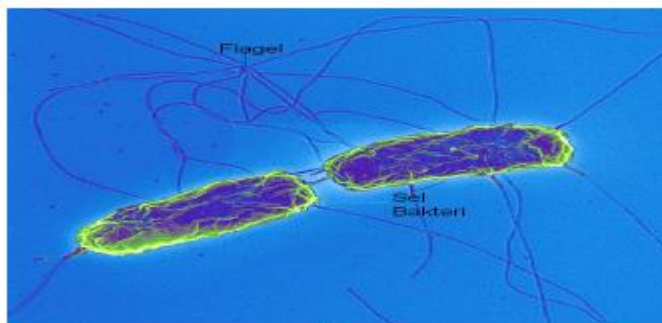


## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Bakteriologi

#### 1. Sifat kuman *S. typhi*

Etiologi demam tifoid diakibatkan oleh bakteri *Salmonella typhi* atau *Salmonella paratyphi* dari family *Enterobacteriaceae*. Bakteri ini merupakan bakteri gram negatif batang, tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan berflagella (bergerak dengan rambut getar). Bakteri ini dapat hidup pada pH 6-8 pada suhu 15-41<sup>0</sup>C (suhu optimal 37<sup>0</sup> C ). Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan 54,4<sup>0</sup>C selama satu jam dan suhu 60<sup>0</sup>C selama 15 – 20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan khlorinisasi. Terjadinya penularan *S. typhi* pada manusia yaitu secara jalur fekal-oral. Sebagian besar akibat kontaminasi makanan atau minuman yang tercemar (Tumbelaka, 2003; WHO, 2003).



**Gambar 1.** Mikroskopis kuman Salmonella  
(sumber : [www.MicrobiologiLab.com](http://www.MicrobiologiLab.com))

## 2. Struktur Antigen

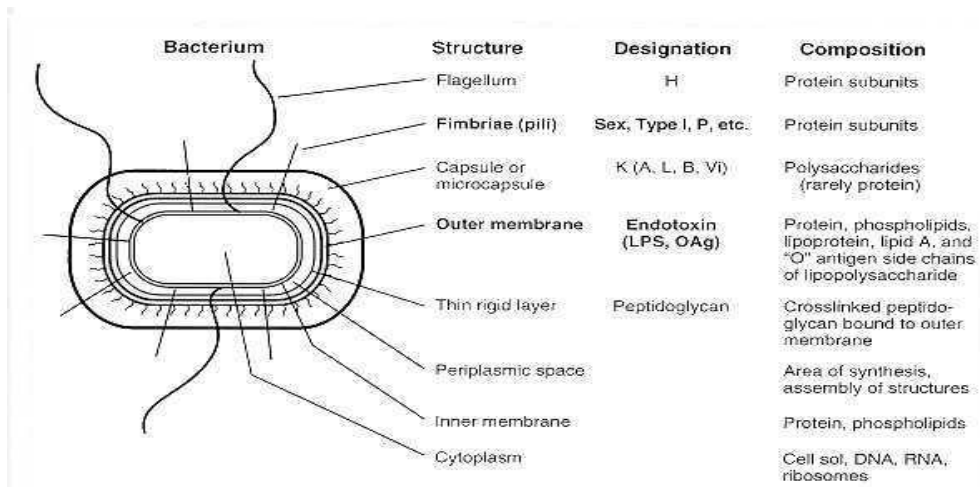
Struktur antigen *S. typhi* terdiri dari 3 macam antigen, yaitu:

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<sup>0</sup>C selama 2-5 jam dan tahan alkohol 96 % dan etanol 96% selama 4 jam pada suhu 37<sup>0</sup>C tetapi tidak tahan terhadap formaldehid.
2. Antigen H (Antigen flagella) yang terletak pada flagella dan fimbria (pili) 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<sup>0</sup>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* (WHO, 2003)

3. Antigen Vi (permukaan) 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<sup>0</sup>C dan pada pemberian asam serta fenol (WHO, 2003).

Ketiga komponen antigen tersebut di atas di dalam tubuh penderita akan menimbulkan pembentukan 3 macam antibodi yang lazim disebut aglutinin.



