

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Umum Demam Tifoid**

##### **1. Definisi Demam Tifoid**

Demam tifoid merupakan infeksi akut pada saluran pencernaan yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Selain itu, ada pula demam paratifoid yang merupakan penyakit sejenis yang disebabkan oleh *Salmonella paratyphi* A, B, dan C. Kedua penyakit tersebut disebut tifoid. Penyakit tifoid ini memiliki nama lain yaitu *typhoid fever*, *paratyphoid fever*, *typhus*, dan *paratyphus abdominalis* atau demam enteric (Masriadi, 2017). Istilah tifoid ini berasal dari bahasa Yunani yaitu *typhos* yang berarti kabut. Hal ini dikarenakan penderita demam tifoid ini mengalami gangguan kesadaran dari yang ringan sampai yang berat (Kasim, 2020).

*Salmonella typhi* merupakan jenis bakteri berbentuk basil gram negatif, memiliki flagela, bersifat anaerob, dan tidak menghasilkan spora (Masriadi, 2017). *Salmonella typhi* dapat ditularkan ke manusia melalui makanan atau minuman. Selain itu, penyakit ini dapat ditularkan melalui kontak langsung dengan feses, urin atau sekret penderita demam tifoid (Levani dan Prastya, 2020). Demam tifoid termasuk dalam kelompok penyakit menular yang dapat menyerang banyak orang sehingga menimbulkan wabah (Kasim, 2020).

##### **2. Etiologi Demam Tifoid**

###### **a. Klasifikasi *Salmonella Typhi***

Klasifikasi dari *Salmonella typhi* penyebab penyakit demam tifoid adalah sebagai berikut.

Kingdom : *Bacteria*  
Filum : *Proteobacteria*  
Kelas : *Gamma Proteobacteria*  
Ordo : *Enterobacteriales*

Famili : *Enterobacteriaceae*

Genus : *Salmonella*

Spesies : *Salmonella typhi*

b. Morfologi *Salmonella Typhi*

Bakteri *Salmonella typhi* merupakan bakteri gram negatif, berbentuk batang, tidak membentuk spora, motil, memiliki kapsul, dan memiliki flagella sebagai alat gerak. Bakteri ini dapat bertahan hidup pada pH asam, yaitu 6-8 pada suhu 15-41°C dan mati dengan pemanasan 54,4°C selama satu jam dan suhu 60°C selama 15-20 menit, pasteurisasi, pendidihan, dan klorinasi (Kasim, 2020).

c. Anatomi Bakteri

Bakteri tersusun atas dinding sel dan isi sel. Dibagian luar dinding sel terdapat selubung atau kapsul. Di dalam sel, bakteri tidak terdapat membrane dalam atau endomembran dan organel membran seperti kloroplas dan mitokondria. Struktur tubuh bakteri dari lapisan luar hingga bagian dalam sel yaitu flagella, dinding sel, membrane sel, mesosom, lembaran fotosintetik, sitoplasma, DNA, plasmid, ribosom, dan endospora (Kasim, 2020).

d. Struktur Antigen

Struktur antigen *Salmonella typhi* terdiri dari 3 macam antigen, yaitu :

1) Antigen O

Antigen O (Antigenis Somatik) adalah bagian terpenting dalam menentukan virulensi kuman. Bagian ini memiliki struktur kimia lipopolisakarida yang disebut endotoksin dan terletak pada lapisan luar dari tubuh *Salmonella typhi*. Antigen ini bersifat hidrofilik yang dapat bertahan terhadap pemanasan disuhu 100°C selama 2-5 jam dan tahan pada alcohol 96% dan etanol 96% selama 4 jam pada suhu 37°C tetapi antigen ini tidak dapat bertahan terhadap formaldehid (Kasim, 2020).

## 2) Antigen H

Antigen H (Antigen flagella) yang terletak pada flagella dan fimbria (pili) dari bakteri. Flagel ini terdiri dari badan basal yang melekat pada sitoplasma dinding sel kuman, struktur kimia 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 bakteri *Salmonella typhi*. Antigen H pada *Salmonella typhi* dibagi dalam 2 fase yaitu fase I adalah spesifik dan fase II adalah non spesifik. Antigen H sangat imunogenik dan antibodi yang dibentuk adalah IgG (Kasim, 2020).

