kerja .....	63
IV.8.1 Alokasi Subyek.....	63
IV.8.2 Prosedur Penelitian .....	63
IV.8.2.1 Pencatatan Data Sampel .....	63
IV.8.2.1 Prosedur Pemeriksaan .....	63
IV.9 Alur Penelitian .....	67

IV.10 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	68
IV.10.1 Identifikasi Variabel .....	68
IV.10.2 Klasifikasi Variabel .....	68
IV.10.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala Penelitian .....	68
IV.10.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi Kedudukannya .....	68
IV.11 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	69
IV.11.1. Definisi Operasional .....	69
IV.11.2. Kriteria Objektif.....	71
IV.12 Pengolahan dan Analisis Data .....	72
IV.12.1 Pengolahan Data.....	72
IV.12.2. Analisis Karakteristik Sampel .....	72
IV.13. Penilaian Hasil Uji Hipotesis .....	76
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>78</b>
V.1 Karakteristik Subjek Penelitian .....	78
V.2 Analisis Perbandingan Luaran Positif pada Uji Typhidot, Tubex +4, Tubex +≥6, dan Kultur Darah terhadap Luaran Positif dan Negatif pada Pemeriksaan PCR .....	82
V.3 Analisis Hubungan antara Luaran Positif pada Pemeriksaan Typhidot, Tubex, Kultur darah, dan PCR	

berdasarkan Durasi Demam dari Pasien Tersangka Demam Tifoid.....	83
V.4 Analisis Hubungan Antara Luaran Tes Typhidot, Tubex-TF, dan Kultur Darah, dibandingkan dengan Tes PCR Berdasarkan Durasi Demam.....	84
V.5 Evaluasi Nilai Diagnostik dari Tes Typhidot dan Tubex-TF.....	87
V.6 Penentuan <i>Cut-Off Point</i> Hasil Positif Kuat Tes Tubex-TF dalam Diagnosis Demam Tifoid .....	89
<b>BAB VI. PEMBAHASAN.....</b>	<b>91</b>
VI.1 Hubungan Karakteristik Demografis dengan Kejadian Demam Tifoid.....	91
VI.2 Hubungan Manifestasi Klinis dengan Kejadian Demam Tifoid.....	92
VI.3 <i>Composite Reference Standard</i> sebagai Baku Emas.....	92
VI.4 Analisis Nilai Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Ramal Positif, dan Nilai Ramal Negatif dari Uji Diagnostik yang Digunakan.....	95
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>100</b>
VII.1 Kesimpulan.....	100
VII.2 Saran.....	101
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>102</b>

LAMPIRAN.....

117

## DAFTAR TABEL

Nomor		halaman
1.	Interpretasi hasil pemeriksaan Tubex-TF.....	39
2a.	Matriks Sintesis Literatur Tubex dan Typhidot.....	45
2b.	Analisis Efektivitas Pemeriksaan Tubex-TF berdasarkan Tabel 2a.....	45
2c.	Analisis Efektivitas Pemeriksaan Typhidot berdasarkan Tabel 2a.....	45
3.	Ringkasan Metode Diagnostik Demam Tifoid yang Tersedia Saat ini.....	48
4.	Data Demografis dan Karakteristik Sampel Penelitian.....	78
5.	Karakteristik Sampel berdasarkan Tanda dan Gejala dari Demam Tifoid.....	80
6.	Analisis Hubungan Karakteristik Sampel Sampel dengan Hasil Pemeriksaan PCR.....	81
7.	Hubungan Antara Luaran Positif pada Pemeriksaan Typhidot, Tubex-TF, Kultur darah, dan PCR berdasarkan Durasi Demam dari Pasien Tersangka Demam Tifoid.....	84
8a.	Hubungan Antara Luaran Uji Typhidot dengan Uji PCR Berdasarkan Durasi Demam.....	85
8b.	Hubungan antara Luaran Uji Tubex-TF +4 dengan Uji PCR Berdasarkan Durasi Demam.....	85



8c.	Hubungan Antara Luaran Uji Tubex-TF $\geq$ +6 dengan Uji PCR Berdasarkan Durasi Demam.....	86
8d.	Hubungan Antara Luaran Kultur Darah dengan Tes PCR Berdasarkan Durasi Demam.....	86
9.	Perbandingan Nilai Sensitivitas, Spesifitas, NRP, dan NRN Dari pemeriksaan Tubex-TF dan Typhidot, dengan Menggunakan Kultur Darah, <i>Nested</i> PCR, dan Composite Reference Standard (Kultur Darah dan PCR).....	87
10.	Analisis ROC nilai <i>Cut-off Point</i> Tes Tubex-TF dalam Diagnosis Demam Tifoid.....	90

## DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
1.	Bagan Taksonomi <i>Salmonella</i> dan klasifikasi umum.....	9
2.	Kuman <i>S. Typhi</i> secara skematik .....	11
3.	Struktur Flagela Bakteri.....	12
4.	Struktur dinding sel bakteri.....	12
5.	Struktur dinding sel bakteri gram negatif.....	13
6.	Struktur membran sel.....	14
7.	DNA Bakteri.....	16
8.	Plasmid Bakteri.....	16
9.	Skematik antigen kuman <i>S. Typhi</i> .....	19
10.	Faktor Virulensi Bakteri <i>S. Typhi</i> .....	21
11.	Mekanisme terjadi bakterimia oleh <i>S. Typhi</i> .....	24
12.	Patogenesis masuknya kuman <i>S. Typhi</i> .....	26
13.	Respons antibodi terhadap infeksi <i>S. Typhi</i> .....	28
14.	Peningkatan nilai laboratorium demam tifoid.....	32
15.	a. Tes kit Widal.....	34
	b. Slide tes Widal.....	34
16.	Skala warna hasil uji Tubex-TF.....	38
17.	a. Tes kit Typhidot.....	39
	b. Skematik hasil pemeriksaan Typhidot.....	39
18.	Pertumbuhan bakteri <i>S. Typhi</i> pada berbagai medium.....	41
19.	Alur Penelitian.....	67
20a.	Perbandingan Luaran Positif pada Typhidot, Tubex +4, Tubex ≥ +6, dan Kultur Darah terhadap Luaran Positif pada PCR.....	82
20b.	Perbandingan Luaran Positif pada Typhidot, Tubex +4, Tubex ≥ +6, dan Kultur Darah terhadap Luaran Negatif pada PCR.....	83
21.	Kurva ROC sebagai <i>Cut-off Point</i> Nilai Diagnostik Hasil Positif Kuat Uji Tubex-TF dalam Diagnosis Demam Tifoid....	89

22.	Kurva Nilai <i>Cut-Off Point</i> Sensitivitas dan Spesifitas Terbaik dari Hasil Tes Tubex-TF dalam Diagnosis Demam Tifoid.....	90
-----	--	----

---

## DAFTAR SINGKATAN

---

+RL	: Likelihood Ratio Positive
µl	: Mikroliter
ALT	: Alanine Aminotransferase
APCs	: Antigen Presenting Cells
AST	: Aspartat Aminotransferase
ATR	: Acid Tolerance Response
AUC	: Area Under the Curve
BAP	: Blood Agar Plate
BB	: Berat Badan
BHIB	: Brain Heart Infusion Broth
CCL	: CC motif Chemocine Ligand
CD	: Cluster Differential
CDC	: Centers for Disease Control
CFR	: Case Fatality Rate
CI	: Confidence Interval
CMI	: Cell Mediated Immunity
CRP	: C-Reactive Protein
CRS	: Composite Reference Standard
DAMPs	: Damaged-Associated Molecular Patterns
DC	: Dendritic Cells
DI	: desiliter
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
dsb.	: Dan Sebagainya
EDTA	: Ethylene Diamine Tetra-Acetic Acid
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMB	: Eosin Methylene Blue
Et al	: Et Alia
FPR	: False Positive Rate
GOT	: Glutamic Oxaloacetic Transaminase

---

---

<b>GPT</b>	: Glutamic Pyruvic Transaminase
<b>GuSCN</b>	: Guanidinium Tiosianat
<b>H</b>	: Histamin
<b>H<sub>2</sub>S</b>	: Hydrogen Sulfide
<b>hB</b>	: Hemoglobin
<b>HCL</b>	: Hidrogen Klorida
<b>HIV</b>	: Human Immunodeficiency Virus Hormone
<b>ICAM1</b>	: Inter Celular Adhesion Molecul 1
<b>IFN</b>	: Interferon
<b>Ig</b>	: Immunoglobulin
<b>IL</b>	: Interleukin
<b>IM</b>	: Intra Muscular
<b>IMBI</b>	: Inhibition Magnetic binding immunoassay
<b>IMT</b>	: Indeks Massa Tubuh
<b>IV</b>	: Intra Vena
<b>kgBB</b>	: Kilogram Berat Badan
<b>KID</b>	: Koagulasi Intravaskular Diseminata
<b>LAM</b>	: Lipoarabinomannan
<b>Limf</b>	: Limfosit
<b>LPS</b>	: Lipopolisakarida
<b>LR</b>	: Likelihood ratio
<b>LTA</b>	: Lipoteichoic Acid
<b>M Cells</b>	: Microfold Cells
<b>MAb</b>	: Monoclonal Antibody
<b>MC</b>	: Mac Conkay
<b>MDR</b>	: multidrug-resisten
<b>Mg</b>	: Miligram
<b>MHC</b>	: Major Histocompatibility Complex
<b>mL</b>	: Mililiter
<b>Mono</b>	: Monosit

---

---

MR	: Methyl Red
NaCl	: Natrium Chlorida
NaOH	: Natrium Hidroksida
NCHS	: National Center for Health Statistics
Neut	: Neutrofil
NK	: Natural Killer
NLF	: Non Laktosa Fermenter
NO	: Nitrite Oxyde
NPV	: Negative Predictive Value
NRN/NPV	: Nilai ramal negatif/ negative predictive value
NTS	: Non-tifoidal Salmonella
OMP	: Outer Membrane Proteine
PAMPs	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PCR	: Polymerase Chain Reaction
pH	: Potential Hydrogen
PLT	: Platelet
PNS	: Pegawai Negeri Sipil
PPV	: Positive Predictive Value
PRRs	: Pathogen Recognition Receptors
RDT	: Rapid Diagnostic Test
RES	: Reticuloendothelial System
RNA	: Ribonucleic Acid
ROC	: Receiver Operating Characteristics
ROS	: Reactive Oxygen Species
rpm	: Revolution Per Minute
RS	: Rumah Sakit
RSUD	: rumah Sakit Umum daerah
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
S.	: Salmonella
SD	: Sekolah Dasar

---

---

<b>SGOT</b>	: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
<b>SGPT</b>	: Serum Glutamic Pyruvate Transaminase
<b>SIADH</b>	: Syndrome Of Inappropriate Release Of Antidiuretic
<b>SiO<sub>2</sub></b>	: Silikon dioksida
<b>SMA</b>	: Sekolah Menengah Atas
<b>SMP</b>	: Sekolah Menengah Pertama
<b>SPI</b>	: Salmonella Pathogenicity Island
<b>SPSS</b>	: Statistical Product and Service Solutions
<b>SRMs</b>	: Soluble Recognition Molecules
<b>SSA</b>	: Salmonella Shigela Agar
<b>STAT3</b>	: Signal Transducer and Activator of Transcription
<b>T3SS</b>	: Type III Secretion System
<b>TB</b>	: Tinggi Badan
<b>TBC</b>	: Tuberculosis
<b>TCR</b>	: T-Cell Receptor
<b>TCV</b>	: Typhoid Conjugate Vaccines
<b>Th</b>	: T Helper
<b>TLRs</b>	: Toll Like Receptors
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor Alpha
<b>TPR</b>	: True Positive Rate
<b>TSIA</b>	: Triple Sugar Iron Agar
<b>UGD</b>	: Unit Gawat Darurat
<b>VCAM-1</b>	: Vascular Cell Adhesion Molecul 1
<b>VP</b>	: Voges Proskauer
<b>WBC</b>	: White Blood Cell
<b>WHO</b>	: World Health Organization
<b>Mm</b>	: Mikrometer

---

## DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/ Subjek Penelitian.....	112
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapatkan Penjelasan.....	115
Lampiran 3. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	117
Lampiran 4. Data Mentah Penelitian.....	118
Lampiran 5. Hasil Pengolahan Data secara Statistik.....	121



# BAB I PENDAHULUAN

## I.1 Latar Belakang

Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang dapat mengancam jiwa yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* serotipe Typhi (disingkat *Salmonella* Typhi atau *S. Typhi*).<sup>1</sup> Penyakit demam tifoid memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi, meningkatkan kasus-kasus karier dan resistensi obat sehingga memberikan beban ekonomi untuk biaya pengawasan, pencegahan, dan pengobatan di negara-negara maju dan negara-negara berkembang, seperti negara di Asia Selatan dan Asia Tenggara, sebagian Afrika dan Amerika Latin.<sup>1,2</sup>

Diseluruh dunia, pada tahun 2019 terdapat 9 juta kasus demam tifoid dan dengan total 110.000 kasus kematian.<sup>3</sup> Di Indonesia, kasus demam tifoid berkisar 350-810 per 100.000 penduduk, dengan prevalensi 1,6%, menduduki urutan ke-5 penyakit menular yang terjadi pada semua umur (6%) serta menduduki urutan ke-15 dalam penyebab kematian semua umur di Indonesia (1,6%).<sup>4</sup> Populasi anak merupakan populasi tertinggi kejadian demam tifoid. Kecepatan dan ketepatan metode diagnostik yang digunakan akan mempermudah pengobatan dan mencegah komplikasi yang berat dan fatal.<sup>2</sup>

Pemeriksaan kultur baik darah, urin, tinja, empedu, dan sumsum tulang merupakan pemeriksaan yang telah ditetapkan sebagai baku emas untuk diagnosis demam tifoid, namun seringkali memberikan hasil negatif dan juga pengerjaannya membutuhkan waktu dan biaya yang cukup besar, dan tidak semua laboratorium mempunyai fasilitas pemeriksaan kultur. Adapun hasil negatif disebabkan beberapa faktor antara lain pemakaian antibiotik sebelum pengambilan spesimen, waktu pengambilan sampel, volume sampel, serta transportasi yang lama sehingga sensitivitas pemeriksaan juga menurun.<sup>5,6,7</sup> Metode kultur mempunyai spesifisitas yang

tinggi tetapi sensitifitasnya rendah sekitar 50% sehingga memerlukan pengembangan teknik diagnosis yang lain untuk meningkatkan sensitifitasnya.<sup>8,9</sup> Pemeriksaan serologis merupakan alternatif metode diagnosis yang cepat, mudah dan andal untuk mendeteksi demam tifoid.<sup>10</sup>

Pemeriksaan Tubex-TF dan Typhidot merupakan pemeriksaan serologis yang memiliki keunggulan dalam mendiagnosis penyakit demam tifoid dibandingkan dengan uji lain karena pemeriksaan tersebut cepat, mudah dilakukan dan terjangkau harganya untuk negara berkembang dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik.<sup>11,12,13</sup>

Uji Tubex-TF merupakan uji aglutinasi kompetitif semikuantitatif dengan metode *inhibition magnetic binding immunoassay (IMBI)* untuk mendeteksi adanya antibodi IgM terhadap antigen lipopolisakarida (LPS) O9 S. Typhi.<sup>14,15</sup> Antigen LPS O-9 sangat spesifik terhadap S. Typhi karena mengandung gula yang sangat jarang yaitu epitop  $\alpha$ -D-tyvelose sehingga reaksi silang dengan kuman *Salmonella* Nontyphoidal atau *Salmonella* Typhoidal sangat kecil terjadi. Antigen LPS O-9 adalah tipe *thymus-independent*, sangat imunogenik dan responsif terutama pada anak.<sup>14,13,16,17</sup> Kekurangan metode ini antara lain adalah reaksi silang dengan antigen lain, variasi antigen, sensitifitas untuk beberapa sampel dalam matriks.<sup>18,19,20</sup> Hasil negatif palsu dapat terjadi selama minggu ke-2 kedua penyakit akibat penurunan kadar IgM.<sup>17,21,22</sup> IgM akan muncul 48 jam setelah terpapar antigen,<sup>23</sup> namun beberapa referensi lain menyatakan bahwa IgM akan muncul pada hari ke 3-4 demam.<sup>24,25,26</sup>