**Gambar 2.** Gambar kuman *S. typhi* secara skematik. (Marleni, 2012)

*Salmonella* diklasifikasikan berdasarkan Kauffman dan White berdasarkan struktur antigen somatik nya dan antigen flagellanya (WHO, 2003).

**Tabel 1.** Klasifikasi *Salmonella* menurut Kauffman-White. (Tam, 2008)

Group	Salmonella serotype	O Antigens	H antigens	
			Phase 1	Phase 2
A	<i>S. Paratyphi A</i>	1, 2, 12	a	–
B	<i>S. Paratyphi B</i>	1, 4, (5), 12	b	1, 2
	<i>S. Stanley</i>	1, 4, (5), 12, 27	d	1, 2
	<i>S. Typhimurium</i>	1, 4, (5), 12	i	1, 2
C1	<i>S. Paratyphi C</i>	6, 7, (Vi)	c	1, 5
	<i>S. Choleraesuis</i>	6, 7	c	1, 5
C2	<i>S. Manhattan</i>	6, 8	d	1, 5
D	<i>S. Sendai</i>	1, 9, 12	a	1, 5
	<i>S. Typhi</i>	9, 12, Vi	d	–
	<i>S. Dublin</i>	1, 9, 12, (Vi)	g, p	–
E1	<i>S. Anatum</i>	3, 10	e, h	1, 6

periplasmik, lapisan peptidoglikan, dan membran sitoplasma (dalam). Membran luar terdiri atas lipoprotein, fosfolipid, protein membran dan lipopolisakarida (LPS) (Olsen, 2004).

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 (Marleni, 2012; Olsen, 2004).

*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 (Marleni, 2012).

## **B. Definisi demam tifoid**

Demam tifoid akut merupakan penyakit infeksi akut bersifat sistemik yang disebabkan oleh mikroorganisme *Salmonella enterica* serotipe *typhi* yang dikenal dengan *Salmonella typhi* (*S. typhi*). Penyakit ini masih sering dijumpai di negara berkembang yang terletak di subtropis dan daerah tropis seperti Indonesia (Parry, 2004).

Sampai saat ini demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan utama didunia karena terkait dengan penyebarannya melalui kesehatan lingkungan, sanitasi dan sumber air yang tidak higienis diperparah dengan meningkatnya permasalahan kepadatan penduduk dan penyebaran yang begitu mudah melalui urbanisasi. Demam tifoid termasuk penyakit menular yang tercantum dalam Undang-undang

nomor 6 Tahun 1962 tentang wabah. Kelompok penyakit menular ini merupakan penyakit yang mudah menular dan dapat menyerang banyak orang sehingga dapat menimbulkan wabah (Sudoyo, 2009).

### **C. 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 (Tumbelaka, 2003).

*S. typhi* yang masuk ke saluran cerna tidak selalu akan menyebabkan infeksi, karena untuk menimbulkan infeksi *S. typhi* harus dapat mencapai usus halus. 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 H<sub>2</sub>, atau pemberian antacid dapat menurunkan dosis infeksi yang mempermudah kuman untuk lolos menuju usus halus (Marleni, 2012).

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 (M cells)* sehingga sel-sel epitel mengalami deskuamasi, menembus epitel mukosa usus, masuk dalam lamina propria, menetap dan berkembang biak. Kuman akan berkembang biak dalam sel mononuklear sebelum menyebar ke dalam aliran darah (Nasronudin, 2007).