## 3) Antigen Vi

Antigen Vi (permukaan) yang terletak pada kapsul (*envelope*) dari bakteri 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 bakteri bersifat termolabil. Bakteri yang mempunyai antigen Vi bersifat virulens pada hewan dan mausia. Antigen Vi juga menentukan kepekaan terhadap bakteriofaga dan dalam laboratorium sangat berguna untuk diagnosis cepat bakteri *Salmonella typhi*. Adanya antigen Vi menunjukkan individu, yang bersangkutan merupakan pembawa bakteri (*carrier*) (Kasim, 2020).

### 3. Epidemiologi Demam Tifoid

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%). *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, 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 *Case Fatality Rate* (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 (Kasim, 2020).

#### 4. Patogenesis Demam Tifoid

Perjalanan penyakit *Salmonella typhi* melalui beberapa proses, diawali dengan masuknya bakteri 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. *Salmonella typhi* yang masuk ke saluran cerna tidak selalu akan menyebabkan infeksi karena untuk menimbulkan infeksi *Salmonella typhi* harus dapat mencapai usus halus. Keasaman lambung menjadi salah satu faktor penting yang menghalangi *Salmonella typhi* mencapai usus halus. Namun sebagian besar bakteri *Salmonella typhi* dapat bertahan karena memiliki gen ATR (*acid tolerance response*). Achlorhydria akibat penuaan, gastrektomi, pompa proton inhibitor, pengobatan histamin antagonis reseptor H<sub>2</sub>, atau pemberian antacid dapat menurunkan dosis

infektif yang mempermudah bakteri untuk berhasil menuju usus halus (Kasim,2020).

Setelah masuk ke saluran cerna dan mencapai usus halus, *Salmonella 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 bakteri keluar. Di usus halus, bakteri akan menembus mukosa usus diperantari microbial binding terhadap epitel menghancurkan *microfold cells (M cells)* sehingga sel-sel epitel mengalami deskuamasi, menembus epitel mukosa usus, masuk dalam lamina propria, menetap dan berkembangbiak bakteri akan berkembang biak dalam sel mononuklear sebelum menyebar ke dalam aliran darah (Kasim, 2020).

Di dalam sel fagosit mononuklear, bakteri masuk menginfeksi *Peyer's patches*, yaitu jaringan limfoid yang terdapat di ileum terminal dan bermultiplikasi, kemudian bakteri menembus kelenjar limfoid intestinal dan duktus torasikus masuk ke dalam aliran darah sistemik. Setelah 24-72 jam terjadi bakteriemia primer namun jumlah bakteri belum terlalu banyak maka gejala klinis belum tampak. Bakteriemia primer berakhir setelah bakteri masuk ke dalam organ retikuloendotelial sistem (RES) di hati limpa, kelenjar getah bening mesenterium dan kelenjar limfoid intestinal untuk berkembangbiak. Di organ ini bakteri, menjalani masa inkubasi selama 10-14 hari, dalam organ retikuloendotelial sistem (RES) bakteri berkembang pesat dan kembali masuk ke peredaran darah dan menimbulkan bakteriemial sekunder. Pada saat terjadi bakteriemia sekunder, dapat ditemukan gejala-gejala klinis dari demam tifoid (Kasim, 2020).

Pada dinding sel *Salmonella typhi* terdapat pirogen lipopolisakarida (LPS) dan sedikit peptidogikan. Endotoksin merupakan pirogen eksogen untuk merangsang respons imun makrofag dan sel lain untuk menginduksi sekresi sitokin. Sebagai reseptor, Komponen *cluster diferensiasi-14 (CD-14)* akan berikatan dengan lipopolisakarida (LPS). Ikatan tersebut

kemudian berikatan pula dengan kelompok molekul *toll-like receptors* (TLR). Aktivasi yang terjadi akan menstimulasi produksi sitokin dan aktivasi reseptor sitokin yang menentukan laju infeksi demam tifoid (Kasim, 2020). Berikut adalah pembagian reseptor-reseptor sitokin.

- a) Reseptor sitokin tipe I, yaitu *interleukin-2* (IL-2), *interleukin-3* (IL-3), *interleukin-4* (IL-4), *interleukin-5* (IL-5), *interleukin-7* (IL-7), *interleukin-9* (IL-9), *interleukin-11* (IL-11), *interleukin-12* (IL-12), *interleukin-13* (IL-13), dan *interleukin-15* (IL-15).
- b) Reseptor sitokin tipe II, yaitu *interferon- $\alpha$*  (IFN- $\alpha$ ) dan *interleukin-10* (IL-10)
- c) Reseptor *tumor necrosis factor* (TNF), yaitu *tumor necrosis factor* (TNF), *cluster diferensiasi-4* (CD-4) dan Fas.
- d) Reseptor superfamili immunoglobulin, yaitu *interleukin-1* (IL-1) dan *Monosit Colony Stimulating Factor* (M-CSF).