Uji Typhidot (*dot enzyme immunosorbent assay*) mendeteksi antibodi IgM dan IgG terhadap antigen pada membran luar protein / *Outer Membrane Protein (OMP)* S. Typhi.<sup>7,27</sup> Pemeriksaan menggunakan suatu membran nitroselulosa yang diisi 50-kDa protein spesifik dan antigen kontrol. Deteksi antibodi IgM menunjukkan tahap awal infeksi, deteksi IgG dan IgM menunjukkan fase tengah infeksi, sedangkan adanya peningkatan IgG menandakan infeksi yang lebih lanjut atau reinfeksi atau *carrier*. Untuk membuktikan suatu kasus adalah karier, maka perlu dikombinasikan

dengan pemeriksaan kultur urin dan feses.<sup>17</sup> Pada infeksi primer, IgM dapat terdeteksi pada hari ke 3-4, sedangkan pada infeksi sekunder/ rekuren dapat terdeteksi lebih awal pada hari ke-2.<sup>7</sup> Walaupun kultur merupakan pemeriksaan *gold standard*, perbandingan kepekaan Typhidot dibandingkan dengan metode kultur masih lebih baik. Kelebihan metode ini juga tidak ada reaksi silang dengan *Salmonella* Nontifoidal.<sup>14,15</sup>

Metode pemeriksaan *nested Polymerase Chain Reaction* (PCR) merupakan metode molekuler untuk mendeteksi DNA (asam nukleat) antigen Vi gen flagelin bakteri *S. Typhi* dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat dan memiliki keuntungan dari pada metode PCR konvensional, yaitu nilai sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi karena dapat mendeteksi materi genetik target (DNA atau RNA) yang sangat sedikit jumlahnya dalam sampel dan dapat mengurangi kontaminasi dengan materi genetik non typhoidal karena dilakukan 2 set amplifikasi dengan primer yang lebih spesifik.<sup>28,29,30</sup> Studi di Papua Nugini oleh Siba *et al* menggabungkan PCR dengan kultur darah sebagai *gold standard* (*composite reference standard*) untuk evaluasi diagnosis demam tifoid.<sup>17</sup> Pemeriksaan PCR tidak umum dikerjakan karena mahal dan membutuhkan pengaturan laboratorium yang sangat khusus, juga tidak semua laboratorium terfasilitasi PCR. Kelebihan pemeriksaan ini adalah kemampuannya mendeteksi mikroorganisme *viable* pada pasien yang mendapatkan pengobatan antibiotik.<sup>31</sup>

Bakteremia primer pada infeksi demam tifoid terjadi dalam masa inkubasi dan belum ada gejala klinis terlihat. Selanjutnya saat terjadi bakteremia sekunder, mulai muncul demam sebagai respon tubuh terhadap infeksi dan menimbulkan respon antibodi IgM pada fase awal penyakit (minggu 1-2). Peningkatan respon antibodi IgG terjadi pada fase menengah dan lanjutan dari penyakit (>2 minggu). IgG akan bertahan dalam darah hingga 1 tahun pasca infeksi *S. Typhi*. Penelitian ini **penting** karena melalui pemeriksaan serologis dapat dilihat respon imunitas yang ditimbulkan oleh infeksi bakteri *S. Typhi* dalam tubuh *host* dan dapat mendeteksi adanya

infeksi rekuren atau infeksi kronik (*chronic carrier*) dari populasi yang pernah menderita demam tifoid sebelumnya melalui pemeriksaan Typhidot. Individu yang mengalami infeksi kronik, bisa saja tidak menampilkan gejala klinis namun akan terus menjadi sumber penularan *S. Typhi*.

Pemeriksaan Tubex-TF merupakan pemeriksaan serologis untuk mendeteksi infeksi demam tifoid yang lebih sering diperiksakan daripada pemeriksaan Typhidot, khususnya di daerah Sulawesi Selatan. Oleh karena itu, **perlu** dibandingkan antara pemeriksaan Tubex-TF dengan Typhidot karena pemeriksaan Typhidot juga mudah didapat dan murah dengan hasil yang lebih cepat, serta tidak membutuhkan tenaga khusus. Selain itu, dari beberapa penelitian memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang baik. Sehingga dapat menjadi alternatif selain pemeriksaan Tubex-TF. Penelitian ini juga bertujuan menentukan *cut-off point* nilai Tubex-TF untuk diagnosis demam tifoid pada populasi anak di Sulawesi Selatan.

Sulawesi Selatan khususnya merupakan daerah endemis demam tifoid. Pemeriksaan kultur diakui sebagai *gold standard* yang tidak sempurna.<sup>32</sup> Dengan menggunakan *composite reference standard*, yaitu kultur darah dan *nested* PCR, bertujuan untuk meningkatkan estimasi akurasi diagnostik. Belum pernah dilakukan penelitian serupa yang membandingkan hasil pemeriksaan Typhidot dan Tubex-TF dengan memakai *composite reference standard* (kultur darah dan PCR) di Sulawesi Selatan, sehingga merupakan nilai **novel** dari penelitian ini. Diharapkan penelitian ini dapat memperkaya khasanah ilmu pengetahuan.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan beberapa pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif dari uji Typhidot lebih tinggi dibandingkan dengan uji Tubex-TF?

### **I.3 Tujuan Penelitian**

#### **I.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif pemeriksaan Typhidot dan Tubex-TF dalam diagnosis demam tifoid pada anak di Makassar.

#### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kejadian infeksi primer, sekunder, dan karier demam tifoid dari populasi yang diteliti.
2. Mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif pemeriksaan Typhidot dengan dalam mendiagnosis demam tifoid.
3. Mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif pemeriksaan Tubex-TF dalam mendiagnosis demam tifoid.
4. Mengetahui perbandingan sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif pemeriksaan Tubex-TF terhadap Typhidot dalam mendiagnosis demam tifoid.
5. Menentukan *cut-off point* hasil Tubex-TF dalam mendiagnosis demam tifoid.

### **I.4 Hipotesis**

1. Sensitivitas pemeriksaan Typhidot lebih tinggi daripada pemeriksaan Tubex-TF.
2. Spesifisitas pemeriksaan Typhidot lebih tinggi daripada pemeriksaan Tubex-TF.
3. Nilai ramal positif pemeriksaan Typhidot lebih tinggi daripada pemeriksaan Tubex-TF.
4. Nilai ramal negatif pemeriksaan Typhidot lebih tinggi daripada pemeriksaan Tubex-TF.

## **I.5 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan memberi manfaat sebagai berikut :

### **1. Pengembangan ilmu pengetahuan**

- Hasil penelitian ini memperkaya khasanah ilmu pengetahuan terutama dalam metode uji diagnostik cepat Typhidot dan Tubex-TF pada populasi anak di Makassar.
- Memberikan gambaran infeksi demam tifoid sekunder/rekuren atau karier pada populasi anak di Makassar.
- Penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian lanjutan dari uji diagnostik pada demam tifoid dimasa mendatang.

### **2. Aplikasi klinis**

Memberikan gambaran alternatif metode diagnostik cepat yang dapat digunakan pada daerah endemis demam tifoid.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### II.1 Pendahuluan

Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella enterica subsp. enterica* serotipe/serovar Typhi (disingkat *Salmonella* Typhi atau *S. Typhi*). Pada tahun 2011, *S. Typhi* diperkirakan menginfeksi 21,7 juta orang dan menyebabkan 217.000 kematian di seluruh dunia. Insidens demam tifoid yang tinggi ditemukan di Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika Selatan, sebanyak 80% kasus berasal dari daerah daerah kumuh di Bangladesh, Cina, India, Indonesia, Laos, Nepal, Pakistan, dan Vietnam.<sup>33</sup>

Demam tifoid disebut juga demam enterik. Penyakit ini merupakan penyakit multisistemik yang prospektif dan telah menjadi masalah kesehatan masyarakat, terutama di negara berkembang. Penyakit ini disebabkan oleh *Salmonella* Typhi dan *Salmonella* Paratyphi tipe A,B, dan C. *Salmonella Paratyphi* menyebabkan sindrom yang serupa dengan *Salmonella* Typhi tetapi manifestasi klinisnya lebih ringan. Dengan demikian, istilah demam enterik dan demam tifoid digunakan secara bersamaan.<sup>34</sup>

Demam tifoid adalah salah satu penyebab utama kematian dan kesakitan di daerah yang padat penduduk dengan higienisitas yang rendah meskipun berbagai penelitian yang komprehensif dan intervensi kesehatan masyarakat telah mengurangi kejadian tersebut. Perjalanan penyakit berkisar dari gangguan gastrointestinal dini hingga penyakit sistemik nonspesifik namun pada akhirnya dapat menyebabkan berbagai komplikasi. *Salmonella* dikatakan menyebar melalui 'empat F' (*flies, fingers, feces, fomites*). Demam enterik kebanyakan menyerang anak kecil. Beberapa studi berbasis populasi menunjukkan bahwa kejadiannya paling

tinggi di anak usia <5 tahun dengan tingkat komplikasi dan tingginya rawat inap.<sup>2</sup>

Manifestasi klinis demam tifoid bervariasi dan nonspesifik, juga pada anak berbeda dengan pada dewasa. Diagnosis pasti ditegakkan dengan mengisolasi organisme dari kultur darah/urin/tinja/sumsum tulang. Kultur darah adalah positif pada awal penyakit, dan kultur tinja dan urin positif pada tahap lanjutan perjalanan penyakit. Meskipun kultur darah adalah standar emas untuk mendiagnosis demam tifoid, hasil positif hanya pada sekitar 30-40% pasien (lebih rendah pada pasien yang telah menerima beberapa dosis antibiotik). Selain itu, pemeriksaan kultur terbatas pada beberapa pusat perawatan tersier dan hasil dari laboratorium tidak segera diperoleh (sekitar 2-3 hari).<sup>25</sup> Diagnosis berdasarkan klinis menimbulkan masalah karena manifestasi klinis demam tifoid mirip dengan banyak penyakit demam tanpa tanda-tanda lokal seperti gastroenteritis akut, malaria, TBC, leptospirosis, dan penyakit riketsia.<sup>35</sup>

## **II.2 *Salmonella Typhi* (S. Typhi)**

### **II.2.1 Karakteristik dan Klasifikasi**

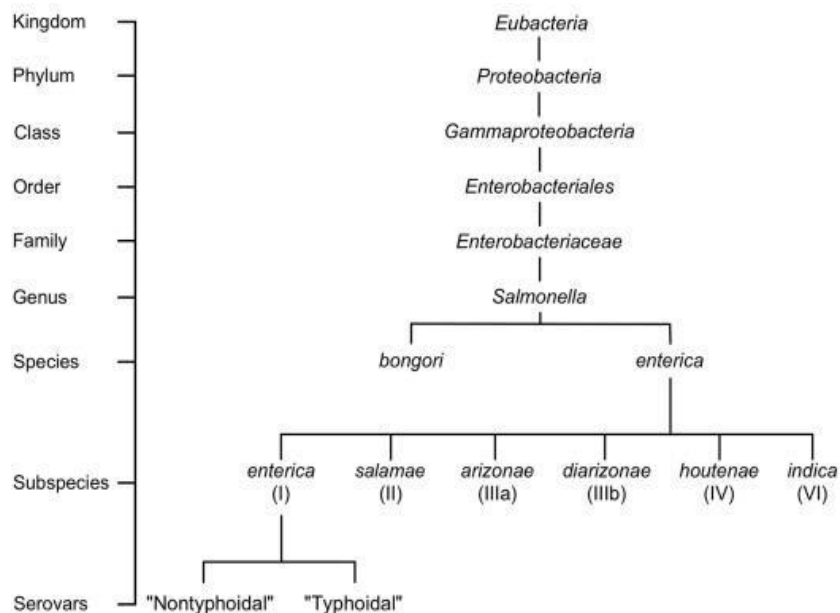
*Salmonella sp.* pertama ditemukan (diamati) pada penderita demam tifoid pada tahun 1880 oleh Eberth dan dibenarkan oleh Robert Koch dalam budidaya bakteri pada tahun 1881. *Salmonella sp.* adalah bakteri bentuk batang, pada pengecatan gram berwarna merah muda (gram negatif). *Salmonella sp.* berukuran 2  $\mu$  sampai 4  $\mu$  × 0,6  $\mu$ , bersifat motil, mempunyai flagel (kecuali *S. gallinarum* dan *S. pullorum*), tidak berspora, fermentasi laktosa negatif. Habitat *Salmonella sp.* adalah di saluran pencernaan (usus halus) manusia dan hewan.<sup>36,37</sup>

*Salmonella* adalah bakteri yang mudah tumbuh, bakteri ini dapat menyesuaikan dengan berbagai bentuk keadaan lingkungan. *Salmonella* akan tetap tumbuh bahkan setelah didinginkan walau dalam kecepatan yang lebih lambat. *Salmonella* tumbuh pada suhu antara 6-46°C dan pH antara 4.4-9.4. Pertumbuhan optimal terjadi pada suhu 35-37°C dan pH



mendekati netral. Bakteri ini dapat hidup sampai beberapa minggu di alam bebas seperti di dalam air, es, sampah dan debu. Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan (suhu 60°C) selama 15 – 20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan klorinasi. Komposisi dasar DNA *Salmonella* sp. adalah 50- 52 mol% G+C, mirip dengan *Escherichia*, *Shigella*, dan *Citrobacter*.<sup>36,37</sup>

Genus *Salmonella* memiliki dua spesies, yaitu *Salmonella enterica* dan *Salmonella bongori* yang terdiri atas 2463 serotipe. *Salmonella enterica* terdiri dari 2443 serotipe dan *Salmonella bongori* terdiri dari 20 serotipe. *Salmonella enterica* memiliki enam subspecies yang terdiri dari subspecies I: subspecies enteritica; subspecies II: subspecies salamae; subspecies IIIa: subspecies arizonae; subspecies IIIb: subspecies diarizonae; subspecies IV: subspecies houteneae; subspecies VI: subspecies indica. *Salmonella bongori* memiliki satu subspecies yaitu subspecies V: subspecies bongori.<sup>37,38</sup>



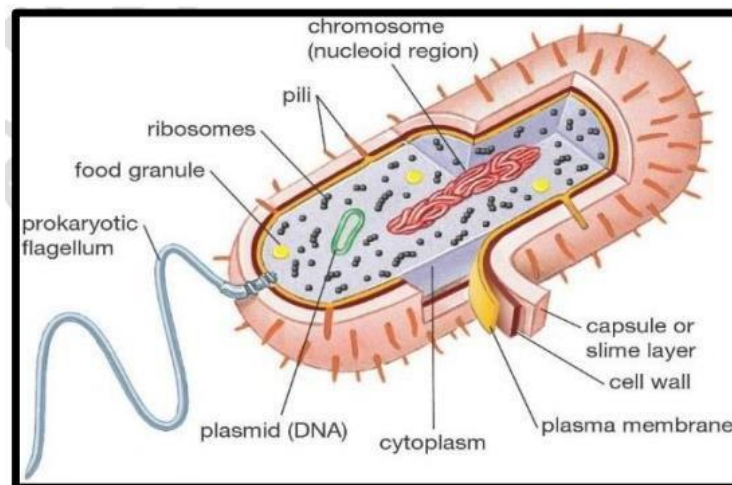
Gambar 1. Bagan Taksonomi *Salmonella* dan klasifikasi umum<sup>1</sup>

Metode penting yang digunakan untuk mengklasifikasikan serotipe *Salmonella* didasarkan pada klasifikasi menurut *Kauffmann-White*.

Pengelompokan serotipe dari metode ini didasarkan pada antigen somatik (O), flagella (H), dan kapsul (Vi). *Salmonella sp.* merupakan *kingdom Bacteria*, *phylum Proteobacteria*, *class Gamma Proteobacteria*, *ordo Enterobacteriales*, *Salmonella sp. family* dari *Enterobacteriaceae*, genus *Salmonella* dan spesies misalnya *enterica*, subspecies *enteritica*, dan serovar/serotipe Typhi. Serotipe atau serovar merupakan klasifikasi *Salmonella* ke subspecies berdasarkan antigen organisme yang menyajikan. Hal ini yang membedakan varietas serologis satu dengan lainnya. Berdasarkan perumusan, genus, spesies, dan subspecies ditulis miring, sedangkan serovar tidak miring dengan huruf awal kapital. Contoh penulisan serovar *Salmonella* adalah *Salmonella enterica subsp. enteritica* serovar Typhi atau dapat juga ditulis *Salmonella* Typhi atau dapat disingkat S. Typhi.<sup>5,6,39</sup>

Penamaan serotipe *Salmonella* dilakukan berdasarkan keputusan penemunya, baik dari penyakit yang disebabkan atau tempat isolasinya. Terdapat tiga grup besar *Salmonella* berdasarkan sasaran infeksi.<sup>37,40</sup>

- a. Grup pertama adalah kelompok serotipe yang hanya menginfeksi manusia. Infeksi ini dicirikan oleh demam enterik (demam tifoid dan paratifoid). Contoh *Salmonella* grup ini adalah S. Typhi dan S. Paratyphi
- b. Grup kedua adalah serotipe yang memiliki inang spesifik pada hewan tertentu. Seperti S. Pullorum yang menginfeksi unggas; S. Dublin pada sapi; dan S. Choleraesuis pada babi. Infeksi klinis pada kelompok ini berupa bakteremia dan septikemia dan banyak terjadi di Amerika dan Eropa.
- c. Kelompok terakhir seperti S. Typhimurium dan S. Enteritidis memiliki inang yang luas pada manusia dan hewan. Infeksi dari serotipe golongan ini menyebabkan gastroenteritis atau enterokolitis. *Salmonella* jenis ini merupakan foodborne disease yang masuk melalui makanan ke dalam saluran pencernaan manusia. Simptom tampak setelah 3-4 hari dengan gejala demam, diare, keram perut, dan kadang-kadang diikuti dengan muntah.