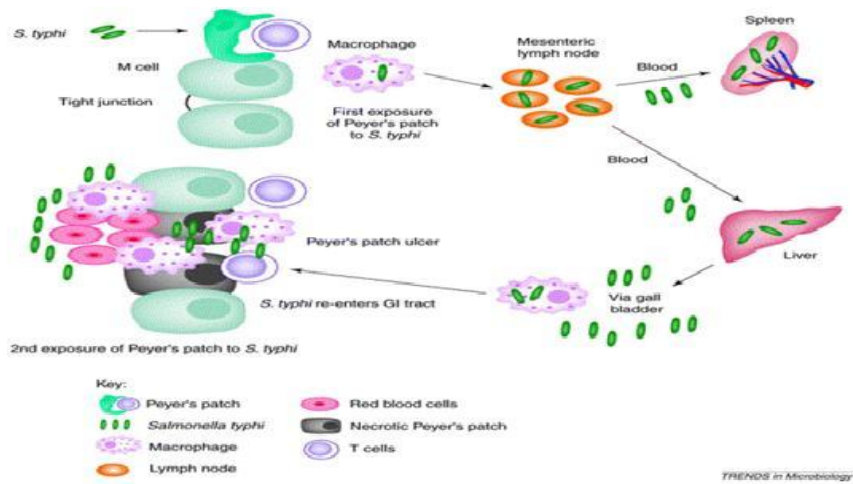
Di dalam sel fagosit mononuklear, kuman masuk menginfeksi *Peyer's patches*, yaitu jaringan limfoid yang terdapat di ileum terminal dan bermultiplikasi, kemudian kuman menembus kelenjar limfoid intestinal dan duktus torasikus masuk ke dalam aliran darah sistemik. Setelah 24-72 jam terjadi bakteriemia primer namun jumlah kuman belum terlalu banyak maka gejala klinis belum tampak. Bakteriemia primer berakhir setelah kuman masuk ke dalam organ *retikuloendotelial 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 kembali masuk ke peredaran darah dan menimbulkan bakteriemia sekunder. Pada saat terjadi bakteriemia sekunder, dapat ditemukan gejala-gejala klinis dari demam tifoid (Marleni,2012; WHO,2003).

Pada dinding sel *S. typhi* terdapat pirogen 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 : reseptor sitokin tipe I (untuk IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9,

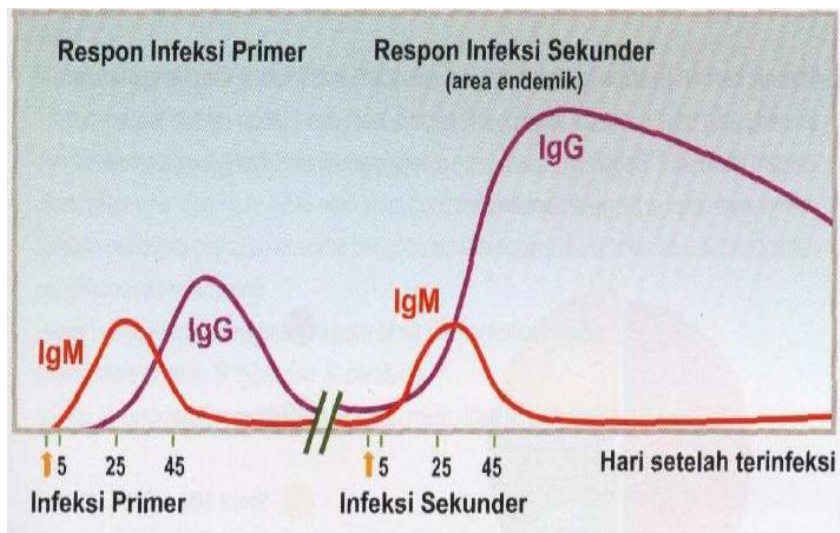
IL-11, IL-12, IL-13, IL-15) ; reseptor sitokin tipe II (untuk IFN- $\alpha/\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-10); reseptor TNF (untuk TNF, CD4OL, Fas); reseptor superfamili immunoglobulin (IL-1, M-CSF). Laju infeksi demam tifoid sangat ditentukan oleh aktivitas aktivasi reseptor tersebut. Berbagai sitokin tersebut mengikuti sirkulasi sistemik, menginduksi produksi prostaglandin, memengaruhi stabilitas pusat termoregulasi berefek terhadap pengaturan suhu tubuh dan menyebabkan demam (Marleni, 2012).

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 RES dan menimbulkan pembengkakan hati dan limpa (Pastoor, 2007).

Pentingnya imunitas dalam penegakan diagnosis ditunjukkan dari kenaikan titer antibodi terhadap antigen *S. 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) (Sudoyo, 2009).