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 plaque peyeri. 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 organ retikuloendotelial sistem (RES) dan menimbulkan pembengkakan hati dan limpa (Kasim, 2020).

Pentingnya imunitas dalam penegakan diagnosis ditunjukkan dari kenaikan titer antibodi terhadap antigen *Salmonella typhi*. Peran imunitas seluler yaitu dalam penyembuhan penyakit. Pada infeksi primer, respon humoral melalui sel limfosit B akan berdiferensiasi menjadi sel plasma

yang akan merangsang terbentuknya immunoglobulin (Ig). Pada infeksi akut, yang pertama terbentuk antibodi O (IgM) yang muncul pada hari ke 3-4 demam, kemudian disusul antibodi pada infeksi kronik yaitu antibodi flagela H (IgG) (Kasim, 2020).

## 5. Gejala Klinis Demam Tifoid

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. Gejala klinis demam tifoid pada anak biasanya lebih ringan jika dibanding dengan penderita dewasa. Masa inkubasi rata-rata 10-20 hari. Setelah masa inkubasi maka ditemukan gejala prodromal, yaitu perasaan tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat (Kasim, 2020).

### a) Usia Sekolah dan Dewasa

Gejala awal berupa demam, nafsu makan menurun, lemas, nyeri otot, sakit kepala, nyeri perut yang berlangsung 2-3 hari. Pada awalnya bisa terjadi diare cair atau konstipasi bisa terjadi belakangan. Bisa juga disertai batuk atau epistaksis. Pada banyak anak dapat berkembang menjadi letargi (penurunan kesadaran) berat. Temperatur meningkat secara bertahap, dapat berlangsung hingga 1 minggu dan mencapai suhu 40°C. Dalam waktu 2 minggu selama sakit, demam masih tetap berlangsung disertai lemas, anoreksia, batuk, nyeri perut yang semakin bertambah. Pasien tampak kesakitan, mengalami disorientasi dan letargi. Dapat pula terjadi delirium dan stupor. Pemeriksaan fisik dapat ditemukan bradikardi relatif, hepatomegali, splenomegali dan distensi abdomen. Makulopapular rash (*rose spot*) terjadi pada 50% pasien,

pada hari 7-10, berupa lesi yang diskret, kemerahan, diameter 1-5 mm, pada tempat yang tertekan seperti leher, perut, punggung (Sucipta, 2015).

b) Bayi dan Anak Dibawah 5 Tahun

Pada usia ini demam tifoid relatif jarang. Walaupun gejala sepsis dapat terjadi, gejala penyakit biasanya ringan, sehingga menyulitkan untuk diagnosis. Diare lebih sering terjadi dan didiagnosis sebagai gastroenteritis. Diare bisa bersifat profuse dan cair, yang menandakan gangguan pada usus halus atau diare dengan jumlah sedikit disertai dengan lendir atau leukosit yang menandakan gangguan usus besar. Diare berdarah dapat terjadi pada 25% kasus (Sucipta, 2015).

c) Neonatus

Disamping dapat menyebabkan abortus dan kelahiran prematur, infeksi demam tifoid pada akhir kehamilan dapat terjadi secara vertikal. Gejala mulai muncul pada 3 hari setelah persalinan. Muntah, diare dan distensi abdomen sering terjadi. Suhu tubuh bervariasi, dapat mencapai 40,5°C (Sucipta, 2015).

Demam merupakan keluhan yang timbul pada semua penderita demam tifoid. Demam dapat muncul secara tiba-tiba, dalam 1-2 hari menjadi parah dengan gejala yang menyerupai septikemia oleh karena *Streptococcus* atau *Pneumococcus* daripada *Salmonella typhi*. Gejala menggigil tidak biasa didapatkan pada demam tifoid tetapi pada penderita yang hidup di daerah endemis malaria, menggigil lebih mungkin disebabkan oleh malaria. 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 *Salmonella typhi* juga dapat menembus sawar darah otak dan menyebabkan meningitis. Manifestasi gejala mental kadang mendominasi gambaran klinis, yaitu konfusi stupor, psikotik atau koma. Nyeri perut kadang tak dapat dibedakan dengan apendisitis. Penderita pada tahap lanjut dapat muncul

gambaran peritonitis akibat perforasi usus (Kasim, 2020). Gejala klinis yang biasa ditemukan, yaitu :

a) Demam

Pada kasus-kasus yang khas, demam berlangsung 3 minggu. Bersifat febris remiten dan suhu tidak berapa tinggi. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua, penderita terus berada dalam keadaan demam. Dalam minggu ketiga suhu tubuh berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga (Kasim, 2020).