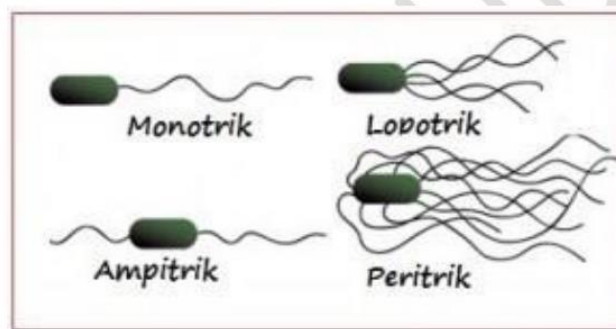
Gambar 2. Kuman *S. Typhi* secara skematik<sup>36</sup>

## II.2.2 Anatomi<sup>36</sup>

*Salmonella* adalah genus bakteri gram negatif berbentuk batang (basil) yang merupakan *family* Enterobacteriaceae. *Salmonella* tidak membentuk spora, sebagian besar merupakan enterobakter motil dengan diameter sel antara 0,7-1,5  $\mu\text{m}$ , panjang 2 - 5  $\mu\text{m}$ , dan flagela peritrik, pengecualian *S. Gallinarum* dan *S. Pullorum*.<sup>41</sup>

### 1. Flagela

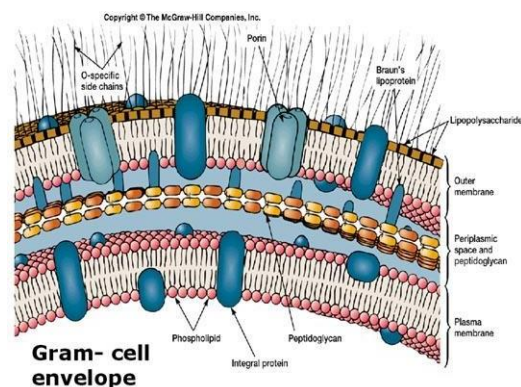
Flagela terdapat salah satu ujung, pada kedua ujung atau pada permukaan sel. Fungsinya untuk bergerak. Berdasar letak dan jumlahnya, tipe flagella dapat dibedakan menjadi monotrik, amfitrik, lofotrik, dan peritrik. Flagela terbuat dari protein yang disebut flagelin. Flagella berbentuk seperti pembuka sumbat botol. Fungsinya adalah untuk bergerak. Flagella berputar seperti baling-baling untuk menggerakkan bakteri. Flagela melekat pada membran sel.



Gambar 3. Struktur Flagela Bakteri<sup>11</sup>

## 2. Dinding sel

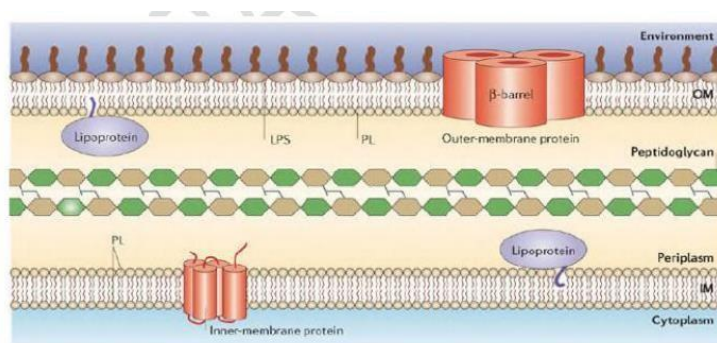
Dinding sel tersusun atas peptidoglikan yakni polisakarida yang berikatan dengan protein. Fungsi dinding sel adalah untuk memberi bentuk dan melindungi sel. Berdasarkan struktur protein dan polisakarida yang terkandung di dalam dinding sel ini, bakteri dapat dibedakan menjadi bakteri gram positif dan gram negatif. Pada bakteri gram negatif, peptidoglikan terletak di antara membran plasma dan membran luar dan jumlahnya lebih sedikit. Umumnya bakteri gram negatif lebih patogen. Dinding sel bakteri gram negatif mengandung 10-20% peptidoglikan, diluar lapisan peptidoglikan ada struktur membran yang tersusun dari protein fosfolipida dan lipopolisakarida. Apabila diberi pewarna gram menghasilkan warna merah.



Gambar 4. Struktur dinding sel bakteri<sup>11</sup>

Di sebelah luar dinding sel terdapat kapsul. Tidak semua sel bakteri memiliki kapsul. Hanya bakteri patogen yang berkapsul. Kapsul berfungsi untuk mempertahankan diri dari antibodi yang dihasilkan selinang. Kapsul juga berfungsi untuk melindungi sel dari kekeringan. Kapsul bakteri tersusun atas persenyawaan antara protein dan glikogen yaitu glikoprotein. Dinding sel *S. Typhi* dibentuk 20% nya oleh lapisan lipoprotein. Sementara itu lapisan fosfolipid dan LPS membentuk 80% dinding sel kuman *S. Typhi*. Lipopolisakarida yang terdiri dari lipid A, oligosakarida, dan polisakarida yang merupakan bagian terpenting dan utama yang menentukan sifat antigenik dan aktivitas eksotoksin. Lipid A merupakan asam lemak jenuh yang menentukan aktivitas endotoksin dari LPS yang selanjutnya dapat mengakibatkan demam dan reaksi imunologis sang pejamu.

Outer Membran Protein (OMP) ialah dinding sel terluar membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang berfungsi sebagai sawar untuk mengendalikan aktivitas masuknya cairan ke dalam membran sitoplasma serta berfungsi sebagai reseptor bakteriofag dan bakteriolisin.



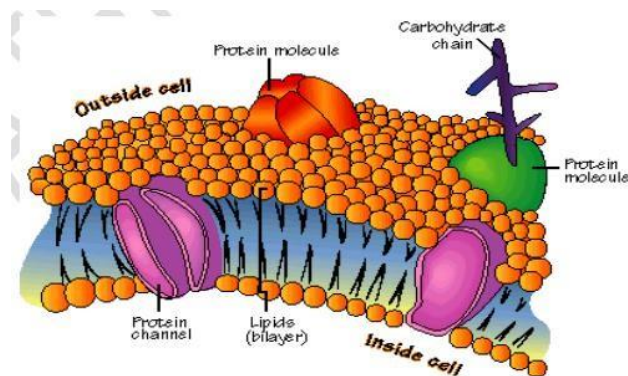
Gambar 5. Struktur dinding sel bakteri gram negatif<sup>11</sup>

Antigen OMP merupakan bagian dinding sel yang terletak di luar membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang membatasi

sel terhadap lingkungan sekitarnya. OMP ini terdiri dari 2 bagian yaitu bagian protein porin dan protein non porin. Porin merupakan komponen utama OMP, terdiri atas ompC, ompD dan ompF dan merupakan saluran hidrofilik yang berfungsi untuk difusi solute dengan BM <6.000. Sifat resisten terhadap proteolysis dan denaturasi pada suhu 85-100°C. Protein non porin terdiri atas protein ompA, protein A dan lipoprotein, bersifat sensitif terhadap protease, tetapi fungsinya masih belum diketahui dengan jelas.

### 3. Membran sel

Membran sel tersusun atas molekul lemak dan protein, seperti halnya membran sel organisme yang lain. Membran sel bersifat semipermeable dan berfungsi mengatur keluar masuknya zat keluar atau ke dalam sel.



Gambar 6. Struktur membran sel<sup>11</sup>

### 4. Mesosom

Pada tempat tertentu terjadi penonjolan membran sel ke arah dalam atau ke sitoplasma. Tonjolan membran ini berguna untuk menyediakan energi atau pabrik energi bakteri. Organ sel (organel) ini disebut mesosom. Selain itu mesosom berfungsi juga sebagai pusat pembentukan dinding sel baru diantara kedua sel anak pada proses pembelahan.

#### 5. Lembar fotosintetik

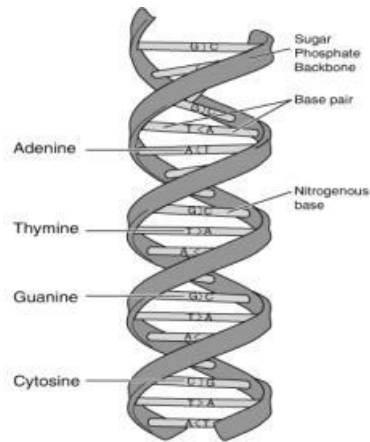
Khusus pada bakteri berfotosintesis, terdapat pelipatan membran sel ke arah sitoplasma. Membran yang berlipat-lipat tersebut berisi klorofil, dikenal sebagai lembar fotosintetik (tilakoid). Lembar fotosintetik berfungsi untuk fotosintesis contohnya pada bakteri ungu. Bakteri lain yang tidak berfotosintesis tidak memiliki lipatan demikian.

#### 6. Sitoplasma

Sitoplasma adalah cairan yang berada di dalam sel (*cytos* = sel, *plasma* = cairan). Sitoplasma tersusun atas koloid yang mengandung berbagai molekul organik seperti karbohidrat, lemak, protein, mineral, ribosom, DNA, dan enzim-enzim. Sitoplasma merupakan tempat berlangsungnya reaksi-reaksi metabolisme.

#### 7. DNA

Asam deoksiribonukleat (deoxyribonucleic acid, disingkat DNA) atau asam inti, merupakan materi genetik bakteri yang terdapat di dalam sitoplasma. Bentuk DNA bakteri seperti kalung yang tidak berujung pangkal. Bentuk demikian dikenal sebagai DNA sirkuler. DNA tersusun atas dua utas polinukleotida berpilin. DNA merupakan zat pengontrol sintesis protein bakteri, dan merupakan zat pembawa sifat atau gen. DNA ini dikenal pula sebagai kromosom bakteri. DNA bakteri tidak tersebar di dalam sitoplasma, melainkan terdapat pada daerah tertentu yang disebut daerah inti. Materi genetik inilah yang dikenal sebagai inti bakteri.



Gambar 7. DNA bakteri<sup>11</sup>

## 8. Plasmid

Selain memiliki DNA kromosom, bakteri juga memiliki DNA nonkromosom. DNA nonkromosom bentuknya juga sirkuler dan terletak di luar DNA kromosom. DNA nonkromosom sirkuler ini dikenal sebagai plasmid. Ukuran plasmid sekitar 1/1000 kali DNA kromosom. Plasmid mengandung gen-gen tertentu misalnya gen kebal antibiotik, gen patogen. Seperti halnya DNA yang lain, plasmid mampu melakukan replikasi dan membentuk kopi dirinya dalam jumlah banyak. Dalam sel bakteri dapat terbentuk 10-20 plasmid.



Gambar 8. Plasmid bakteri<sup>11</sup>



## 9. Ribosom

Ribosom merupakan organel yang berfungsi dalam sintesis protein atau sebagai pabrik protein. Bentuknya berupa butir-butir kecil dan tidak diselubungi membran. Ribosom tersusun atas protein dan RNA.

## 10. Reproduksi bakteri

Bakteri bereproduksi secara vegetatif dengan membelah diri secara biner. Pada lingkungan yang baik bakteri dapat membelah diri tiap 20 menit. Pembuaian seksual tidak dijumpai pada bakteri, tetapi terjadi pemindahan materi genetik dari satu bakteri ke bakteri lain tanpa menghasilkan zigot. Peristiwa ini disebut proses paraseksual. Ada tiga proses paraseksual yang telah diketahui, yaitu transformasi, konjugasi, dan transduksi.

### II.2.3 Biokimia

*Salmonella Typhi* tumbuh pada suasana aerob dan fakultatif anaerob, pada suhu 15- 41°C (suhu optimum 37,5°C) dan pada pH pertumbuhan 6-8. Pada umumnya isolat kuman *Salmonella* dikenal dengan sifat-sifat: uji motilitas positif, reaksi fermentasi terhadap manitol dan sorbitol positif dan memberikan hasil negatif pada reaksi indol, fenilalanin deaminase, urease, Voges Proskauer, reaksi fermentasi terhadap sukrosa dan laktosa. Pada media BAP (*Blood Agar Plate*) menyebabkan hemolisis. Pada media MC (*Mac Conkey*) tidak memfermentasi laktosa atau disebut *Non Laktosa Fermenter* (NLF) tapi *Salmonella sp.* memfermentasi glukosa, manitol dan maltosa disertai pembentukan asam dan gas kecuali *S. Typhi* yang tidak menghasilkan gas. Kemudian pada media indol negatif, MR positif, Vp negatif dan sitrat kemungkinan positif. Tidak menghidrolisiskan urea dan menghasilkan H<sub>2</sub>S. Akan tetapi *S. Typhi* hanya membentuk sedikit H<sub>2</sub>S dan tidak membentuk gas pada fermentasi glukosa. Pada agar SS, Endo, EMB

dan MacConkey koloni kuman berbentuk bulat, kecil dan tidak berwarna, pada agar Wilson-Blair koloni kuman berwarna hitam.<sup>11</sup>

Pada umumnya, bakteri *S. Typhi* bersifat patogen dan dapat menginfeksi manusia dan hewan. Di alam bebas *S. Typhi* dapat tahan hidup lama dalam air, tanah atau pada bahan makanan. Dalam tinja diluar tubuh manusia tahan hidup 1-2 bulan. Dalam air susu dapat berkembang biak dan hidup lebih lama, hal ini dikarenakan didalam air susu terdapat protein lemak dan gula yang merupakan substrat saprofit.<sup>11</sup>

#### **II.2.4 Struktur Antigen**

Menurut *Kauffman-White sceme*, bahwa berdasarkan identifikasi serologis *Salmonella enterica* serovar Typhi dapat dikelompokkan ke dalam serovar berdasarkan formula perbedaan antigen, yaitu antigen O (somatik), antigen Vi (kapsul), dan antigen H (flagella).<sup>36-38</sup>

##### **1. Antigen O (Antigenik somatik)**

Merupakan bagian terpenting dalam menentukan virulensi kuman. Bagian ini mempunyai struktur kimia lipopolisakarida disebut endotoksin dan terletak pada lapisan luar dari tubuh kuman. Antigen ini bersifat hidofilik, tahan terhadap pemanasan suhu 100°C selama 2-5 jam dan tahan alkohol 96% dan etanol 96% selama 4 jam pada suhu 37°C tetapi tidak tahan terhadap formaldehid. Antibodi yang dibentuk adalah IgM. Namun antigen O kurang imunogenik dan aglutinasi berlangsung lambat. Maka kurang bagus untuk pemeriksaan serologi karena terdapat 67 faktor antigen, tiap-tiap spesies memiliki beberapa faktor. Oleh karena itu titer antibodi O sesudah infeksi lebih rendah dari pada antibodi H.

##### **2. Antigen H (Antigen flagela)**

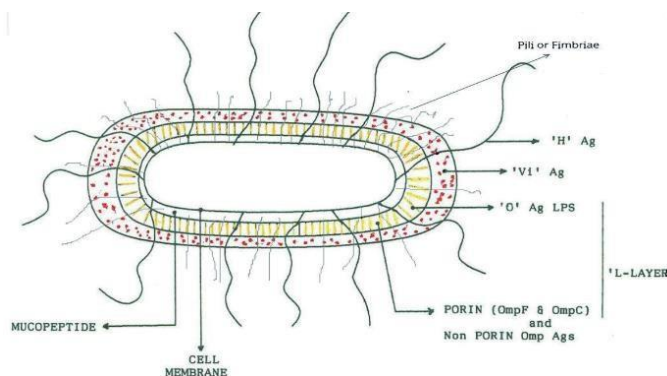
Terletak pada flagella dan fimbria (fili) dari kuman. Flagel ini terdiri dari badan basal yang melekat pada sitoplasma dinding sel kuman, struktur kimia ini berupa protein yang tahan terhadap formaldehid tetapi tidak tahan terhadap panas dan alkohol pada suhu 60°C,

selain itu flagel juga terdiri dari *the hook* dan filamen yang terdiri dari komponen protein polimerase yang disebut flagelin dengan BM 51-57 kDa yang dipakai dalam pemeriksaan asam nukleat kuman *S. Typhi*. Antigen H pada *Salmonella sp.* dibagi dalam 2 fase yaitu fase I : spesifik dan fase II : non spesifik. Antigen H sangat imunogenik dan antibodi yang dibentuk adalah IgG.