**Gambar 3.** Patofisiologi demam tifoid (Marleni, 2012)



**Gambar 4.** Respon Imun terhadap bakteri (Marleni, 2012)



#### **D. Manifestasi klinis demam tifoid**

Manifestasi klinis demam tifoid seringkali tidak khas dan sangat bervariasi dari gejala ringan seperti demam yang tidak terlalu tinggi, malaise dan batuk kering. sesuai dengan patogenesis demam tifoid 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 menyebabkan sulit untuk melakukan penegakan diagnosis berdasarkan gambaran klinisnya saja (Darmowandoyo, 2003; Tumbelaka, 2003).

Keluhan demam merupakan gejala klinis terpenting yang muncul pada semua penderita demam tifoid. Demam muncul secara tiba-tiba kemudian dalam 1-2 hari menjadi parah dengan tipe demam *step ladder temperature chart* yang ditandai dengan demam timbul kemudian naik secara bertahap tiap harinya dan mencapai titik tertinggi pada akhir minggu pertama, setelah itu demam akan bertahan tinggi dan pada minggu keempat demam akan turun perlahan. Bersamaan dengan munculnya gejala demam sering ditemukan pula keluhan gastrointestinal seperti muntah, mual, diare dan pada tahap lanjut terjadi konstipasi dan dapat muncul gambaran peritonitis akibat perforasi usus. Manifestasi gejala mental kadang-kadang mendominasi gambaran klinis, seperti konfusi, stupor, psikotik atau koma. Gejala lain yang tidak spesifik seperti batuk, malaise, sakit kepala, menggigil sering muncul pada awal perjalanan penyakit (Pastoor, 2007).

Pada pemeriksaan fisik penderita tampak sakit sedang hingga berat. Apatis dan delirium terjadi pada 10-45%, bradikardi relatif 15-10% penderita, *rose spot* (bercak makulopapular) ukuran 1-6 mm dapat timbul pada dada dan abdomen

(40-80%) dan dalam waktu relatif singkat (2-3 hari). Pada awal minggu kedua, dapat timbul hepatomegali. Pemeriksaan abdomen didapatkan nyeri lokal, terkadang disertai penurunan bising usus atau terjadi distensi abdomen (Choo,1999).

### **E. Pemeriksaan Penunjang Diagnosis Demam Tifoid**

Menurut WHO (2003), seseorang dikatakan mengalami demam tifoid bila disertai demam ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) yang berlangsung selama tiga hari dengan konfirmasi laboratorium kultur *S. typhi* positif (darah, tulang sumsum, usus cairan). Seseorang mungkin mengalami demam tifoid bila disertai demam ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) selama tiga hari dengan serodiagnosis positif atau tes deteksi antigen *S. typhi* tetapi tanpa isolasi. Sedangkan seseorang dikatakan karier kronis bila terdapat *S. typhi* dalam feses selama lebih dari satu tahun setelah onset akut tifoid (WHO, 2003).

#### **1. Pemeriksaan Darah Tepi**

Anemia dapat ditemukan pada penderita demam tifoid, jumlah leukosit normal, bisa menurun atau meningkat, anemia sering terjadi adalah anemia normokrom normositik yang terjadi diakibatkan asupan yang terbatas karena terganggunya absorpsi, hambatan pembentukan darah di sum-sum tulang dan penghancuran sel darah merah.

Diduga akibat infeksi *S. typhi* terjadi perpindahan leukosit dari sirkulasi ke dinding pembuluh darah sehingga leukosit dalam sirkulasi berkurang sehingga penderita mengalami leukopenia (20-25%). Leukopenia dengan jumlah 3000-

4000/mm<sup>3</sup> dapat ditemukan pada fase demam. Jumlah leukosit < 2000 /mm<sup>3</sup> merupakan tanda prognosis buruk (House, 2001).

Penelitian beberapa ilmuwan mendapatkan bahwa hitung jumlah dan jenis leukosit serta laju endap darah tidak mempunyai nilai sensitivitas, spesifisitas dan prediksi 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 (Marleni 2012).