b) Gangguan Pada Saluran Pencernaan

Pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap. Bibir Pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap. Bibir kering dan pecah-pecah (ragaden). Lidah ditutupi selaput putih kotor (*coated tongue*), ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Pada abdomen mungkin ditemukan keadaan perut kembung (meteorismus). Hati dan limpa membesar disertai nyeri pada perabaan. Biasanya didapatkan konstipasi, akan tetapi mungkin pula normal bahkan dapat terjadi diare (Kasim, 2020).

c) Gangguan Kesadaran

Umumnya kesadaran penderita menurun walaupun tidak berapa dalam, yaitu apatis sampai koma atau gelisah (Kasim, 2020).

## 6. Komplikasi Demam Tifoid

Menurut Sudoyo (2009), komplikasi demam tifoid dapat dibagi atas dua bagian, yaitu :

a) Intestinal

1) Perdarahan Usus

Sekitar 25% penderita demam tifoid dapat mengalami perdarahan minor yang tidak membutuhkan tranfusi darah. Perdarahan hebat dapat terjadi hingga penderita mengalami syok.

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. Penderita demam tifoid dengan perforasi mengeluh nyeri perut yang hebat terutama di daerah kuadran kanan bawah yang kemudian meyebar ke seluruh perut. Tanda perforasi lainnya adalah nadi cepat, tekanan darah turun dan bahkan sampai syok.

## b) Ekstraintestinal

- 1) Kardiovaskuler: kegagalan sirkulasi perifer (syok, sepsis), miokarditis, thrombosis dan tromboflebitis.
- 2) Darah: anemia Tintravaskuler hemolitik, trombositopenia, koaguolasi diseminata, dan sindrom uremia hemolitik.
- 3) Paru: pneumoni, empiema, dan pleuritis.
- 4) Hepar dan kandung kemih: hepatitis dan kolelitiasis.
- 5) Ginjal glomerulonephritis : pielonefritis dan perinefritis.
- 6) Tulang: osteomielitis, periostitis, spondilitis, dan artritis.
- 7) Neuropsikiatrik: delirium, meningismus, meningitis, polineuritis perifer, psikosis, dan sindrom katatonia.

## 7. Respon Imun Tubuh Terhadap *Salmonella Typhi*

Ketika tubuh terinfeksi *Salmonella typhi* maka tubuh akan mengadakan respon dan menentukan efek bakteri terhadap penjamu. Ketika *Salmonella typhi* pertama kali masuk ke dalam tubuh bakteri akan dihancurkan oleh makrofag. Bakteri yang akan dikenal oleh berbagai reseptor yang terletak di permukaan fagosit (Kasim, 2020).

*Toll-like receptors* (TLR) berperan dalam mengamati dan menghancurkan *Salmonella typhi* oleh makrofag. Makrofag mengenali melalui identifikasi komponen lipoarabinomannan (LAM) dinding sel. *Toll-like receptor-4* (TLR-4) berperan penting dalam respon imun alamiah

dengan membentuk faktor transkripsi tertentu sinyal dan respon pertahanan. Aktivasi makrofag oleh *toll-like receptors-4* (TLR-4) menghasilkan produksi sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam pembentukan granuloma. Granuloma adalah struktur sel yang terdiri dari makrofag, limfosit dan sel dendritik (Kasim, 2020).

Sitokin proinflamasi yang dihasilkan dari aktivasi makrofag oleh *toll-like receptors-4* (TLR-4) yaitu interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 (IL-1), dan *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). Sitokin-sitokin ini akan mengontrol migrasi leukosit masuk ke dalam jaringan dan menimbulkan proses inflamasi, sehingga terjadi demam dan leukositosis. Inflamasi yang terjadi akan mempengaruhi aktivitas hati. Sitokin proinflamasi tersebut akan merangsang sel hepatosit untuk menghasilkan *c-reactive protein* (CRP) dan serum protein amyloid A. Protein tersebut akan merefleksikan proses inflamasi sehingga terjadi peningkatan sampai 1000 kali dari kadar normal (Utama, 2016).