### 3. Antigen Vi yang

Terletak pada kapsul (*envelope*) dari kuman yang dapat melindungi kuman terhadap fagositosis. Struktur kimia proteinnya dapat digunakan untuk mendeteksi adanya karier dan akan rusak jika diberi pemanasan selama 1 jam pada suhu 60°C dan pada pemberian asam serta fenol. Antigen Vi adalah polimer dari polisakarida yang bersifat asam. Terdapat dibagian paling luar dari badan kuman bersifat termolabil. Kuman yang mempunyai antigen Vi bersifat virulens pada hewan dan manusia. Antigen Vi juga menentukan kepekaan terhadap bakteriofag dan dalam laboratorium sangat berguna untuk diagnosis cepat kuman *S. Typhi*. Adanya antigen Vi menunjukkan individu yang bersangkutan merupakan pembawa kuman (*carrier*).

Ketiga macam antigen tersebut di atas di dalam tubuh penderita akan menimbulkan pula pembentukan 3 macam antibodi yang lazim disebut aglutinin.<sup>42</sup>



Gambar 9. Gambar skematik antigen kuman *S. Typhi*<sup>43</sup>

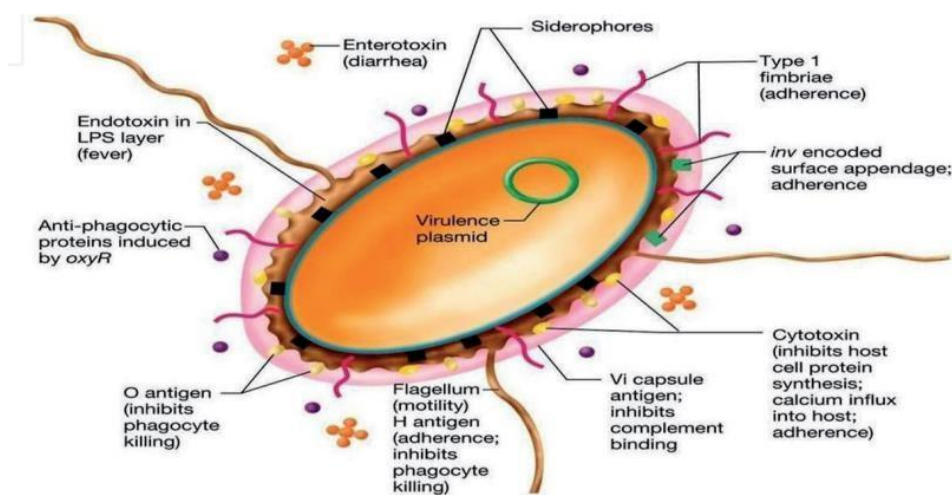
## II.2.5 Faktor Virulensi Bakteri<sup>43</sup>

*Salmonella* Typhi memiliki sejumlah faktor virulensi yang memungkinkannya menginfeksi dan menyebabkan penyakit pada manusia. Faktor-faktor ini meliputi:

1. Antigen Vi: Ini adalah kapsul polisakarida yang melindungi bakteri dari sistem kekebalan tubuh inang. Antigen Vi menghambat fagositosis dan aktivasi komplemen C3 sehingga menghambat opsonisasi non-spesifik, dan memberikan resistensi terhadap serum (bagian cair dari darah yang mengandung antibodi).
2. Sistem Sekresi Tipe III (SST3): Ini adalah jarum suntik molekuler yang digunakan bakteri untuk menyuntikkan protein efektor ke dalam sel inang. Protein efektor ini memanipulasi fungsi sel inang untuk keuntungan bakteri. *Salmonella* Typhi memiliki dua SST3 utama, yang masing-masing dikodekan pada pulau patogenisitas *Salmonella* 1 (SPI-1) dan SPI-2.
3. Antigen O Somatik: Ini adalah bagian dari lipopolisakarida (LPS) pada dinding sel bakteri. LPS adalah endotoksin yang dapat memicu respons imun yang kuat pada inang, termasuk demam dan peradangan.
4. Flagela (Antigen H): Ini adalah struktur seperti cambuk yang digunakan bakteri untuk bergerak. Flagela juga dapat memicu respons imun bawaan.
5. Fimbriae dan Pili: Ini adalah struktur seperti rambut pendek yang membantu bakteri menempel pada sel inang dan permukaan lainnya.
6. Plasmid Virulensi: Beberapa strain *S. Typhi* membawa plasmid yang mengandung gen virulensi tambahan. Gen ini dapat berkontribusi pada kemampuan bakteri untuk menyebabkan penyakit sistemik.
7. Invasifitas: *Salmonella* Typhi memiliki kemampuan untuk menyerang sel-sel non-fagosit, seperti sel epitel usus. Ini memungkinkannya untuk masuk ke dalam tubuh inang dan menyebar ke organ lain.

8. Biofilm: Ini adalah komunitas bakteri yang terbungkus dalam matriks pelindung. Biofilm dapat terbentuk pada berbagai permukaan, termasuk jaringan inang dan perangkat medis. Biofilm membuat bakteri lebih sulit dibunuh oleh sistem kekebalan tubuh dan antibiotik.
9. Endotoksin: Ini adalah komponen dari LPS yang dapat memicu berbagai efek patofisiologis pada inang, termasuk demam, peradangan, dan syok septik.

Faktor-faktor virulensi ini bekerja sama untuk memungkinkan *S. Typhi* menginfeksi inang, menghindari sistem kekebalan tubuh, dan menyebabkan penyakit tifus. Memahami faktor-faktor ini sangat penting untuk mengembangkan strategi baru untuk mencegah dan mengobati infeksi *S. Typhi*.



Gambar 10. Faktor Virulens *S. Typhi*<sup>43</sup>

## II.3 Demam Tifoid

### II.3.1 Etiologi

Agen penyebab utama demam tifoid adalah *Salmonella* Typhi dan *Salmonella* Paratyphi, keduanya merupakan anggota keluarga Enterobacteriaceae. *Salmonella* adalah genus<sup>44</sup> yang memiliki dua spesies *Salmonella enterica* serovar dan enteritidis yang diklasifikasikan melalui analisis ekstensif dengan reaksi berantai polimerase kuantitatif multiplex (PCR).<sup>45</sup> *Salmonella* Typhi dan *Salmonella* Paratyphi (A, B, C) keduanya merupakan serotipe *Salmonella enterica*. *Salmonella* non-tifoidal (NTS) lebih umum terjadi pada anak-anak dan sebagian besar terbatas pada gastroenteritis.<sup>32</sup>

*Salmonella* Typhi merupakan salah satu penyebab infeksi tersering di daerah tropis, khususnya di tempat-tempat padat penduduk dan dengan higiene yang buruk.<sup>46</sup> *Salmonella* ditularkan melalui rute fecal-oral melalui air yang terkontaminasi, makanan yang kurang matang. Transmisi juga dapat terjadi secara transplasenta dari seorang ibu hamil yang berada dalam bakteremia kepada bayinya. Penyakit ini hanya ditularkan dari orang yang terinfeksi ke orang lain, karena manusia adalah satu-satunya inangnya. Sumber utama *salmonella* adalah unggas, telur, dan jarang sekali kura-kura. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan mengenai distribusi isolat salmonella melalui pengurutan seluruh genom di rumah potong ayam di Tiongkok, 57% sampelnya positif.<sup>47</sup>

Flora normal usus bersifat protektif terhadap infeksi. Penggunaan antibiotik seperti streptomisin menghancurkan flora normal, sehingga meningkatkan invasinya. Malnutrisi menurunkan flora usus normal dan dengan demikian meningkatkan kerentanan terhadap infeksi ini juga.<sup>48</sup> Oleh karena itu, penggunaan antibiotik spektrum luas dan gizi buruk memperbesar kejadian demam tifoid.<sup>49</sup>

### II.3.2 Epidemiologi

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang dijumpai di seluruh dunia, secara luas di daerah tropis dan subtropis terutama di daerah dengan kualitas sumber air yang tidak memadai dengan standar higienis dan sanitasi yang rendah yang mana di Indonesia dijumpai dalam keadaan endemis. Dari laporan *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2003 terdapat 17 juta kasus demam tifoid per tahun di dunia dengan jumlah kematian mencapai 600.000 kematian dengan *Case Fatality Rate* (CFR) 3,5%.<sup>50</sup>

*Insidens rate* penyakit demam tifoid di daerah endemis berkisar antara 45 per 100.000 penduduk per tahun sampai 1.000 per 100.000 penduduk per tahun. Tahun 2003 *insidens rate* demam tifoid di Bangladesh 2.000 per 100.000 penduduk per tahun. *Insidens rate* demam tifoid di negara Eropa 3 per 100.000 penduduk, 12 di Afrika yaitu 50 per 100.000 penduduk, dan di Asia 274 per 100.000 penduduk. *Indisens rate* di Indonesia masih tinggi yaitu 358 per 100.000 penduduk pedesaan dan 810 per 100.000 penduduk perkotaan per tahun dengan rata-rata kasus per tahun 600.000 – 1.500.000 penderita. Angka kematian demam tifoid di Indonesia masih tinggi dengan CFR sebesar 10%. Tingginya *insidens rate* penyakit demam tifoid di negara berkembang sangat erat kaitannya dengan status ekonomi serta keadaan sanitasi lingkungan di negara yang bersangkutan.<sup>7</sup>

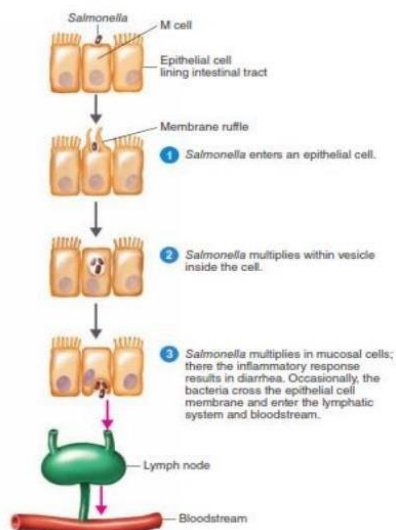
### II.3.3 Patogenesis Demam Tifoid

Perjalanan penyakit *S. Typhi* melalui beberapa proses, diawali dengan masuknya kuman melalui makanan dan minuman yang tercemar melalui jalur oral-fekal, yang kemudian tubuh akan melakukan mekanisme pertahanan melalui beberapa proses respon imun baik lokal maupun sistemik, spesifik dan non-spesifik serta humoral dan seluler.<sup>36</sup>

*Salmonella Typhi* yang masuk ke saluran cerna tidak selalu akan menyebabkan infeksi karena untuk menimbulkan infeksi, *S. Typhi* harus dapat mencapai usus halus. Dosis infeksius *S. Typhi* bervariasi antara 1000

sampai 1 juta mikroorganisme.<sup>51</sup> Keasaman lambung ( $\text{PH} \leq 3,5$ ) menjadi salah satu faktor penting yang menghalangi *S. Typhi* mencapai usus halus. Namun sebagian besar kuman *S. Typhi* dapat bertahan karena memiliki gen ATR (*acid tolerance response*). *Achlorhydria* akibat penuaan, gastrektomi, pompa proton inhibitor, pengobatan histamin antagonis reseptor H2, atau pemberian antasida dapat menurunkan dosis infeksi yang mempermudah kuman untuk lolos menuju usus halus.<sup>36</sup>

Setelah masuk ke saluran cerna dan mencapai usus halus, *S. Typhi* akan menemui dua mekanisme non spesifik yaitu motilitas dan flora normal usus berupa bakteri-bakteri anaerob. Motilitas usus bersifat fisik berupa kekuatan peristaltik usus untuk menghanyutkan kuman keluar. Di usus halus kuman akan menembus mukosa usus diperantarai *microbial binding* terhadap epitel menghancurkan *Microfold cells* (sel M) sehingga sel-sel epitel mengalami deskuamasi, menembus epitel mukosa usus, masuk dalam lamina propria, menetap dan berkembangbiak. Kuman akan berkembang biak dalam sel mononuklear dan makrofag sebelum menyebar ke dalam aliran darah.<sup>10,7</sup>



Gambar 11. Mekanisme terjadi bakterimia oleh *S. Typhi*<sup>52</sup>

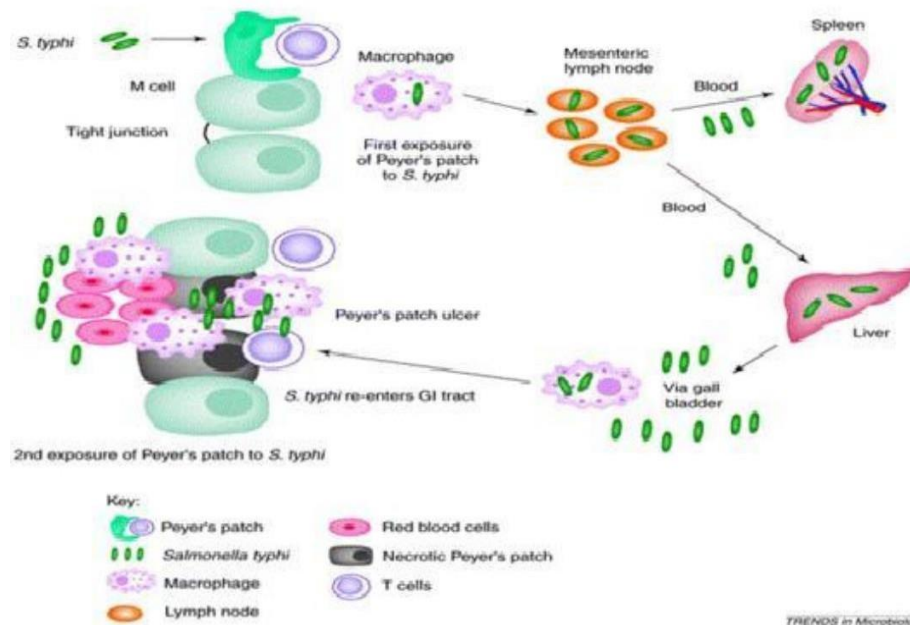


Di dalam sel fagosit mononuklear, kuman masuk menginfeksi *Peyer's patches*, yaitu jaringan limfoid yang terdapat di ileum terminal dan bermultiplikasi. Pada ambang batas tertentu, yang di tentukan oleh jumlah bakteri, virulensi bakteri dan respon imun *host*, bakteri keluar dari habitat intraseluler menuju aliran darah<sup>53</sup> melalui duktus torasikus dan duktus torasikus masuk ke dalam aliran darah sistemik. Setelah 24-72 jam terjadi bakteremia primer namun jumlah kuman belum terlalu banyak maka gejala klinis belum tampak. Bakteriemia primer berakhir setelah kuman masuk ke dalam organ *reticuloendothelial system* (RES) di hati limpa, kelenjar getah bening mesenterium dan kelenjar limfoid intestinal untuk berkembang biak. Di organ ini kuman menjalani masa inkubasi selama 10-14 hari, dalam organ RES kuman berkembang pesat dan bersama sekresi empedu kembali memasuki saluran cerna dan akan menginfeksi *peyer's patches*, kemudian kembali memasuki peredaran darah, dan menimbulkan bakteremia sekunder. Pada saat terjadi bakteremia sekunder, dapat ditemukan gejala-gejala klinis dari demam tifoid seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala dan sakit perut.<sup>5,36</sup>

Fase bakterimia dari penyakit demam tifoid di tandai oleh menyebarnya bakteri *S. Typhi*. Lokasi infeksi sekunder yang paling sering adalah hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan *peyer's patches* di ileum terminal. Di hati, *S. Typhi* menimbulkan aktivasi sel kupfer yang memiliki daya mikrobisidal yang tinggi dan dapat menetralsir bakteri dengan menggunakan *oxidative free radicals*, *nitric oxide* serta enzim-enzim. Bakteri yang berhasil bertahan hidup akan menginvasi hepatosit dan menyebabkan kematian seluler, utamanya melalui mekanisme apoptosis.<sup>5</sup>

Pada dinding sel *S. Typhi* terdapat pirogen lipopolisakarida/LPS (endotoksin) dan sedikit peptidoglikan. Endotoksin merupakan pirogen eksogen yang sangat poten untuk merangsang respons imun makrofag dan sel lain untuk menginduksi sekresi sitokin. Sebagai reseptor, komponen CD14 akan berikatan dengan LPS. Ikatan tersebut kemudian berikatan pula dengan kelompok molekul *Toll-like receptors* (TLR). Aktivasi yang terjadi

akan menstimulasi produksi sitokin dan aktivasi reseptor sitokin. Laju infeksi demam tifoid sangat ditentukan oleh aktivitas aktivasi reseptor tersebut.