## **2. Biakan *Salmonella typhi***

Penegakan diagnosis pasti demam tifoid dapat ditegakkan bila ditemukan bakteri *S. typhi* terdapat pada biakan darah, urine, feses, sumsum tulang, cairan duodenum dan *rose spot* (Tumbelaka, 2003). Hasil biakan darah yang positif memastikan demam tifoid akan tetapi hasil negatif tidak menyingkirkan demam tifoid, Kegagalan untuk mengisolasi organisme dapat disebabkan oleh beberapa faktor: (1) keterbatasan media laboratorium, (2) penggunaan antibiotik, (3) volume spesimen, jumlah yang dianjurkan 10-15 ml, atau (4) waktu pengumpulan, pasien dengan riwayat demam selama 7 sampai 10 hari menjadi lebih mungkin memiliki kultur darah positif (Tumbelaka, 2003; WHO, 2003).

Aspirasi sum-sum tulang adalah *gold standard* untuk diagnosis demam tifoid karena bakteri dalam sumsum tulang ini lebih sedikit dipengaruhi oleh antibiotika daripada dalam darah. Namun prosedur yang digunakan sangat invasif dan tidak digunakan dalam praktek sehari-hari. Aspirasi duodenum juga telah terbukti sangat memuaskan sebagai tes diagnostik tetapi belum diterima secara luas karena

toleransi yang kurang baik pada aspirasi duodenum, terutama pada anak-anak (WHO, 2003).

### **3. Identifikasi kuman secara molekuler**

Metode serologi lainnya adalah identifikasi bakteri *S. typhi* dengan mendeteksi DNA (asam nukleat) gen flagelin 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 dkk (1999) mendapatkan spesifisitas PCR sebesar 100% dengan sensitivitas yang 10 kali lebih baik daripada penelitian sebelumnya dimana mampu mendeteksi 1-5 bakteri/mL darah. Penelitian lain oleh Massi dkk (2003) mendapatkan sensitivitas sebesar 63% bila dibandingkan dengan kultur darah (13.7%) dan pemeriksaanWidal (35.6%) (Massi, 2003).

Kelemahan yang sering dihadapi pada penggunaan metode PCR adalah risiko kontaminasi yang menyebabkan hasil positif palsu yang terjadi bila prosedur teknis tidak dilakukan secara teliti dan adanya bahan-bahan dalam spesimen yang bisa menghambat proses PCR (hemoglobin dan heparin dalam spesimen darah serta bilirubin dan garam empedu dalam spesimen feses), biaya mahal dan prosedur rumit. Usaha untuk melacak DNA dari spesimen klinis masih belum memberikan hasil yang memuaskan sehingga saat ini penggunaannya masih terbatas dalam laboratorium penelitian (Bourbeau, 2001).

#### **4. Pemeriksaan Serologis**

Pemeriksaan serologis dapat mempermudah menegakkan diagnosis dengan mendeteksi antibodi spesifik terhadap komponen antigen *S. typhi* maupun mendeteksi antigen itu sendiri. Beberapa pemeriksaan yang dapat dipergunakan ialah pemeriksaan Widal, metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA), pemeriksaan Tubex TF, pemeriksaan dipstik dan Typhidot (Siba, 2012).

##### **a. Pemeriksaan Widal**

Pemeriksaan Widal merupakan suatu metode serologi baku dan rutin digunakan sejak tahun 1896. Prinsip pemeriksaan 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 (Tumbelaka, 2003; WHO, 2003).

Teknik aglutinasi ini menggunakan pemeriksaan hapusan (*slide test*) atau pemeriksaan tabung (*tube test*). Pemeriksaan hapusan dapat dilakukan cepat dengan menggunakan prosedur penapisan sedangkan pemeriksaan tabung membutuhkan teknik yang lebih rumit tetapi dapat digunakan untuk konfirmasi hasil dari pemeriksaan hapusan (Nasronudin, 2007).