## **B. Tinjauan Umum *C-Reactive Protein* (CRP)**

### **1. Definisi *C-Reactive Protein* (CRP)**

*C-Reactive Protein* (CRP) merupakan penanda inflamasi dan salah satu protein fase akut yang disintesis di hati untuk memantau secara non-spesifik penyakit lokal maupun sistemik (Sipahutar, 2020). *C-reactive protein* (CRP) adalah suatu mediator inflamasi non-spesifik yang bekerja sebagai indikator yang sensitif untuk infeksi bakteri, peradangan, dan kerusakan jaringan (Suhaymi, Fikri, & Nasution, 2016). Kadar *c-reactive protein* (CRP) dikatakan tinggi apabila nilai rujukannya  $>6$  mg/L dan normal apabila nilai rujukannya  $<6$  mg/L (Khiqmah, dkk., 2014). Kadar *c-reactive protein* (CRP) dapat dipengaruhi seiring bertambahnya usia dan dapat meningkat jika adanya infeksi bakteri hingga 40-200mg/L (Indrati, 2015). Manifestasi eksternal dari inflamasi, sering disebut sebagai tanda utama, adalah panas (kalor), kemerahan (rubor), pembengkakan (tumor),

nyeri (dolor), dan kehilangan fungsi (*functio laesa*) (Kumar, Abul & John, 2020).

## 2. Fungsi *C-Reactive Protein* (CRP)

*C-reactive protein* (CRP) adalah protein yang diproduksi oleh organ hati sebagai respons terhadap peradangan di tubuh. Orang sehat umumnya memiliki kadar *c-reactive protein* (CRP) yang rendah. Sebaliknya, kadar *c-reactive protein* (CRP) yang tinggi bisa menjadi pertanda adanya penyakit atau infeksi di dalam tubuh (Hakim dan Yuniarti, 2019). Penentuan diagnosis infeksi bakteri akut sering sulit, karena kemiripan gejala klinis dengan infeksi virus akut maupun peradangan non infeksi, seperti trauma, reaksi penolakan organ donor, reaksi autoimun. Oleh karena itu, adanya suatu penanda yang dapat menggambarkan adanya infeksi bakteri akut pada awal perjalanan penyakit dapat sangat membantu mengarahkan rencana terapi, mengurangi penggunaan antibiotik yang tidak rasional, dan memperbaiki masalah jangka panjang (Atmadja, Kusuma, & Dinata, 2016). Maka dari itu, *c-reactive protein* (CRP) berfungsi untuk membantu menegakkan diagnosis dari infeksi bakteri dengan mengukur jumlah protein yang dihasilkan hati sebagai respons terhadap reaksi inflamasi dan kerusakan jaringan (Hakim dan Yuniarti, 2019).

## 3. Mekanisme Produksi *C-Reactive Protein* (CRP)

Berdasarkan teori inflamasi intra-arteri menyatakan bahwa ketika terjadi inflamasi, dihasilkan sitokin, salah satunya *interleukin-6* (IL-6). *Interleukin-6* (IL-6) ini merangsang hepatosit untuk menghasilkan *c-reactive protein* (CRP) (Agustin, 2016). *C-reactive protein* (CRP) merupakan marker inflamasi yang diproduksi dan dilepas oleh hati dibawah rangsangan sitokin-sitokin seperti *interleukin-6* (IL-6), *interleukin-1* (IL-1), dan *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) (Silalahi, 2013).

Sintesis *c-reactive protein* (CRP) di hati berlangsung sangat cepat setelah ada sedikit rangsangan, konsentrasi serum meningkat diatas 5 mg/L selama 6-8 jam dan mencapai puncak sekitar 24-48 jam. Waktu paruh dalam plasma adalah 19 jam dan menetap pada semua keadaan sehat dan sakit, sehingga satusatunya penentu konsentrasi *c-reactive protein* (CRP) di sirkulasi adalah menghitung sintesis *interleukin-6* (IL-6) dengan demikian menggambarkan secara langsung intensitas proses patologi yang merangsang produksi *c-reactive protein* (CRP) (Silalahi, 2013).

### C. Tinjauan Umum Pemeriksaan Demam Tifoid

Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid dibagi dalam empat kelompok, yaitu :

#### a) Pemeriksaan Darah Tepi

Pada pasien demam tifoid, dapat ditemukan berbagai gambaran dari pemeriksaan darah tepi. Gambaran tersebut, misalnya: anemia. Gambaran leukosit dengan jumlah yang dapat normal, menurun (*leukositosis*) atau meningkat (*leukopenia*) tanpa disertai infeksi sekunder. Dapat ditemukan gambaran trombositopenia, Hitung jenis biasanya normal atau begeser ke kiri. Mungkin didapatkan *aneosinofilia* dan limfositosis relatif, terutama pada fase lanjut (Nasution, 2017).