Gambar 12. Patogenesis masuknya kuman *S. Typhi*<sup>5,36</sup>

Berbagai sitokin tersebut mengikuti sirkulasi sistemik, menginduksi produksi prostaglandin, memengaruhi stabilitas pusat termoregulasi berefek terhadap pengaturan suhu tubuh dan menyebabkan demam. Sitokin tersebut pula yang menimbulkan dampak pada pusat nafsu makan menyebabkan nafsu makan menurun, memengaruhi ambang nyeri, sehingga timbul nyeri pada kepala, sendi, otot-otot, dan nyeri pada daerah saluran cerna. Sitokin memengaruhi perubahan pada *peyer's patches*, inflamasi pada mukosa saluran cerna, menyebabkan motilitas saluran cerna terganggu, sehingga muncul keluhan mual, muntah, diare, nyeri abdomen, perdarahan, perforasi, sedangkan konstipasi terjadi pada tahap lanjut. Kondisi patologis akibat infeksi merangsang hiperaktivitas RES dan menimbulkan pembengkakan hati dan limpa.<sup>5</sup>

Secara molekuler patogenesis infeksi *S. Typhi* dimulai ketika bakteri dapat bertahan dari asam lambung dan mencapai ke usus halus. Di usus halus, bakteri akan menembus sel epitel usus untuk kemudian mencapai sel M, kemudian akan memasuki *peyer's patch*. Setelah kontak dengan sel M, infeksi bakteri akan semakin cepat dan akan mencapai *Antigen Presenting Cells* (APCs), dimana sebagian akan difagositosis dan dinetralisasi. Fagositosis terhadap bakteri diatur secara tersendiri yang kemudian menjadi lesi patologis di sekitar jaringan normal. Pembentukan lesi adalah proses dinamis yang memerlukan kehadiran molekul adesi seperti ICAM1 (*Intercellular Adhesion Molecul 1*), VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecul 1*) dan adanya keseimbangan peran dari beberapa sitokin seperti TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ), IL-12 (interleukin-12), IL-18, IL-14, IL-15 dan IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ). Kegagalan dalam pembentukan lesi patologis akan mengakibatkan terjadinya pertumbuhan abnormal dan penyebaran bakteri di dalam jaringan yang diinfeksi. Beberapa bakteri akan mampu melewati dan akan mencapai folikel limfoid, akan dibentuk oleh sel mononuklear yaitu sel T limfosit, yang akan berfungsi sama baiknya dengan *Dendritic Cells* (DC). *Dendritic Cells* akan mempresentasikan bakteri pada sel-sel imun yang akan memicu aktivasi limfosit T dan limfosit B.<sup>54</sup>

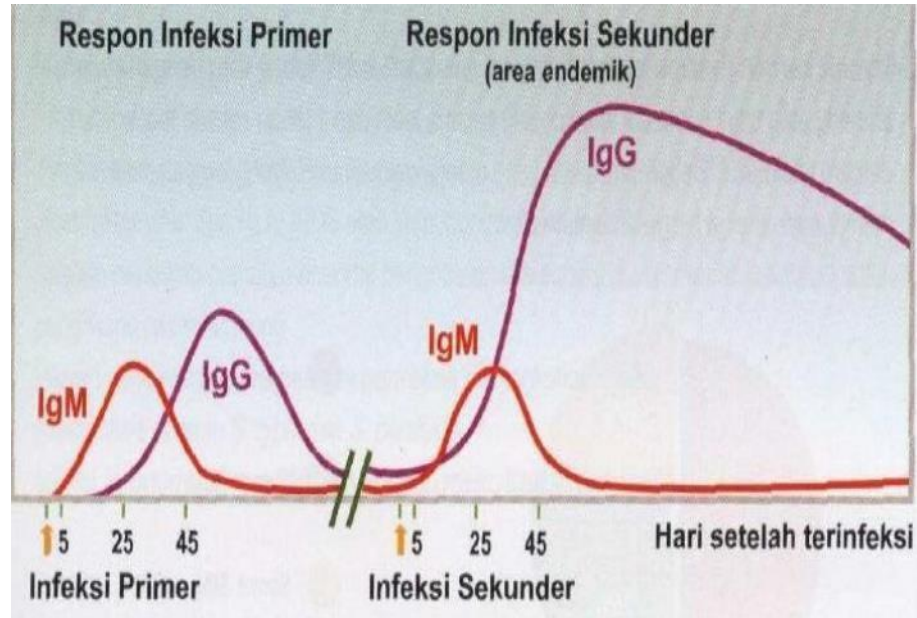
#### **II.3.4 Respon Imunitas terhadap Infeksi *S. Typhi***

Respon imun host pada infeksi *S. Typhi* melibatkan respon imun non spesifik (*innate immunity*) dan respon imun spesifik (*adaptive immunity*) yang memproduksi sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-2, IL-6, dan IL-8. TNF- $\alpha$  memiliki aktifitas antibakterial yang sangat banyak terhadap *S. Typhi* dan sel-sel Kupffer merupakan penghasil utama TNF- $\alpha$  di hati. *Clearance* bakteri *S. Typhi* di jaringan memerlukan aktivasi CD4+, *T-cell receptor* (TCR)-  $\alpha\beta$  dari sel T, dan dikontrol oleh gen MHC kelas II.<sup>5</sup>

Imunitas humoral pada demam tifoid berperan dalam menegakkan diagnosis berdasarkan kenaikan titer antibodi terhadap antigen kuman *S. Typhi*. Imunitas seluler berperan dalam penyembuhan penyakit,

berdasarkan sifat kuman yang hidup intraselluler. Adanya rangsangan antigen kuman akan memicu respon imunitas humoral melalui sel limfosit B, kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan mensintesis immunoglobulin (Ig). Yang terbentuk pertama kali pada infeksi primer adalah antibodi O (IgM) yang cepat menghilang, kemudian disusul antibodi flagela H (IgG). Immunoglobulin M akan muncul 48 jam setelah terpapar antigen, namun ada pustaka lain yang menyatakan bahwa IgM akan muncul pada hari ke 3-4 demam.<sup>36,55,56</sup>

Bakteri yang berada di intrasel tidak dapat diserang oleh imunitas humoral dan komplemen, sehingga diperlukan respon imun seluler untuk mengatasinya. Peran antibodi adalah meningkatkan aktifitas makrofag dan menghambat perlekatan dengan reseptor sel. Immunoglobulin G berfungsi untuk netralisasi, sedangkan IgM berfungsi untuk meningkatkan fagositosis dan aktivasi komplemen.<sup>51</sup>



Gambar 13. Respons antibodi terhadap infeksi *S. Typhi*<sup>36</sup>

## II.3.5 Diagnosis

### II.4.5.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis

Gejala klinis demam tifoid seringkali tidak khas dan sangat bervariasi yang sesuai dengan patogenesis demam tifoid. Spektrum klinis demam tifoid tidak khas dan sangat lebar, dari asimtomatik atau yang ringan berupa panas disertai diare yang mudah disembuhkan sampai dengan bentuk klinis yang berat baik berupa gejala sistemik panas tinggi, gejala septik yang lain, ensefalopati atau timbul komplikasi gastrointestinal berupa perforasi usus atau perdarahan. Hal ini mempersulit penegakan diagnosis berdasarkan gambaran klinisnya saja.<sup>49</sup>

Gambaran klinis *Salmonella* tifoid dan *Salmonella* paratifoid serupa, meskipun artralgia lebih sering terjadi pada demam tifoid. Memperoleh riwayat tempat tinggal permanen, riwayat perjalanan (perjalanan ke daerah endemis dan wabah), imunisasi, status sosial ekonomi, gaya hidup, timbulnya dan lama sakit, riwayat obat (kemoprofilaksis malaria, dosis, dan interval pemberian obat) merupakan pertanyaan penting sebagai pintu masuk ketika mencurigai demam tifoid. Riwayat paparan dan aktivitas terkait seperti air minum yang tidak murni, kontak dengan hewan, gigitan serangga, akomodasi, makanan setengah matang untuk menyingkirkan penyakit menular lainnya.<sup>49</sup>

Gejala klinis demam tifoid pada bayi seringkali berupa enterokolitis dan sepsis. Bayi biasanya tertular dari ibu yang menderita demam tifoid. Pada kelompok usia kurang dari 5 tahun, gejala yang muncul lebih ringan dan tidak spesifik, kadang hanya berupa demam disertai gejala gastrointestinal, namun bila tidak terdiagnosis dengan cepat, dapat mengalami penyulit yang berat. Pada kelompok usia di atas 5 tahun (usia sekolah), gejala klasik demam tifoid biasa dijumpai. Setelah seorang terinfeksi *S. Typhi*, periode asimtomatik berlangsung 7 sampai 14 (kisaran 3-60) hari. Onset bakteremia ditandai gejala demam dan malaise. Demam mengikuti pola '*step ladder*', terus meningkat secara perlahan. Demam bersifat remitten progresif dan pada minggu kedua demam menetap tinggi

(39-40°C). Pasien umumnya datang ke rumah sakit menjelang akhir minggu pertama, dengan gejala demam, gejala mirip influenza, nyeri kepala, anoreksia, mual, nyeri perut, batuk kering dan mialgia. Lidah kotor, nyeri abdomen, diare, hepatomegali dan splenomegali sering ditemukan. Bradikardia relatif dan konstipasi juga dapat ditemukan pada demam tifoid.<sup>57</sup> Karena hipertrofi *Peyer's patch*, dalam beberapa kasus konstipasi mungkin lebih mendominasi daripada diare.<sup>49</sup>

Temuan pemeriksaan fisik mungkin tidak spesifik. Pada minggu pertama, demam mungkin disertai dengan penurunan detak jantung. Pada minggu kedua, temuan lebih umum terjadi, termasuk perut kembung. Ketika dipersulit oleh perforasi ileum, nyeri tekan, kekakuan, dan rasa tidak enak pada perut mungkin timbul. *Rose spot* berupa lesi makulopapular dengan diameter sekitar 2-4 mm dilaporkan pada 5%-30% kasus, tetapi jarang ditemukan pada ras Asia. Pada kasus berat, komplikasi yang bisa terjadi antara lain anikterik hepatitis, supresi sumsum tulang, ileus paralitik, miokarditis, psikosis/ ensefalopati, kolesistitis, osteomyelitis, peritonitis, pneumonia, hemolisis dan *syndrome of inappropriate release of antidiuretic hormone* (SIADH).<sup>57</sup>

Demam tifoid dan malaria dapat timbul secara bersamaan pada satu penderita. Sakit kepala hebat yang menyertai demam tinggi dapat menyerupai gejala meningitis, di sisi lain *S. Typhi* juga dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan meningitis. Manifestasi gejala mental kadang mendominasi gambaran klinis, yaitu kebingungan, stupor, psikotik atau koma. Nyeri perut kadang tak dapat dibedakan dengan apendisitis. Penderita pada tahap lanjut dapat muncul gambaran peritonitis akibat perforasi usus.

Kekambuhan (*relapse*) terjadi pada 5 sampai 10 persen pasien, biasanya dua sampai 10 persen pasien tiga minggu setelah resolusi demam. Biasanya kambuh lebih ringan dari serangan aslinya, dan *S. Typhi* yang diisolasi dari pasien biasanya mengalami kekambuhan pola kerentanan antibiotik yang sama dengan isolat diperoleh selama serangan

awal. Infeksi ulang (*reinfection*) hanya bisa dibedakan dari kekambuhan (*relapse*) melalui pelacakan molekuler.<sup>58</sup> Satu hingga lima persen pasien, menjadi pembawa penyakit jangka panjang (kronik karier), mengekskresikan organisme selama lebih dari satu tahun. Kronik karier lebih sering terjadi pada wanita muda dan lanjut usia dan pasien dengan kolelitiasis. Pasien yang menderita *schistosomiasis*, mengeluarkan organisme dalam waktu lama waktu.<sup>59</sup>

### **II.3.5.2 Pemeriksaan Penunjang**

Penegakan diagnosis demam tifoid sangat berkaitan dengan pemahaman patogenesis infeksi *S. Typhi* pada keadaan akut, kronis, dan fase penyembuhan. Tidak adanya gejala atau tanda spesifik membuat diagnosis klinis demam tifoid sulit. Di daerah penyakit endemik, demam tanpa sebab yang jelas yang berlangsung lebih dari satu minggu harus dianggap tifoid sampai membuktikan sebaliknya. Penelitian yang menggunakan berbagai metode diagnostik untuk mendapatkan metode terbaik dalam usaha penatalaksanaan penderita demam tifoid secara menyeluruh masih terus dilakukan hingga saat ini. Pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis demam tifoid dibagi menjadi pemeriksaan *gold standard* dan pemeriksaan pendukung.<sup>49</sup>

Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid dibagi dalam empat kelompok, yaitu: pemeriksaan darah rutin, serologis, kultur darah, dan molekuler. Metode diagnostik lain dalam diagnosis demam tifoid yang tersedia saat ini dapat dilihat pada tabel 3.<sup>60</sup>

#### **a. Pemeriksaan Darah Rutin**

Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa kebanyakan penderita demam tifoid mengalami keadaan leukositosis dan eosinopenia. Walaupun tidak spesifik sebagai penanda adanya infeksi *S. Typhi*, namun pemeriksaan penunjang dapat dijadikan sebagai parameter pendukung penentuan

diagnosis.<sup>61</sup> Pemeriksaan kimia darah juga didapati adanya peningkatan AST dan ALT hingga 2 – 3 kali lipat nilai normal.<sup>23</sup>

**Table 1: Non-specific Standard Laboratory Tests for Diagnosis of Typhoid Fever (Parry et al., 2002)**

- 
- **Anemia:** moderately anemic
  - **ESR:** elevated
  - **Platelets:** thrombocytopenia
  - **Lymphocytes:** relative lymphopenia
  - **Others Hematological changes:**
    - slightly elevated prothrombin time (PT)
    - activated partial thromboplastin time
    - Decreased fibrinogen levels
  - **Liver enzymes:** elevated liver transaminase and serum bilirubin levels
  - **Serum Electrolytes:**
    - Mild hyponatremia
    - hypokalemia
- 

Gambar 14. Peningkatan nilai laboratorium demam tifoid<sup>23</sup>

Penderita demam tifoid bisa didapatkan anemia, jumlah leukosit normal, bisa menurun atau meningkat, mungkin didapatkan trombositopenia dan hitung jenis biasanya normal atau sedikit bergeser ke kiri, mungkin didapatkan aneosinofilia dan limfopenia atau limfositosis relatif, terutama pada fase lanjut. Penelitian oleh beberapa ilmuwan mendapatkan bahwa hitung jumlah dan jenis leukosit serta laju endap darah tidak mempunyai nilai sensitivitas, spesifisitas dan nilai ramal yang cukup tinggi untuk dipakai dalam membedakan antara penderita demam tifoid atau bukan, akan tetapi adanya leukopenia dan limfositosis relatif menjadi dugaan kuat diagnosis demam tifoid.<sup>62</sup>

## **b. Uji Serologis**

### **1) Uji Widal**

Uji Widal merupakan suatu metode serologi baku dan rutin digunakan sejak tahun 1896. Prinsip uji Widal adalah memeriksa reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita yang telah



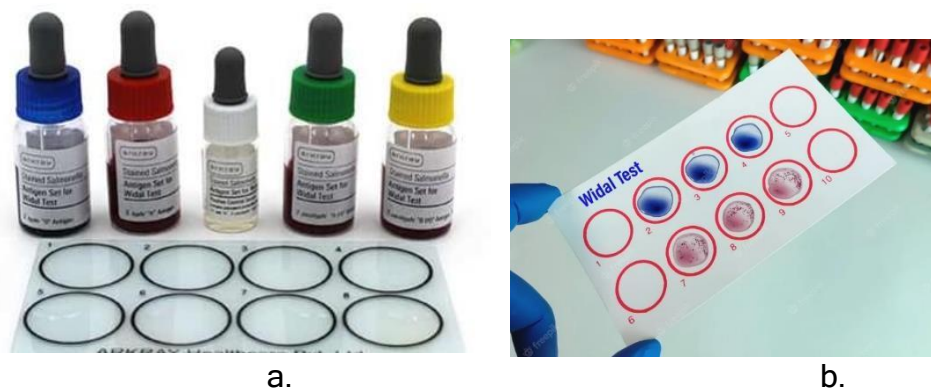
mengalami pengenceran berbeda-beda terhadap antigen somatik (O) dan flagela (H) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi aglutinasi. Pengenceran tertinggi yang masih menimbulkan aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum. Semakin tinggi titernya, semakin besar kemungkinan infeksi ini. Uji Widal ini dilakukan untuk deteksi antibodi terhadap kuman *S. Typhi*.