Kelemahan pemeriksaan Widal ini adalah sensitivitas rendah, penelitian Pawitro dkk (2002) mendapatkan sensitivitas 81,3 % dan Parry (2002)

mendapatkan sensitivitas 40 %. Hal ini dikarenakan belum adanya kesepakatan akan standar aglutinasi (*cut-of point*) (Darmowandoyo, 2003). Nilai *cut-off point* pemeriksaan Widal dipengaruhi oleh derajat endemisitas di masing-masing daerah dan untuk mencari standar titer pemeriksaan Widal seharusnya ditentukan pula titer dasar (*baseline titer*) yang didapatkan dari titer O dan H anak-anak yang sehat . Penelitian Darmowandoyo di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (1998) ditemukan 89% penderita pada anak dengan Widal titer O  $\geq$ 1/200 (Tumbelaka, 2003; Hardi, 2002).

*American Academy of Pediatrics* (AAP) tidak menganjurkan pemeriksaan widal digunakan sebagai sarana penunjang diagnosis demam tifoid. Pemeriksaan Widal tidak dapat membedakan apakah merupakan infeksi baru atau lama. Selain itu, Sensitivitasnya rendah diakibatkan karena kultur yang bermakna tidak selalu diikuti dengan terdeteksinya antibodi dan pada pasien yang mempunyai antibodi pada umumnya titer meningkat sebelum penyakit muncul, sehingga terdapat kesulitan untuk menunjukkan kenaikan titer 4 kali (AAP, 2006).

Faktor-faktor yang dapat memengaruhi interpretasi pemeriksaan Widal antara lain status imunitas dan status gizi, faktor antigen, riwayat konsumsi antibiotik, gambaran endemisitas masyarakat, reaksi silang. Kelemahan dari pemeriksaan Widal adalah tidak spesifik karena kelompok *Salmonella typhi* (*Salmonella* grup D) memiliki antigen O sama yaitu nomor 9 dan 12. Kemudian antigen O-12 dimiliki pula oleh *Salmonella* grup A dan B yang dikenal sebagai *S. paratyphi A* dan *S. paratyphi B* (AAP, 2006).



**Gambar 5.** Widal Test Kit (sumber : [www.kapindia.com](http://www.kapindia.com))

## **b. Pemeriksaan ELISA**

Pemeriksaan ELISA merupakan pemeriksaan serologis yang sering dipakai untuk menganalisis adanya interaksi antigen-antibodi di dalam suatu sampel dengan menggunakan enzim. Spesimen klinis yang biasa digunakan adalah *double antibody sandwich* ELISA (WHO, 2003).

Pemeriksaan ini memiliki spesifisitas 95% (Ismail, 2000) namun memiliki kelemahan dimana besar kemungkinan terjadinya *false positive* karena adanya reaksi silang antara antigen yang satu dengan yang lain, sedangkan hasil *false negative terjadi* jika pemeriksaan ini dilakukan pada *window period* (waktu pembentukan antibodi baru dimulai sehingga jumlah antibodi

tersebut masih sedikit dan kemungkinan tidak dapat terdeteksi). Walaupun hasil pemeriksaan ELISA lebih baik dari Widal, namun perlu dipertimbangkan karena adanya nilai positif pada kasus brucellosis (Marleni, 2012).

### **c. Pemeriksaan Dipstik**

Pemeriksaan Dipstik merupakan pemeriksaan serologis yang dapat mendeteksi antibodi IgM spesifik terhadap antigen LPS *S. typhi* dengan menggunakan membran nitroselulosa yang mengandung antigen *S. typhi* sebagai pita pendeteksi dan antibodi IgM *anti-human immobilized* sebagai reagen kontrol (WHO, 2003).

Penelitian oleh Ismail (2002) terhadap 30 penderita demam tifoid mendapatkan sensitivitas uji sebesar 90% dan spesifisitas sebesar 96% sedangkan pada penelitian Hatta (2002) mendapatkan rerata sensitivitas sebesar 65,3% (Hatta, 2002).

### **d. Pemeriksaan Tubex**

Pemeriksaan Tubex merupakan pemeriksaan aglutinasi kompetitif semi-kuantitatif 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 *immunoassay magnetic binding inhibition* (IMBI) yaitu dengan cara mengukur kemampuan serum antibodi IgM dalam menghambat reaksi antara antigen *S. typhi* dan *anti-09 IgM monoclonal antibody* (MAb). Selanjutnya ikatan inhibisi akan



dipisahkan oleh suatu daya magnetic (Rahman, 2007). Penelitian Olsen (2004) yang dilakukan pada anak demam hari keenam dibandingkan kultur didapatkan sensitivitas dan spesifisitas 78% dan 94% (Marleni, 2012; Olsen, 2004).