#### b) Pemeriksaan Bakteriologis Dengan Isolasi dan Biakan Kuman

Diagnosis pasti demam tifoid dapat ditegakkan bila ditemukan bakteri *Salmonella typhi* dalam biakan dari darah, urine, feses, sumsum tulang, dan 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 feses (Kasim, 2020).

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

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

Kelebihan dari pemeriksaan ini adalah memiliki sensitivitas paling baik selama minggu pertama sampai minggu kedua sakit. Sedangkan untuk kekurangan dari pemeriksaan ini adalah hasil positif tidak pasti dapat ditemukan setelah minggu kedua sakit (Sucipta, 2015). Hasil dipengaruhi oleh penggunaan antibiotik, perbedaan jenis media, jumlah volume darah, dan waktu pengambilan sampel (Siba, dkk, 2012).

#### c) 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 (Kasim, 2020).

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 *Salmonella typhi*. Pada uji ini terjadi suatu reaksi aglutinasi antara antigen *Salmonella 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 (Kasim, 2020).

Tes aglutinasi widal dapat dilakukan dengan menggunakan *slide test* dan *tube test*. *Slide test* dapat dilakukan dengan cepat dengan

menggunakan antigen *Salmonella typhi* komersial yang tersedia, setetes suspensi antigen ditambahkan pada sejumlah serum pasien yang diduga terinfeksi *Salmonella typhi* (Kasim, 2020). Hasil pemeriksaan tes Widal dianggap positif mempunyai arti klinis sebagai berikut :

- a. Titer antigen O sampai 1/80 pada awal penyakit berarti suspek demam tifoid, kecuali pasien yang telah mendapat vaksinasi.
- b. Titer antigen O diatas 1/160 berarti indikasi kuat terhadap demam tifoid.
- c. Titer antigen H sampai 1/80 berarti suspek terhadap demam tifoid, kecuali pada pasien yang divaksinasi jauh lebih tinggi.
- d. Titer antigen H diatas 1/160 memberi indikasi adanya demam tifoid (Sari, 2017).

Di Indonesia, pengambilan titer O aglutinin 1/40 dengan memakai *slide test* menunjukkan nilai positif 96%. Campuran suspensi antigen dan antibodi dinkubasi selama 20 jam pada suhu 37°C di dalam air. Tes ini dapat digunakan untuk konfirmasi hasil dari *slide test*. 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 antibody, gambaran imunologis dari masyarakat setempat (daerah endemis atau non-endemis), faktor antigen, teknik serta reagen yang digunakan (Kasim, 2020).

Kelebihan dari pemeriksaan uji widal ini adalah proses pengerjaan yang cepat (Harti & Saptorini, 2012). Relatif murah dan mudah untuk dikerjakan (Choerunnisa & Basuki, 2014). Sedangkan untuk 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 inilah yang menyebabkan banyak terjadi hasil negatif palsu dan positif palsu pada tes ini. Hasil negatif palsu tes widal terjadi jika darah diambil terlalu dini dari fase tifoid (Kasim, 2020).

Pemberian antibiotik merupakan salah satu penyebab penting terjadinya negatif palsu. Penyebab hasil negatif lainnya adalah tidak adanya infeksi *Salmonella typhi*, status karier, inokulum antigen bakteri pejamu yang tidak cukup untuk melawan antibodi, kesalahan atau kesulitan dalam melakukan tes dan variabilitas antigen. Hasil positif palsu dapat terjadi apabila sudah pernah melakukan tes demam tifoid sebelumnya, sudah pernah imunisasi antigen *Salmonella typhi*, ada reaksi silang sebelumnya dengan antigen selain *Salmonella typhi*, variabilitas dan kurangnya standar pemeriksaan antigen, infeksi malaria atau bakteri *enterobacteriaceae* lainnya, serta penyakit lain seperti dengue (Kasim, 2020).