Pada uji ini terjadi suatu reaksi aglutinasi antara antigen kuman *S. Typhi* dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen yang digunakan pada uji Widal adalah suspensi *Salmonella* yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Maksud uji Widal adalah menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita tersangka demam tifoid.<sup>63</sup>

Uji aglutinasi Widal dapat dilakukan dengan menggunakan uji hapusan (*slide test*) dan uji tabung (*tube test*). Uji hapusan dapat dilakukan dengan cepat dan digunakan dalam prosedur penapisan. Uji hapusan dilakukan dengan menggunakan antigen *S. Typhi* komersial yang tersedia, setetes suspensi antigen ditambahkan pada sejumlah serum pasien yang diduga terinfeksi *S. Typhi*. Hasil penapisan positif membutuhkan determinasi kekuatan dari antibodi.<sup>64</sup>

Interpretasi 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.<sup>64</sup> Kelemahan uji Widal yaitu rendahnya sensitivitas dan spesifisitas serta sulitnya melakukan interpretasi hasil membatasi penggunaannya dalam penatalaksanaan penderita demam tifoid akan tetapi hasil uji Widal yang positif akan memperkuat dugaan pada tersangka penderita demam tifoid (penanda infeksi).

Uji Widal saat ini walaupun telah digunakan secara luas di seluruh dunia, namun manfaatnya masih diperdebatkan dan sulit dijadikan pegangan karena belum ada kesepakatan akan nilai standar aglutinasi (*cut-off point*). Upaya untuk mencari standar titer uji Widal seharusnya ditentukan titer dasar (*baseline titer*) pada orang sehat di populasi dimana pada daerah endemis seperti Indonesia akan didapatkan peningkatan titer antibodi O dan H pada orang-orang sehat. Kelemahan lain adalah banyak terjadi hasil negatif palsu dan positif palsu pada uji ini. Hasil negatif palsu uji Widal terjadi jika darah diambil terlalu dini dari fase tifoid. Pemberian antibiotik merupakan salah satu penyebab penting terjadinya negatif palsu. Penyebab hasil negatif lainnya adalah tidak adanya infeksi *S. Typhi*, status karier, inokulum antigen bakteri pejamu yang tidak cukup untuk melawan antibodi, kesalahan atau kesulitan dalam melakukan uji dan variabilitas antigen. Hasil positif palsu dapat terjadi apabila sudah pernah melakukan uji demam tifoid sebelumnya, sudah pernah imunisasi antigen *Salmonella sp.*, ada reaksi silang sebelumnya dengan antigen selain *Salmonella sp.*, variabilitas dan kurangnya standar pemeriksaan antigen, infeksi malaria atau bakteri *Enterobacteriaceae* lainnya, serta penyakit lain seperti dengue.



Gambar 15. a. Tes kit Widal<sup>65</sup> ; b. Slide tes Widal<sup>66</sup>

## 2) Uji Tubex

Pemeriksaan Tubex merupakan pemeriksaan aglutinasi kompetitif semikuantitatif yang cepat dan mudah untuk dikerjakan. Pemeriksaan ini mendeteksi antibodi IgM terhadap antigen LPS 0-9 pada serum pasien, prinsip kerjanya dengan menggunakan metode reaksi *Inhibition Magnetic Binding Immunoassay* (IMBI) yaitu dengan cara mengukur kemampuan serum antibodi IgM dalam menghambat reaksi antara antigen *Salmonella enterica* serovar Typhi dan anti-09 IgM *monoclonal antibody* (MAb). Selanjutnya ikatan inhibisi akan dipisahkan oleh suatu daya magnetik. Penelitian Lelei *et al*<sup>67</sup> memperlihatkan hasil sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan Tubex-TF 88,9% dan 77,6% (Tabel 2a). Hasil positif uji Tubex ini menunjukkan terdapat infeksi *Salmonellae* serogroup D walau tidak secara spesifik menunjuk pada *S. Typhi*. Infeksi oleh *S. Paratyphi* akan memberikan hasil negatif.<sup>63</sup> Perbandingan nilai sensitivitas dan spesifisitas Tubex-TF dibandingkan kultur darah pada beberapa penelitian dapat dilihat pada Tabel 5.<sup>107</sup>

Secara imunologi, antigen O9 bersifat imunodominan sehingga dapat merangsang respon imun secara independen terhadap timus dan merangsang mitosis sel B tanpa bantuan dari sel T. Karena sifat-sifat tersebut, respon terhadap antigen O9 berlangsung cepat sehingga deteksi terhadap anti-O9 dapat dilakukan lebih dini, yaitu pada hari ke 4-5 untuk infeksi primer dan hari ke 2-3 untuk infeksi sekunder. Uji Tubex hanya dapat mendeteksi IgM dan tidak dapat mendeteksi IgG sehingga tidak dapat dipergunakan sebagai modalitas untuk mendeteksi infeksi lampau.

Imunoglobulin M (IgM) dapat terdeteksi adanya kemampuan untuk menghambat reaksi perlekatan antara reagen monoklonal antibodi (anti-O9 mAb) berlabel lateks warna biru dengan reagen antigen O9 LPS *Salmonella* Typhi berlabel partikel lateks magnetik,

yang mana ikatan inhibisi itu nantinya akan dipisahkan oleh suatu daya magnetik. Komponen yang berperan pada metode IMBI ini adalah: (i) Partikel antigen O9 LPS Salmonella enterica serovar Typhi yang berlabel lateks magnetik (reagen Cokelat), (ii) Partikel anti-O9 monoklonal antibodi yang berlabel partikel latek berwarna (reagen biru), (iii) Penyangga magnet (magnetic stand) yang berfungsi untuk mengendapkan perlekatan ikatan partikel antigen-antibodi.

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. 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 berikut. Interpretasi harus fokus pada deteksi nada biru di supernatan, terutama penting terkait skor yang lebih rendah. Kriteria penilaian Tubex-TF, yaitu negatif dengan nilai 0-2, borderline 3 (belum dapat disimpulkan), nilai 4 positif lemah, nilai 6-10 positif kuat. Sementara nilai intermediate 1,3,5,7 dan 9 memang tidak terdapat pada skala warna tetapi bisa diekstrapolasi.<sup>13,68</sup>

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. Sebagai akibatnya, terlihat warna merah pada tabung yang sesungguhnya merupakan gambaran serum yang lisis. Sebaliknya, bila serum

mengandung antibodi terhadap O9, antibodi pasien akan berikatan dengan reagen A menyebabkan reagen B tidak tertarik pada magnet rak dan memberikan warna biru pada larutan.

Score	Interpretation Guide
≤ 2	NEGATIVE - Does NOT indicate current typhoid fever infection. TUBEX® TF Negative Control
3	Borderline, inconclusive score. Repeat analysis. If still inconclusive, repeat sampling at a later date.
4	WEAK POSITIVE - Indication of current typhoid fever infection.
6-10	POSITIVE- Strong indication of current typhoid fever infection. TUBEX® TF Positive Control
INDETERMINATE	No clear score obtained due to: 1) Poor adherence to assay protocol. Repeat analysis. 2) Poor specimen quality. Repeat sampling and analysis.

Tabel 1. Interpretasi hasil pemeriksaan Tubex-TF<sup>63</sup>

Jika hasil Tubex-TF menunjukkan demam tifoid saat ini tetapi hasil kultur negatif, berikut mungkin alasannya :<sup>68</sup>

- Pasien benar-benar menderita demam tifoid. Kultur umumnya positif hanya pada 50 – 80% pasien yang terkena.
- Pasien memiliki infeksi subklinis atau asimtomatik, tetapi bukan karier tifoid kronis. Anggapannya pada kasus ini hasil negatif pada Tubex-TF dikarenakan tidak adanya antibodi IgM yang relevan (tetapi di mana antibodi IgG dapat ditemukan).
- Pasien mengalami infeksi *Salmonella* Grup D lainnya. Secara teoritis, semua organisme yang termasuk dalam kelompok ini, khususnya *S. Enteritidis*, dapat merangsang respon imun dan menghasilkan skor Tubex-TF positif. Namun, banyak dari infeksi ini mungkin tidak umum, atau terbatas pada usus saja, dan karenanya mungkin tidak menginduksi respons sistemik yang dapat dideteksi.

- Hasil Tubex-TF salah. Ulangi pengambilan sampel dan analisis di lain waktu. Dalam kasus demam tifoid yang sebenarnya, skor Tubex-TF cenderung berubah (naik atau turun); sedangkan skor tetap konstan jika hasilnya disebabkan oleh faktor non-spesifik.



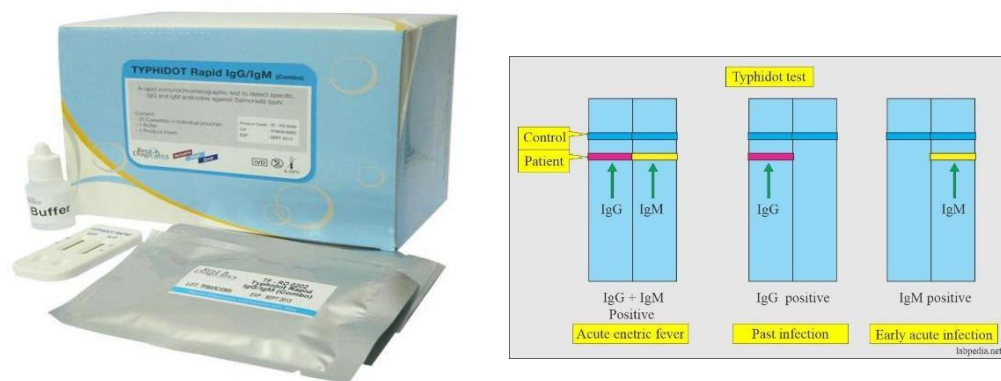
Gambar 16. Skala warna hasil uji Tubex-TF<sup>20</sup>

Keterbatasan pada uji Tubex, yang menggunakan reaksi kolorimetrik, berpotensi untuk mengalami kesulitan dalam menginterpretasi hasil pada serum yang lisis. Hasil positif palsu pada pemeriksaan Tubex juga dapat disebabkan akibat infeksi bakteri *Salmonella* non-tifoidal; seperti infeksi *Salmonella enterica* serotipe Enteridis, spesies bakteri lain, dan pada kondisi lain seperti malaria, gangguan imunologis, penyakit hati kronik serta hasil dari pengobatan antibiotik yang tidak tepat.<sup>7</sup>

### 3) Uji Typhidot

Uji Typhidot dapat mendeteksi antibodi IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran luar *S. Typhi*. Hasil positif pada uji Typhidot didapatkan 2-3 hari setelah infeksi dan dapat mengidentifikasi secara spesifik antibodi IgM dan IgG terhadap antigen *S. Typhi*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Salama *et al*, didapatkan nilai sensitifitas 93,3%, spesifisitas 90,6%, nilai prediksi

positif 82,3%, dan nilai prediksi negatif 96,6%.<sup>67,69</sup> Interpretasi hasil positif pada IgM menandakan infeksi akut pada fase awal penyakit, hasil positif pada IgG dan IgM menandakan infeksi akut pada fase pertengahan, dan IgG saja yang positif dapat menandakan fase lanjutan dari penyakit dimana IgM telah sangat menurun hingga tidak terdeteksi. Pada kasus reinfeksi, respon imun sekunder (IgG) teraktivasi secara berlebihan sehingga IgM sulit terdeteksi. IgG dapat bertahan sampai 2 tahun sehingga pendeteksiannya. Immunoglobulin G saja tidak dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi akut dengan kasus reinfeksi atau konvalesen pada kasus uji primer.<sup>70,71</sup> Untuk mengatasi masalah tersebut, uji ini kemudian dimodifikasi dengan menginaktivasi total IgG pada sampel serum. Uji ini, yang dikenal dengan nama uji Typhidot-M, memungkinkan ikatan antara antigen dengan IgM spesifik yang ada pada serum pasien. Studi evaluasi yang dilakukan oleh Khoo KE dkk pada tahun 1997 lebih sensitif (sensitivitas mencapai 100%) dan lebih cepat (3 jam) dilakukan bila dibandingkan dengan kultur.<sup>7</sup>



a.

b.

Gambar 17. a. Tes kit Typhidot<sup>75</sup> ; b. Skematik hasil pemeriksaan Typhidot<sup>76</sup>

### c. Kultur Darah

Diagnosis pasti demam tifoid dapat ditegakkan bila ditemukan bakteri *Salmonella* Typhi dalam biakan dari darah, urine, tinja, 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 di dalam urin dan tinja.<sup>72</sup>

Ketika berhadapan dengan infeksi mikroorganisme, maka pemeriksaan kultur selalu dijadikan sebagai *gold standard*. Pemeriksaan kultur dapat mendeteksi keberadaan mikroba dengan baik dan dapat membedakan mikroba penyebab demam tifoid atau demam enterik yang sama-sama disebabkan oleh mikroba genus *Salmonella*.<sup>73</sup> Bakteri hasil kultur dapat dijadikan isolat untuk keperluan lain seperti uji resistensi terhadap antibiotik untuk penentuan resistensi antibiotik bakteri isolat, karakterisasi genetik dari bakteri dengan teknik molekuler, dan studi epidemiologi.<sup>74</sup> Kegagalan untuk mengisolasi organisme dapat disebabkan oleh beberapa faktor: keterbatasan media laboratorium, penggunaan antibiotik, volume spesimen, atau waktu pengumpulan, pasien dengan riwayat demam selama 7 sampai 10 hari menjadi lebih mungkin mendapat hasil kultur darah positif.<sup>75</sup>

Biakan darah terhadap *Salmonella* juga tergantung dari saat pengambilan pada perjalanan penyakit. Sampel yang digunakan untuk kultur menggunakan darah dan akan memberikan hasil positif 40-80% atau 70-90% dari penderita pada minggu pertama sakit dan positif 10-50% pada akhir minggu ketiga. Sensitivitasnya akan menurun pada sampel penderita yang telah mendapatkan antibiotika dan meningkat sesuai dengan volume darah dan rasio darah dengan media kultur yang dipakai. Beberapa penelitian menyatakan bahwa hasil kultur dengan sampel sumsum tulang menyajikan hasil lebih baik, terutama untuk keperluan diagnosa kuantitatif, bahkan pada pasien yang telah mendapatkan terapi antibiotik dan hasil kultur darah negatif, namun pemeriksaan menggunakan sumsum tulang jarang dilakukan karena prosedur invasif, kesulitan pengambilan sampel



sumsum tulang dan rasa tidak nyaman pada pasien.<sup>74</sup> Pada keadaan tertentu dapat dilakukan kultur pada spesimen empedu yang diambil dari duodenum dan memberikan hasil yang cukup baik, akan tetapi tidak digunakan secara luas karena adanya resiko aspirasi terutama pada anak. Salah satu penelitian pada anak menunjukkan bahwa sensitivitas kombinasi kultur darah dan duodenum hampir sama dengan kultur sumsum tulang.<sup>76</sup>



Gambar 18. Pertumbuhan bakteri *S. Typhi* pada berbagai medium<sup>77</sup>

*Salmonella* juga dapat ditemukan pada tinja pasien. Bakteri dalam tinja ditemukan meningkat dari minggu pertama (10-15%) hingga minggu ketiga (75%) dan turun secara perlahan. Biakan urine positif setelah minggu pertama. Sebanyak 30 % pasien dengan demam tifoid positif dapat mensekresikan bakteri di tinjanya sampai dengan 3 bulan fase penyembuhan dan 1% pada sampel urinya, terutama pada pasien yang tidak mendapat terapi dengan benar. Aspirasi duodenum juga telah terbukti sangat memuaskan sebagai uji diagnostik namun belum diterima secara luas karena toleransi yang kurang baik pada aspirasi duodenum, terutama pada anak-anak.<sup>78</sup> Isolasi *Salmonella* sp. di laboratorium harus memperhatikan *biosafety* dan *biosecurity* di laboratorium, penggunaan

laboratorium terstandar mutlak diperlukan untuk sensitivitas dan spesifisitas yang baik.<sup>79</sup>

Mengembangbiakan bakteri *Salmonella Typhi* dapat dilakukan dengan menggunakan media *Mac Conkey*.<sup>80</sup> Media lain yang dapat digunakan adalah EMB (*Eosin Methylene Blue*), deteksi bakteri *S. Typhi* juga dapat menggunakan medium *Bismuth Sulfite Agar*. Media yang lebih spesifik seperti *Salmonella Shigella Agar (SSA)*. Media pembiakan yang direkomendasikan untuk *S. Typhi* adalah media empedu (*gall*) dari sapi dimana dikatakan media *gall* ini dapat meningkatkan positivitas hasil karena hanya *S. Typhi* dan *S. Paratyphi* yang dapat tumbuh pada media tersebut. Pada media SSA hasil positif *S. Typhi* ditandai dengan terbentuknya koloni hitam (*black jet*) karena produksi H<sub>2</sub>S.<sup>81,82</sup> 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.<sup>83</sup>

Hasil yang menunjukkan ditemukannya bakteri dalam darah dengan cara kultur disebut bakteremi, dan merupakan penyakit yang mengancam jiwa, maka pendeteksiannya dengan segera sangat penting. 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.