#### **e. Pemeriksaan Typhidot**

Typhidot adalah sebuah metode dignostik buatan Malaysia yang revolusioner. Pemeriksaan ini diketahui sebagai alat deteksi antibodi kualitatif yang didesain sebagai alat diagnosis cepat dari demam tifoid. Typhidot akan mendeteksi adanya IgM dan IgG yang terdapat pada protein membran luar *S. typhi*. Pemeriksaan Typhidot akan mendapatkan hasil positif 2-3 hari setelah infeksi dan dapat mengidentifikasi secara spesifik antibodi IgM dan IgG terhadap antigen *S. typhi* seberat 50 kDa yang terdapat pada strip nitroselulosa (Hayat, 2011).

Typhidot telah dievaluasi di banyak daerah endemik demam tifoid di seluruh dunia seperti Indonesia, Malaysia, Pakistan dan Philipina. Pada penelitian Gopalakhrisnan dkk (2002) didapatkan sensitivitas pemeriksaan ini sebesar 98%, spesifisitas sebesar 76,6% dan efisiensi pemeriksaan sebesar 84%. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Olsen dkk, didapatkan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini hampir sama dengan pemeriksaan Tubex yaitu 79% dan 89% dengan 78% dan 89% dan berdasarkan penelitian Karen H dkk di tahun 2011 sensitivitas dan spesifisitas Typhidot yaitu 75% dan 67% (Tumbelaka, 2003; WHO, 2003).

Pemeriksaan Typhidot IgM merupakan pemeriksaan Typhidot yang dimodifikasi. Pada kasus reinfeksi, respon imun sekunder (IgG) teraktivasi berlebihan dan IgM sulit terdeteksi. IgG dapat bertahan sampai 2 tahun sehingga pendeteksian IgG saja tidak dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi akut dengan kasus reinfeksi pada kasus pemeriksaan primer. Untuk mengatasi masalah tersebut, pemeriksaan Typhidot-M mampu menginaktivasi total IgG pada sampel serum. Pemeriksaan Typhidot-M, memungkinkan ikatan antara antigen dengan IgM spesifik yang ada pada serum pasien (Hayat, 2011).

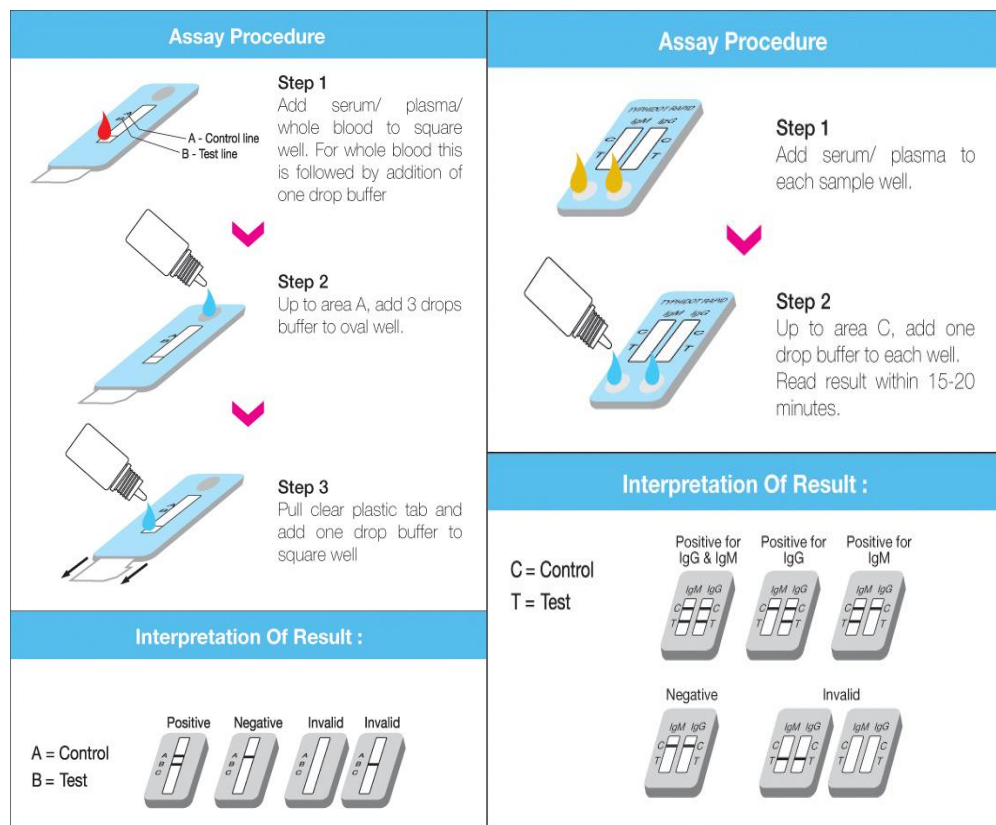
Ada dua bentuk dari Typhidot yaitu Typhidot Dot EIA yang menggunakan dot blot strip dan Immunochromatographic Assay (ICT test) yang berbentuk *cassette*. Spesimen yang dipakai berupa serum sedangkan pada ICT test dapat berupa serum, plasma maupun *whole blood*.