## 2) Uji Tubex

Uji Tubex merupakan uji semi-kuantitatif kolometrik yang cepat dan mudah untuk dikerjakan. Uji ini mendeteksi antibodi anti- *Salmonella typhi* O9 pada serum pasien, dengan cara menghambat ikatan antara IgM anti-O9 yang terkonjugasi pada partikel latex yang berwarna dengan lipopolisakarida *Salmonella typhi* yang terkonjugasi pada partikel magnetik latex. Hasil positif uji Tubex ini menunjukkan terdapat infeksi *Salmonella typhi* walau tidak secara spesifik menunjuk pada *Salmonella typhi*. Infeksi oleh *Salmonella paratyphi* akan memberikan hasil negatif (Kasim, 2020).

Interpretasi hasil dilakukan berdasarkan warna larutan campuran yang dapat bervariasi dari kemerahan hingga kebiruan. Kelebihan dari pemeriksaan tubex adalah dapat mendeteksi infeksi akut *Salmonella typhi*

secara dini, memiliki sensitivitas tinggi terhadap kuman *Salmonella*, memerlukan sedikit sampel darah dan hasil dapat diperoleh dengan cepat. Sedangkan kekurangan dari pemeriksaan ini adalah hasil dapat terganggu dengan spesimen yang sangat hemolitik atau ikterik (Pratama & Lestari, 2015). Serta Sulit untuk menginterpretasikan hasil dalam batas positif (Septiawan, Herawati & Yasa, 2013).

### 3) Uji Typhidot

Uji typhidot dapat mendeteksi antibodi IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran luar *Salmonella typhi*. Hasil positif pada uji typhidot didapatkan 2-3 hari setelah infeksi dan dapat mengidentifikasi secara spesifik antibodi IgM dan IgG terhadap antigen *Salmonella typhi* seberat 50 kD, yang terdapat pada strip nitroselulosa (Kasim, 2020). Kelebihan dari pemeriksaan typhidot ini adalah digunakan secara rutin karena cepat, mudah dan sederhana (Bharmaria, Shukla & Sharma, 2017).

### 4) Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP)

*C-reactive protein* (CRP) adalah biomarker yang menjadi komponen utamapada reaksi inflamasi. Protein plasma ini berasal dari hati, dimana konsentrasinyameningkat dengan cepat sehingga menjadi sistemik marker selama cedera jaringan, inflamasi atau infeksi (Ansar, 2016). Untuk melakukan pemeriksaan *c-reactive protein* (CRP) dapat digunakan beberapa parameter pemeriksaan, yaitu *latex agglutination test*, immunoassay, dan *high sensitive c-reactive protein* (hs-CRP).

### d) Pemeriksaan Bakteri Secara Molekuler

Metode lain untuk identifikasi *Salmonella typhi* yang akurat adalah mendeteksi DNA (asam nukleat) gen flagellin bakteri *Salmonella typhi* dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara *polymerase chain reaction* (PCR) melalui identifikasi antigen Vi yang spesifik untuk *Salmonella typhi* (Kasim, 2020).

Kelebihan dari pemeriksaan ini adalah proses pemeriksaan cepat dan dapat mendeteksi satu bakteri dalam beberapa jam. Sedangkan untuk

kekurangan dari pemeriksaan ini adalah adanya risiko kontaminasi yang menyebabkan hasil positif palsu, adanya bahan-bahan dalam spesimen yang bisa menghambat proses *polymerase chain reaction* (PCR), biaya yang cukup tinggi, dan Teknis yang relatif rumit (Sucipta, 2015).

#### **D. Tinjauan Umum Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP)**

##### *a) Latex Agglutination Assay*

Metode aglutinasi latex dilakukan dengan dua cara, yaitu secara kualitatif dan semi kuantitatif. *Precipitation assay* dan *agglutination assay* merupakan metode tradisional yang digunakan untuk pemeriksaan *c-reactive protein* (CRP). Latex agglutination assay adalah suatu test kualitatif dengan batas kemampuan deteksi 6 mg/L sebagai upper-limit normal. Oleh karena itu, kadar *c-reactive protein* (CRP) dapat meningkat secara cepat, reaksi negatif palsu sering terjadi akibat *prozone-type phenomenon*. Hasil dinyatakan dengan kualitatif, yaitu positif dan negatif (Sembiring, 2021). Pemeriksaan secara semi kuantitatif dilakukan bila secara kualitatif positif yaitu dilakukan pengenceran serum bertingkat dengan larutan saline yang kemudian serum akan bereaksi dengan antibodi *c-reactive protein* (CRP) latex sehingga terbentuk aglutinasi yang dinyatakan dengan titer. Titer adalah pengenceran tertinggi yang masih terbentuk aglutinasi (Agusin, 2016).