Volume 5-10 ml dianjurkan untuk orang dewasa, sedangkan pada anak-anak dibutuhkan 2-4 ml, sedangkan volume sumsum tulang yang dibutuhkan untuk kultur hanya sekitar 0.5-1 ml. Bakteri dalam sumsum tulang juga lebih sedikit dipengaruhi oleh antibiotika daripada bakteri dalam darah. Hal ini dapat menjelaskan teori bahwa kultur sumsum tulang lebih tinggi hasil positifnya bila dibandingkan dengan darah walaupun dengan volume sampel yang lebih sedikit dan sudah mendapatkan terapi antibiotika sebelumnya.<sup>78</sup>

Spesifisitasnya walaupun tinggi, pemeriksaan kultur mempunyai sensitivitas yang rendah dan adanya kendala berupa lamanya waktu yang dibutuhkan (5-7 hari) serta peralatan yang lebih canggih untuk identifikasi bakteri sehingga tidak praktis dan tidak tepat untuk dipakai sebagai metode diagnosis baku dalam pelayanan penderita.<sup>78,79</sup>

Tabel 2a. Matriks Sintesis Literatur Tubex dan Typhidot<sup>67</sup>

Penulis	Pemeriksaan	Tahun	Negara	Jumlah Sampel	Sen (%)	Spe (%)	NPP (%)	NPN (%)
<u>Tarupiwa, et al</u>	<u>Tubex TF</u>	2015	Zimbabwe	131	100	94,1	63,1	100
<u>Siba V, et al</u>	<u>Tubex TF</u>	2012	Papua Nugini	530	77,3	87,4	22,1	98,8
<u>Khan K, et al</u>	<u>Tubex TF</u>	2017	Pakistan	970	41,9	95,9	31,6	97,3
<u>Lelei, et al</u>	<u>Tubex TF</u>	2019	Kenya	152	88,9	97,6	80	98,8
<u>El-Deeb, et al</u>	<u>Tubex TF</u>	2015	Mesir	44	84,1	95	97,4	73,1
<u>Nugraha, et al</u>	<u>Tubex TF</u>	2018	Indonesia	40	75	82	64	88
<u>Khan A, et al</u>	<u>Typhidot</u>	2018	Pakistan	129	83	81	96	49
<u>Siba V, et al</u>	<u>Typhidot</u>	2012	Papua Nugini	530	95,5	79,1	17,4	99,7
<u>Sanjeev, et al</u>	<u>Typhidot</u>	2013	India	50	100	76	89,2	100
<u>Udayakumar, et al</u>	<u>Typhidot</u>	2017	India	270	81,7	84,6	69,8	91,4
<u>Javed H, et al</u>	<u>Thyphidot</u>	2018	Pakistan	211	95,9	26,5	30,3	96,4
<u>Salama, et al</u>	<u>Typhidot</u>	2019	Mesir	140	93,3	90,6	82,3	96,6

Sen = Sensitivitas; Spe = Spesifisitas; NPP = Nilai Prediksi Positif; NPN = Nilai Prediksi Negatif

Tabel 2b. Analisis Efektivitas Pemeriksaan Tubex-TF berdasarkan Tabel 5a

Pengukuran	Sensitivitas	Spesifisitas	Nilai Prediksi Positif	Nilai Prediksi Negatif
Mean	77,8	92	59,7	92,6
Median	80,7	94,5	63,5	98
SD	19,7	6,0	28,5	10,5
Min	41,9	82,0	22,1	73,1
Max	100,0	97,6	97,4	100,0

Tabel 2c. Analisis Efektivitas Pemeriksaan Typhidot berdasarkan Tabel 5a

Pengukuran	Sensitivitas	Spesifisitas	Nilai Prediksi Positif	Nilai Prediksi Negatif
Mean	91,5	72,9	64,1	88,8
Median	94,4	80,0	76,0	96,5
SD	7,4	23,3	32,6	19,7
Min	81,7	26,5	17,4	49,0
Max	100,0	90,6	96,0	100,0

#### d. Pemeriksaan molekuler

Metode lain untuk identifikasi bakteri *S. Typhi* yang akurat adalah mendeteksi DNA (asam nukleat) gen flagellin bakteri *S. Typhi* dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara *polymerase chain reaction* (PCR) melalui identifikasi antigen Vi yang spesifik untuk *S. Typhi*. Penelitian oleh Haque *et al* mendapatkan spesifisitas PCR sebesar 100% dengan sensitivitas yang 10 kali lebih baik daripada penelitian sebelumnya dimana mampu mendeteksi 1-5 bakteri/ml darah.<sup>84</sup> Kendala yang sering dihadapi pada penggunaan metode PCR ini meliputi risiko kontaminasi yang menyebabkan hasil positif palsu yang terjadi bila prosedur teknis tidak dilakukan secara cermat, adanya bahan-bahan dalam spesimen yang bisa menghambat proses PCR (hemoglobin dan heparin dalam spesimen darah serta bilirubin dan garam empedu dalam spesimen tinja), biaya yang cukup tinggi dan teknis yang relatif rumit, sehingga saat ini penggunaannya masih terbatas dalam laboratorium penelitian. Kelebihan pemeriksaan ini adalah kemampuannya mendeteksi mikroorganisme *viabile* pada pasien yang mendapatkan pengobatan antibiotik.<sup>31,85</sup>

Nested PCR, merupakan salah satu jenis teknik pemeriksaan modifikasi PCR, yang memungkinkan untuk mengurangi kontaminasi pada produk selama amplifikasi dari penyatuan primer yang tidak diperlukan. Dua set primer digunakan untuk mendukung metode ini, set kedua mengamplifikasi target kedua selama proses pertama berlangsung. Sekuens DNA target dari satu set primer yang disebut primer inner disimpan di antara sekuens target set kedua dari primer yang disebut sebagai outer primer. Pada prakteknya, reaksi pertama dari PCR menggunakan outer primer, lalu reaksi PCR kedua dilakukan dengan inner primer atau nested primer menggunakan hasil dari produk reaksi yang pertama sebagai target amplifikasi. *Nested* primer akan menyatu dengan produk PCR yang pertama dan menghasilkan produk yang lebih pendek daripada produk yang pertama.<sup>86</sup> Kelebihan lainnya adalah sensitivitas lebih tinggi karena

dapat mendeteksi jumlah DNA target yang lebih sedikit karena adanya dua tahap amplifikasi, sehingga meningkatkan sensitivitas deteksi. Spesifisitas juga lebih tinggi karena penggunaan dua set primer meningkatkan spesifisitas amplifikasi, mengurangi kemungkinan amplifikasi non-spesifik.<sup>28,29,30</sup>

#### **II.4 Tatalaksana**

Kasus demam tifoid yang tidak terlalu berat sebagian besar biasanya bisa diobati dirumah dengan pemberian antibiotik, memenuhi kebutuhan cairan pasien, atau dengan melakukan istirahat. Beda halnya jika didapatkan kasus yang berat maka harus dirawat di rumah sakit agar bisa diobservasi dan diawasi untuk menghindari komplikasi-komplikasi yang tidak diinginkan. Tapi kembali lagi bahwa pengobatan untuk pasien demam tifoid bergantung pada keparahan penyakit, durasi terjadinya, penyebaran serta komplikasi (jika sudah terjadi).<sup>49</sup>

Penanganan demam tifoid bisa dengan istirahat dan perawatan seperti dengan tirah baring dengan perawatan sepenuhnya bisa mempercepat proses penyembuhan. Selain itu diet juga perlu diterapkan pada pasien untuk menjaga sistem imun agar tidak semakin mengalami penurunan. Jenis diet yang bisa dilakukan disesuaikan dengan kondisi pasien pada saat itu, seperti pemberian bubur saring dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa bisa juga diberikan makanan padat seperti nasi dengan lauk pauk rendah selulosa, juga pasien diminta agar sementara waktu menghindari mengonsumsi sayuran yang berserat. Hingga saat ini, pengobatan antibiotik masih menjadi pilihan utama untuk kasus tifoid, karena pemberian sesegera mungkin bisa melindungi dari komplikasi yang parah. Namun akhir-akhir ini semakin banyaknya pasien yang mengalami resistensi terhadap penggunaan antibiotik semakin memperumit pengobatan, utamanya di daerah endemik seperti India dan Asia Tenggara.<sup>49</sup>

Tabel 3. Ringkasan Metode Diagnostik Demam Tifoid yang Tersedia Saat Ini<sup>60</sup>

Diagnostic Tests	Principle	Sensitivity	Specificity
Non-immunodiagnostic Methods			
Blood Culture	Based on the ability of viable cell to grow on culture medium	15.38-51.8%	100%
Stool Culture		<50%	93%
PCR (without enrichment in blood culture)	Relies on amplification of gene of interest	90-100%	100%
Immunodiagnostic Methods			
TPTtest	Measures <i>S. Typhi</i> membrane preparation (MP)-specific IgA responses in peripheral blood mononuclear cell culture secretions	96.0%	96.6%
Tube Widal	Measures agglutinating antibodies against O and H antigens of <i>Salmonella Typhi</i> and <i>Salmonella Paratyphi A</i> ; uses a tube or slide	65.38%	89.83%
Cromotest <sup>®</sup> O: semiquantitative slide agglutination		95.2%	3.6%
Cromotest <sup>®</sup> H: semiquantitative slide agglutination		80.3%	50.0
PanBio	ELISA detecting anti-LPS IgG and IgM	78%	80%
SD Bioline	ICT LFA cassette detecting IgG and IgM antibodies against an undefined <i>Salmonella Typhi</i> antigen	69%	79% <a href="#">Activ Go to</a>
Mega <i>Salmonella</i>	ELISA detecting IgG and IgM antibodies against an undefined <i>Salmonella Typhi</i> antigen	91%	49%
LifeAssay Test-it	Detects IgM antibodies against <i>Salmonella typhi</i> LPS in an ICT LFA cassette	59%	98%
Typhidot	Measures IgM and IgG antibodies against a 50-kDa outer membrane protein of <i>Salmonella Typhi</i> in an immunodot test format	67-98%	58-100%
Typhidot M	Measures IgM antibodies, after removal of IgG antibodies, against a 50-kDa outer membrane protein of <i>Salmonella Typhi</i> in a dot blot format	47-98%	65-93%
TyphiRapid IgM and IgG IgM (Combo)	Measures IgM antibodies, after removal of IgG antibodies, against a 50-kDa outer membrane protein of <i>Salmonella Typhi</i> in an ICT LFAa cassette format	89-100%	85-89%
Tubex TF	Detects antibody against <i>Salmonella Typhi</i> LPS with an inhibition assay format and a visual result readout	56-100%	58-100% <a href="#">[;]</a>
Enterocheck-WB	Dipstick detecting anti-LPS IgM antibodies	89%	97%
Multi-Test-Dip-S-Ticks	Dipstick detecting anti-LPS IgG and IgM	89%	53%
PanBio	ELISA detecting anti-LPS IgG and IgM	78%	80% <a href="#">Activa Go to S;</a>

Fluoroquinolones generasi kedua menjadi pilihan yang efektif di beberapa negara karena semakin banyaknya pasien yang mengalami *multidrug-resistant* (MDR) dan didapatkan juga lebih banyaknya efek toksik yang ditimbulkan dibanding dengan manfaat yang diharapkan dari antibiotik golongan fluoroquinolones generasi pertama (seperti kloramfenikol). Ciprofloxacin merupakan fluoroquinolones yang paling efektif yang bisa diberikan.<sup>49</sup> Bedanya untuk pasien yang mengalami MDR, pilihan obat yang bisa diberikan adalah dari golongan sefalosporin generasi ketiga seperti seftriakson, sefotaksim, dan sefiksim oral yang diberikan selama 2 minggu. Selain itu, azitromisin juga bisa menjadi pilihan pengobatan yang optimal, sedangkan ciprofloxacin menjadi pilihan pengobatan alternatif.<sup>87</sup>

Beberapa pilihan antibiotik yang bisa diberikan yaitu :<sup>88</sup>

a. Kloramfenikol

Diberikan selama demam dan 7 hari setelah bebas demam, dosis 500 mg/oral atau IV, empat kali sehari. Dikatakan bahwa dengan menggunakan obat ini demam bisa turun rata-rata 7,2 hari.

b. Tiamfenikol

Dengan pemberian tiamfenikol, demam bisa turun pada rata-rata hari ke-5 sampai hari ke-6. Efektivitas penggunaannya hampir sama dengan kloramfenikol, tetapi komplikasi berupa anemia aplastik lebih rendah. Obat ini diberikan dengan dosis sebanyak 500 mg, 4 kali sehari.

c. Kotrimoksazol

Diberikan selama 2 minggu, dengan dosis 2 × 2 tablet setiap hari (untuk orang dewasa). Tiap 1 tablet kotrimoksazol mengandung 400 mg sulfametoksazol dan juga 80 mg trimethoprim.

d. Ampisilin dan Amoksisilin

Diberikan dalam jangka waktu 2 minggu dengan dosis 50-150 mg/kgBB.

e. Seftriakson

Diberikan selama 3-5 hari, dengan dosis 3-4 gr dalam dekstrosa 100 cc selama setengah jam perinfus sekali sehari.

f. Fluoroquinolon

- Norfloksasin, diberikan selama 14 hari dengan dosis 2×400 mg/hari
- Siprofloksasin, diberikan selama 6 hari dengan dosis 2×500 mg/hari
- Ofloksasin, diberikan selama 7 hari dengan dosis 2×400 mg/hari.
- Pefloksasin, diberikan selama 7 hari dengan dosis 400 mg/hari.
- Fleroksasin, diberikan selama 7 hari dengan dosis 400 mg/hari.
- Levofloksasin, diberikan selama 5 hari dengan dosis 500 mg/hari.

g. Azitromisin

Terdiri dari sediaan oral maupun IV, diberikan dengan dosis 2×500 mg. Obat ini bekerja didalam jaringan sehingga cocok untuk pengobatan jika terjadi infeksi *S. Typhi* karena bakteri ini merupakan bakteri intraseluler. Obat ini juga bisa mengurangi angka terjadinya relaps. Pada keadaan-keadaan tertentu yang dari hasil kultur ditemukan bahwa ada mikroorganisme lain selain bakteri *S. Typhi*, bisa diberikan pengobatan dengan kombinasi dari 2 antibiotik. Keadaan-keadaan tersebut seperti pasien yang mengalami toksik tifoid, peritonitis atau perforasi, dan syok septik

Beberapa hal yang harus dilakukan dan diperhatikan untuk pasien-pasien demam tifoid yang dirawat, yaitu :<sup>78</sup>

- Meminum antibiotik yang telah diresepkan oleh dokter.
- Mencuci tangan dengan sabun dan air setelah menggunakan kamar mandi
- Jangan meenyiapkan makanan untuk orang lain, guna menghindari kemungkinan terjadinya penularan infeksi.
- Lakukan uji untuk memastikan tidak ada lagi bakteri *Salmonella Typhi* didalam tubuh.



## II.5 Komplikasi

Komplikasi demam tifoid dapat dibagi atas dua bagian, yaitu:

### 1. Komplikasi Intestinal<sup>49</sup>

#### 1. Perdarahan Usus

Pada bagian usus yang mengalami infeksi bisa terjadi tukak atau luka dengan bentuk lonjong dan memanjang. Jika luka yang terjadi sampai pada lumen usus hingga mengenai pembuluh darah, maka bisa ditemukan adanya perdarahan. Faktor lain penyebab terjadinya perdarahan adalah karena adanya gangguan koagulasi darah (KID) atau bisa karena gabungan dari keduanya. Mortalitas akibat perdarahan cukup tinggi jika tidak tertangani dengan baik, sekitar 10-32% bahkan ada yang melaporkan hingga 80%. Secara klinis perdarahan akut darurat bedah ditegakkan bila terdapat perdarahan sebanyak 5 ml/kgBB/jam.