**Gambar 6.** Typhidot kit. Dot EIA (kiri) dan ICT test (kanan) (sumber : [www.reszonics.com/Typhidot n.d](http://www.reszonics.com/Typhidot.n.d))

Beberapa keuntungan lain pemeriksaan Typhidot adalah kecil kemungkinan mengadakan reaksi silang dengan salmonellosis non-tifoid bila dibandingkan dengan Widal. Maka bila dibandingkan dengan pemeriksaan Widal,

sensitivitas Typhidot lebih tinggi oleh karena kultur positif yang bermakna tidak selalu diikuti dengan pemeriksaan Widal positif. Selain itu pemeriksaan ini murah (karena membran nitroselulosa sedikit) (Prasetyo, 2013).



**Gambar 7.** Prosedur Typhidot (ICT Test) dan interpretasinya (sumber: [www.reszonics.com/Typhidotn.d](http://www.reszonics.com/Typhidotn.d))

Keuntungan dari pemeriksaan Typhidot adalah serum yang digunakan sedikit (5  $\mu$ l - 20  $\mu$ l pada Dot EIA dan 30-35  $\mu$ l pada ICT test), tidak menggunakan alat yang khusus sehingga dapat digunakan secara luas di tempat yang hanya mempunyai fasilitas kesehatan sederhana dan belum tersedia sarana biakan kuman. Keuntungan lain adalah bahwa antigen pada membran lempengan nitroselulosa yang belum ditandai dan diblok dapat tetap stabil selama 6 bulan bila

disimpan pada suhu 4°C bahkan untuk beberapa jenis terbaru dari Typhidot dapat bertahan selama 18 bulan. Hasil didapatkan dalam waktu 15 menit (ICT Test) sampai 3 jam (Dot EIA) setelah penerimaan serum pasien (Dutta, 2006).

**Tabel 2.** Beberapa perbandingan pemeriksaan Typhidot dengan Pemeriksaan serologis lainnya (Dutta, 2006)

**Comparisons of the features of 3 serologic tests**

Characteristics	Widal (tube agglutination)	Typhidot	Tubex
Cost per test (in US\$) <sup>a</sup>	0.8	1.65	2.15
No. of reactions with 1 kit	20	56	30
Antibody detected	IgM, IgG	IgM	IgM
Antigen used	O, H	OMP	O9
Volume of serum required (µL)	60	10	45
Time required to read the result	18 h	3 h	10 min
Temperature for storage (°C)	2–8	2–8	2–8

All costs are estimated assuming maximum number of samples tested in each batch. Use of kits for single use increases the price per specimen. OMP = outer membrane protein.

<sup>a</sup> Costs do not include shipping and handling charges.