##### *b) Immunoassay*

Antibodi yang sangat sensitif telah dikembangkan untuk pemeriksaan *c-reactive protein* (CRP) berupa assay yang bersifat rapid, spesifik dan sangat sensitif. *Immunoassay* (RIA) dan *enzyme Immunoassay* (EIA) dapat digunakan untuk pemeriksaan *c-reactive protein* (CRP) pada berbagai keadaan klinis. Shapiro dan Shenkin melaporkan bahwa metode *immunoradiometric assay* (IRMA) dengan *radial immunodiffusion* dan *enzyme multiplied immunoassay* masih sensitif pada kadar CRP serum 0,5 µg/L dengan presisi yang baik, *reference range* untuk orang dewasa normal 0,05-4,0 mg/L. Dengan menggunakan *Double Antibody Sandwich* ELISA. Antibodi pertama (antibodi pelapis) dilapiskan pada fase padat, kemudian ditambahkan serum

penderita. Selanjutnya ditambahkan substrat, dan reagen penghenti reaksi. Hasilnya dinyatakan secara kuantitatif (Sembiring, 2021).

c) *High Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP)

Saat ini telah dikembangkan suatu pemeriksaan *c-reactive protein* (CRP) yaitu dengan teknik *ultrasensitive immunoturbidimetry assay* baru ini dapat memeriksa adanya peningkatan *turbidity* bentuk kompleks antigen-antibodi bila sampel serum (antigen) dicampur dengan reagen (antibodi) membentuk suatu kompleks imun. *Assay* ini mempunyai sensitifitas 0,1 mg/L. Kekeruhan (*turbidity*) yang terjadi sebagai akibat ikatan tersebut diukur secara fotometris. Konsentrasi dari *c-reactive protein* (CRP) ditentukan secara kuantitatif dengan pengukuran *turbidimetric* (Sembiring, 2021).

**E. Tinjauan Umum Hubungan *C-Reactive Protein* (CRP) dengan Pasien Demam Tifoid Berdasarkan Titer Widal**

Pada saat infeksi *Salmonella typhi*, sel yang mengawali proses inflamasi pada umumnya adalah sel makrofag dan sel monosit. Sel tersebut melepaskan sitokin seperti interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor Necrotizing Factor* (TNF) yang akan mengontrol migrasi leukosit masuk ke dalam jaringan dan menimbulkan proses inflamasi, sehingga terjadi demam dan leukositosis. Inflamasi tersebut juga akan mempengaruhi aktivitas hati. Sitokin pro inflamasi seperti interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor Necrotizing Factor* (TNF) merangsang sel hepatosit untuk meningkatkan produksi protein fase akut seperti *c-reactive protein* (CRP) dan serum protein amiloid A. Protein tersebut merefleksikan proses inflamasi sehingga terjadi peningkatan sampai 1000 kali dari kadar normal (Utama, 2016).

*C-reactive protein* (CRP) merupakan protein fase akut yang dibentuk di hati (oleh sel hepatosit) akibat adanya proses peradangan atau infeksi. Setelah terjadi peradangan, pembentukan *c-reactive protein* (CRP) akan meningkat dalam 4 sampai 6 jam, jumlahnya bahkan berlipat dua dalam 8 jam setelah peradangan. Konsentrasi puncak akan tercapai dalam 36 jam sampai 50 jam

setelah inflamasi. Kadar *c-reactive protein* (CRP) akan terus meningkat seiring dengan proses inflamasi yang akan mengakibatkan kerusakan jaringan. Apabila terjadi penyembuhan akan terjadi penurunan kadar *c-reactive protein* (CRP) secara cepat oleh karena CRP memiliki masa paruh 4 sampai 7 jam (Utama, 2016).

Kinetik metabolisme *c-reactive protein* (CRP) sejalan dengan derajat peradangan dan derajat penyembuhan yang terjadi. Oleh karena itu, *c-reactive protein* (CRP) sangat baik untuk menilai aktivitas penyakit dalam keadaan akut. Pemeriksaan ini relatif tidak mahal dan dapat diperoleh hasilnya dalam waktu cepat serta tidak memerlukan volume darah yang banyak (Utama, 2016).

Trauma atau infeksi pada jaringan mengakibatkan terjadi serangkaian reaksi dengan tujuan untuk mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut dan mengaktifkan proses perbaikan. Rangkaian proses tersebut disebut proses inflamasi dan reaksi yang mengawali adalah suatu respon fase akut (*acute phase response*) (Utama, 2016).