#### 2. Perforasi Usus

Terjadi pada sekitar 3% dari penderita yang dirawat. Biasanya timbul pada minggu ketiga namun dapat pula terjadi pada minggu pertama. Perforasi usus terjadi jika perdarahan intestinal tidak tertangani dengan baik. Yaitu jika luka sampai menembus dinding usus, maka terjadi perforasi. Gejala-gejala yang bisa didapatkan adalah adanya nyeri perut hebat utamanya didaerah kuadran kanan bawah yang kemudian menyebar ke seluruh perut. Tanda yang lain seperti denyut nadi cepat, tekanan darah turun atau bahkan syok juga bisa ditemukan. Selain itu, pemeriksaan foto polos abdomen juga bisa menunjang diagnosis jika terjadi perforasi.

## 2. Komplikasi Ekstraintestinal <sup>89</sup>

- a. Susunan saraf pusat (3-35%) : Ensefalopati, edema serebral, empiema subdural, abses serebral, meningitis, ventrikulitis, Parkinsonisme sementara, gangguan neuron motorik, ataksia, kejang, sindrom Guillain-Barré, psikosis.
- b. Sistem kardiovaskuler (1-5%) : endokarditis, miokarditis, perikarditis, arteritis, gagal jantung kongestif
- c. Komplikasi sistem respirasi (1-6%) : pneumonia, empiema, fistula bronkopleural
- d. Hepatobilier (1-26%) : Kolesistitis, hepatitis, abses hati, abses limpa, peritonitis, ileus paralitik
- e. Genitourinaria (<1%) : infeksi saluran kemih, abses ginjal, infeksi panggul, abses testis, prostatitis, epididimitis
- f. Tulang dan sendi (< 1%) : osteomielitis, artritis septik.
- g. Jaringan lunak (sedikitnya 17 kasus dilaporkan dalam literatur ) : abses psoas, abses gluteal, vaskulitis kulit.
- h. Sistem hematologik (sedikitnya 5 kasus dilaporkan dalam literatur) : sindrom hemofagositosis

Komplikasi meningkat karena lamanya penyakit sebelum dirawat di rumah sakit, lamanya dirawat di rumah sakit, teknik terapi antibiotik, dan gangguan kekebalan pada pasien yang lemah karena penyakit kronis seperti kanker, TBC, dan HIV. Hampir 3% pasien yang tidak mendapat pengobatan yang memadai menjadi karier kronis. Pasien tipus yang tidak diobati secara memadai akan terus mengeluarkan bakteri dan dianggap sebagai pembawa penyakit kronis. Bakteri tifus stadium kronis berkolonisasi di kandung empedu, dan jika tidak diobati, dapat dikaitkan dengan kanker kandung empedu. <sup>34,90</sup>

## II.6 Diagnosis Diferensial<sup>91</sup>

Demam tifoid memiliki manifestasi yang tidak spesifik. Penyakit ini dapat menyerupai beberapa penyakit infeksi dengan presentasi klinis yang serupa. Jadi, diagnosis banding yang luas harus dipertimbangkan. Penyakit dengan gejala termasuk diare, disentri, distensi abdomen, demam, splenomegali, dan syok, harus memicu pertimbangan dalam konteks klinis yang benar.<sup>91</sup>

### 1. Demam berdarah

Gejala demam berdarah seperti demam, sakit kepala, mialgia, syok, dapat disalahartikan sebagai demam tifoid. Demam ini dikenal sebagai "*breakbone fever*" karena artralgia yang parah.

### 2. Malaria

Malaria memiliki ciri-ciri klinis yang tidak spesifik seperti demam, sakit kepala, mialgia, diare, mual, muntah, dan anemia. Keterlibatan beberapa organ dapat membuatnya sulit untuk membedakannya dengan demam tifoid secara klinis, tetapi tidak seperti demam tifoid, penyakit kuning umum terjadi pada malaria. Pengujian laboratorium harus menyingkirkan malaria pada kasus demam saat atau setelah bepergian ke daerah endemis.

### 3. Amebiasis

Amebiasis disebabkan oleh *Entamoeba histolytica* yang tertelan dalam air atau makanan mentah. Faktor-faktor etiologi seperti air minum yang tidak bersih dan kurangnya sanitasi harus meningkatkan kecurigaan terhadap amebiasis, mirip dengan demam tifoid. Manifestasi amebiasis pada perut seperti disentri dan abses hati sering terjadi dan mungkin sulit dibedakan dari demam tifoid secara klinis.

### 4. Leptospirosis

Merupakan salah satu penyakit zoonosis yang paling umum. Penyakit ini muncul dengan demam dan penyakit kuning serta gejala-gejala seperti mialgia, sakit kepala, dan efusi konjungtiva. Organisme

menyebarkan ke seluruh tubuh setelah mengalami bakteremia singkat. Gejala yang lebih jarang terjadi adalah batuk, diare, meningitis, cedera ginjal akut, perdarahan, dan ruam makula.

#### 5. Demam Q

Demam Q (infeksi *Coxiella burnetii*) adalah penyakit di seluruh dunia yang muncul dengan gejala demam non-spesifik yang mungkin termasuk sakit kepala, menggigil, ruam makulopapular, pneumonia, dan osteomielitis. Mereka yang melakukan kontak langsung dengan sapi, domba, dan kambing, seperti peternak dan dokter hewan, mungkin memiliki risiko lebih tinggi untuk tertular demam Q.

#### 6. Tularemia

Tularemia merupakan penyakit zoonosis yang lazim terjadi di belahan bumi utara yang disebabkan oleh basil gram negatif yang sangat menular, *Francisella tularensis*. Meskipun ciri-ciri klinis seperti hepatosplenomegali, diare muntah, dan pneumonia dapat terlihat pada demam tifoid, penyakit ini dibedakan dengan ulserasi kulit dengan limfadenopati regional yang merupakan ciri khas tularemia.

#### 7. Melioidosis

Melioidosis atau "penyakit *Whitmore*" disebabkan oleh *Burkholderia pseudomallei* dan lebih sering terlihat di Australia bagian utara dan Asia Tenggara, di mana penyakit ini ditularkan ke manusia dan hewan melalui kontak dengan air dan tanah yang terkontaminasi. Melioidosis paling mungkin terjadi pada pasien dengan penyakit kronis seperti diabetes, penyakit ginjal dan hati, talasemia, penyakit paru-paru kronis, dan kanker. Pneumonia adalah gejala yang paling umum meskipun gejala umum lainnya termasuk hepatosplenomegali, diare, dan abses kulit, dan ulserasi.

#### 8. Giardiasis

Giardia adalah infeksi usus kecil oleh parasit *Giardia lamblia*. Hal ini ditandai dengan diare, kram perut tidak enak, dan penurunan berat badan, tetapi demam biasanya tidak ada atau tidak menonjol. Penyakit

ini terjadi di seluruh dunia dan umum terjadi di daerah tropis yang ditularkan melalui jalur air, makanan, dan tinja-oral.

#### 9. Gastroenteritis bakteri

Berbagai bakteri lain menyebabkan gastroenteritis dengan manifestasi klinis yang umum. Ini termasuk *Staphylococcus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae*, dan disentri basiler (shigellosis).

#### 10. Infeksi Rickettsial

Demam Rickettsia ditandai dengan demam dengan ruam yang disebabkan oleh rickettsiae, bakteri gram negatif. Lesi kulit yang menonjol dan panjang dengan manifestasi multi-sistem.

#### 11. Toksoplasmosis

*Toxoplasma gondii* adalah parasit intraseluler yang menyebabkan toksoplasmosis. Pembesaran limpa, limfadenopati, demam, malaise, sakit tenggorokan, sakit kepala adalah tanda-tanda yang biasa terjadi yang mungkin terbatas pada diri sendiri atau bahkan mungkin tidak diketahui pada individu yang memiliki kekebalan tubuh.

#### 12. Tuberkulosis

Tuberkulosis (TBC) adalah penyakit yang umum terjadi di negara berkembang. Demam yang berhubungan dengan keringat malam dan penurunan berat badan adalah ciri khas yang sering kali mengarah pada diagnosis. Osteomyelitis pada demam tifoid meniru penyakit Pott pada tulang belakang pada TB.

#### 13. Brucellosis

Merupakan infeksi enzootik, mirip dengan salmonella, yang juga merupakan organisme intraseluler yang menyerang sistem retikuloendotelial. Brucellosis menyebar ke manusia biasanya dari mengonsumsi produk susu mentah dan tidak dipasteurisasi atau melalui kontak dengan hewan yang terinfeksi. Brucellosis muncul dengan demam bergelombang, kelelahan, dan arthralgia.

## **II.7 Follow Up**

### **II.7.1 Relaps dan Reinfeksi**

Demam tifoid relaps ditandai dengan episode kedua demam yang sering lebih ringan dari episode demam yang pertama, yang dialami 1 sampai 3 minggu setelah fase penyembuhan dari demam yang pertama.<sup>23</sup> Relaps dapat terjadi sebanyak 5-10% dari pasien yang tidak mendapatkan terapi yang tepat atau pasien yang diobati dengan kloramfenikol. Pasien yang mengalami relaps mempunyai isolat bakteri yang memiliki kesamaan pola kepekaan antimikroba dengan infeksi yang pertama sehingga dapat ditatalaksana dengan terapi yang sama.<sup>92,93</sup> Reinfeksi juga telah dilaporkan dan berbeda dengan relaps, pada reinfeksi isolat bakteri tidak memiliki kesamaan dengan infeksi pertama, baik dari pola kepekaan antimikroba, tipe antigen Vi, dan tipe molekuler.<sup>92-94</sup>

### **II.8.2 Fecal Shedding dan Karier Kronis**

Sebagian besar pasien yang mengalami demam enterik masih mengeluarkan bakteri *Salmonella Typhi* atau *Salmonella Paratyphi* di dalam tinja maupun urin mereka selama beberapa hari setelah pemberian terapi dengan antimikroba, dan hingga 10% masih terus mengeluarkannya sampai 3 bulan. Pasien yang masih terus mengeluarkan bakteri dari urin atau tinja selama 1 tahun disebut karier kronis. Mereka dapat menularkan bakteri ini kepada orang lain melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi. Sekitar 1-4% menjadi karier kronis. Sebanyak 25% populasi yang terdeteksi melalui *screening* tidak menampakkan manifestasi klinis demam tifoid akut. Karier yang terdeteksi melalui tinja kebanyakan dialami oleh individu dengan penyakit kandung empedu dan sebagian besar terjadi pada wanita berusia diatas 40 tahun. Pada anak-anak resiko untuk menjadi karier rendah, tapi akan meningkat seiring dengan penambahan usia. Kasus relaps bisa terjadi beberapa kali pada pasien.<sup>91</sup>

Sebagian besar karier kronis tidak bergejala, meskipun juga ada dilaporkan kejadian demam tifoid akut pada pasien karier. Karier kronis dapat terjadi baik pada *S. Typhi* maupun *S. Paratyphi*. Karier kronis *S. Typhi* mempunyai faktor risiko yang besar untuk menderita karsinoma kandung empedu.<sup>95</sup> Di negara Timur terdapat hubungan antara karier tinja dan *opisthorchiasis*, karier urin berhubungan dengan *schistosomiasis* dan nefrolitiasis. Sebagian besar karier kronis tidak memiliki gejala, meskipun demam tifoid akut telah dilaporkan di antara karier.<sup>96</sup> Deteksi karier kronis bergantung pada isolasi bakteri dari tinja atau urin. Bakteri diekresikan secara berkala (*intermittent*), sehingga setidaknya dibutuhkan tiga kultur tinja negatif agar pasien dapat dianggap bebas infeksi.<sup>97</sup>

Identifikasi karier *Salmonella Typhi* dapat dilakukan dengan kultur tinja serial. Deteksi IgG terhadap antigen Vi telah diusulkan sebagai metode untuk mendeteksi karier kronis, dan tes ini telah terbukti bermanfaat dalam konteks investigasi wabah.<sup>98,99,100,101</sup> Perannya dalam mendeteksi karier pada populasi umum di daerah endemisitas di mana tingkat latar belakang IgG terhadap antigen Vi mungkin tinggi, atau di mana vaksin Vi digunakan secara luas, kurang jelas.<sup>102</sup> Uji amplifikasi asam nukleat dari isi kandung empedu dapat menjadi pilihan diagnostik di masa depan.<sup>103</sup>

## **II.8 Pencegahan Demam Tifoid**

Vaksinasi demam tifoid merupakan salah satu cara untuk mencegah demam tifoid. Selain itu, memperbaiki ketersediaan air bersih agar bisa dikonsumsi secara luas oleh semua kalangan dan lapisan masyarakat dan menjaga sanitasi atau kebersihan diri, makanan, minuman dan juga lingkungan sekitar, dapat menghindarkan dari infeksi demam tifoid.<sup>104</sup>

Vaksinasi memiliki hubungan penting dengan karier kronik demam tifoid dalam beberapa cara: <sup>23,104</sup>

1. Pencegahan karier kronik: vaksinasi demam tifoid dapat membantu mencegah seseorang menjadi karier kronik dengan mengurangi

risiko infeksi awal. Jika seseorang tidak terinfeksi, mereka tidak akan menjadi karier.

2. Pengurangan penularan: dengan mengurangi jumlah kasus demam tifoid secara keseluruhan, vaksinasi juga dapat mengurangi jumlah karier kronik di masyarakat. Ini berarti lebih sedikit orang yang berpotensi menularkan bakteri kepada orang lain.
3. Perlindungan tidak sempurna: vaksin demam tifoid tidak 100% efektif, sehingga beberapa orang yang divaksinasi masih bisa terinfeksi dan berpotensi menjadi karier kronik. Namun, risiko ini jauh lebih rendah dibandingkan dengan orang yang tidak divaksinasi.
4. Karier kronik yang sudah ada: vaksinasi tidak dapat menyembuhkan seseorang yang sudah menjadi karier kronik. Pengobatan antibiotik jangka panjang biasanya diperlukan untuk menghilangkan bakteri dari tubuh mereka.

Vaksinasi demam tifoid sangat penting, terutama direkomendasikan bagi orang yang tinggal atau bepergian ke daerah endemis tinggi dengan sanitasi buruk dan risiko tinggi terpapar bakteri *S. Typhi*. Kejadian demam tifoid menurun sejak vaksinasi diperkenalkan. Vaksin tifoid direkomendasikan untuk pasien yang bepergian ke daerah endemis tinggi. Pada bulan desember 2017 oleh WHO, sebuah vaksin konjugat tifoid (TCV) yang baru telah diprakualifikasi untuk digunakan oleh usia mulai 6 bulan dengan kekebalan yang lebih tahan lama. Dibanding dengan vaksin *unconjugated Vi* polisakarida, profil imunogenisitas TCV dikatakan lebih baik.<sup>104</sup>

Tiga jenis vaksin yang ada di Indonesia, yaitu :

1. Vaksin polisakarida *Typhim Vi Aventis Pasteur Merrieux*, mengandung polisakarida Vi dengan daya proteksi 60-70%. Bisa diberikan untuk usia  $\geq 5$  tahun dan dengan pengulangan setiap 3 tahun. Mulai bekerja setelah 2-3 minggu pemberian, tersedia dalam



bentuk suntikan 0,5 ml yang berisi 25 mikrogram antigen Vi dalam *buffer* fenol isotonik dan diberikan secara IM di deltoid.

2. Vaksin oral Ty21a *Vivotif Berna*, mengandung *S. Typhi* galur Ty21a (bakteri *S. Typhi* yang dilemahkan) dengan tingkat proteksi 36-66% dan lama proteksi 6 tahun. Diberikan untuk mereka yang bepergian ke daerah endemis tinggi dan kontak erat dengan penderita karier kronis atau pasien yang sedang sakit. Tersedia dalam bentuk kapsul yang diminum selang sehari dalam 1 minggu. Kontraindikasi untuk ibu hamil dan imunokompromais. Vaksin Ty21a oral dapat memberikan perlindungan terhadap *S. Paratyphi B*. Kedua vaksin tersebut memiliki kemanjuran yang sama, yaitu 50% hingga 80%.
3. Vaksin parenteral sel utuh : *Typhoid Bio Farma*, mengandung *S. Typhi* yang dimatikan dan terdiri dari 2 jenis, yaitu K *Vaccine (Acetone in activated)* dan L *Vaccine (Heat in activated-Phenol preserved)*. Tersedia dalam bentuk suntikan dengan dosis dewasa : 0,5 ml, usia 6-12 tahun : 0,25 ml dan usia 1-5 tahun : 0,1 ml