

**KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DAN LIMFOSIT DENGAN
SKOR POSITIF TUBEX PADA PASIEN
DEMAM TIFOID ANAK**

SKRIPSI



Oleh :

GALUH HUTAMI KUNCAHYONO

2008260123

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2024**

**KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DAN LIMFOSIT DENGAN
SKOR POSITIF TUBEX PADA PASIEN
DEMAM TIFOID ANAK**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh kelulusan sarjana kedokteran**



Oleh :

GALUH HUTAMI KUNCAHYONO

2008260123

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2024**



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.

20 Fax. (061) 7363488

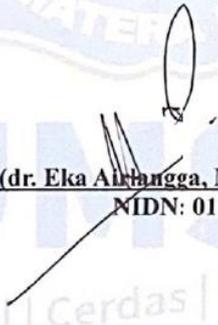
Website : fk@umsu.ac.id



LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Nama : Galuh Hutami Kuncahyono
NPM : 2008260123
Prodi/Bagian : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DAN
LIMFOSIT DENGAN SKOR POSITIF
TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID
ANAK

Disetujui untuk disampaikan kepada panitia ujian
Medan, 27 Desember 2023
Pembimbing,


(dr. Eka Airangga, M. Ked(ped), Sp. A)
NIDN: 0114107705

Unggul | Cerdas | Terpercaya

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : : Galuh Hutami Kuncahyono
NPM : : 2008260123
Judul Skripsi : KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DAN
LIMFOSIT DENGAN SKOR POSITIF
TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID
ANAK

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana

Medan, 21 Desember 2023



(Galuh Hutami Kuncahyono)



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext.
20 Fax. (061) 7363488
Website : fk@umsu.ac.id



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Galuh Hutami Kunchayono

NPM : 2008260123

Judul : KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DAN LIMFOSIT DENGAN SKOR POSITIF
TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID ANAK

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Eka Airlangga, M.Ked(ped), Sp.A)

Penguji 1

(dr. Yuli Syafitri, M.Ked(ClinPath), Sp.PK)

Penguji 2

(dr. Nurcahaya Sinaga, Sp.A (K))

Mengetahui,



(dr. Siti Masliana Siregar, Sp. THT-KL (K))
NIDN: 0106098201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter
FK UMSU

(dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked)
NIDN: 0112098605

Ditetapkan di: Medan
Tanggal: 1 Februari 2024

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkat rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT, K-L(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran
2. dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
3. dr. Eka Airlangga, M. Ked(ped), Sp. A, selaku Dosen Pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini, sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik
4. dr. Yuli Syafitri, M.Ked(ClinPath), Sp.PK, selaku Penguji 1 yang telah memberikan arahan dan masukkan dalam penyempurnaan skripsi ini
5. dr. Nurcahya Sinaga, Sp.A (K), selaku Penguji 2 yang telah memberikan arahan dan masukkan dalam penyempurnaan skripsi ini
6. Orang tua saya yaitu H. Heri Kuncahyono, S.H. serta Hj. Susilawati, S.H, kakak saya yaitu Iza Azlia Afidati Kuncahyono, dan keluarga saya yang telah memberikan doa, kasih sayang, serta bantuan dukungan material dan moral
7. RSUD Haji Medan yang telah banyak membantu dalam usaha memperoleh data yang saya perlukan
8. Seluruh dosen dan staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah mengajar serta membimbing penulis

9. Teman-teman terdekat saya yaitu Miftahul Jannah, Bella Nur Khalida, Dinda Assyura Alkhair, Annisa Febriani, dan Putri Zahra yang turut mendukung, memotivasi, dan membantu selama proses penyelesaian skripsi ini

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan. Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 21 Desember 2023

Penulis,

(Galuh Hutami Kuncahyono)

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Galuh Hutami kuncahyono

NPM : 2008260123

Fakultas : Pendidikan Dokter

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DAN LIMFOSIT DENGAN SKOR POSITIF TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID ANAK

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 21 Desember 2023

Yang menyatakan

(Galuh Hutami Kuncahyono).

ABSTRAK

Pendahuluan: Demam tifoid atau demam enterik adalah penyakit infeksi sistemik disebabkan oleh *Salmonella Typhi* dan *Salmonella parathypi* dan merupakan penyebab dari morbiditas dan mortalitas infeksius pada negara berkembang. Banyak pasien demam tifoid berusia ≤ 19 tahun. *Endotoxin* bakteri dapat mengubah parameter hematologi seperti leukosit dan limfosit. Pemeriksaan hematologi dan serologis *tubex* membantu diagnosis secara cepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi jumlah leukosit dan limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak. **Metode:** Penelitian analitik observasional dengan rancangan cross-sectional dan pendekatan retrospektif. Data diperoleh dari rekam medis pasien demam tifoid anak di RSUD Haji Medan. **Hasil:** Mayoritas pasien demam tifoid anak berada pada usia ≥ 5 tahun 80,5%, berjenis kelamin laki-laki 53%, dengan lama rawat < 7 hari 92,7%, dan skor *tubex* positif ($\geq +6$) 65,9%. Usia < 5 tahun mayoritas dengan jumlah leukosit normal 51,6% dan limfositosis 41,9%. Pada usia ≥ 5 tahun mayoritas dengan jumlah leukosit normal 63,9% dan limfositopeni 46,6%. Hasil analisis bivariat didapatkan tidak signifikannya korelasi jumlah leukosit dan limfosit dengan skor positif *tubex* pada anak < 5 tahun ($p=0,257$) serta ≥ 5 tahun ($p=0,422$), dan korelasi signifikan antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada usia ≥ 5 tahun ($p=0,009$). **Kesimpulan:** Tidak terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien < 5 tahun serta ≥ 5 tahun, tidak terdapat korelasi antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien 5 tahun, dan terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien ≥ 5 tahun.

Kata kunci: demam tifoid, demam enterik, jumlah leukosit, jumlah limfosit, *tubex*

ABSTRACT

Introduction: Typhoid fever or enteric fever is a systemic infectious disease caused by *Salmonella Typhi* and *Salmonella parathypi*, this causes of infectious morbidity and mortality in developing countries. Many typhoid fever patients are aged ≤ 19 years. Bacterial endotoxins can alter hematological parameters such as leukocytes and lymphocytes. Tubex and hematological examination helps rapid diagnosis. This study aims to determine the correlation between the number of leukocytes and lymphocytes with the tubex positive score in pediatric typhoid fever patients. **Method:** Observational analytical study with a cross-sectional design and retrospective approach. Data was obtained from medical records of pediatric typhoid fever patients at Haji Medan Hospital. **Results:** The majority of pediatric typhoid fever patients were aged ≥ 5 years 80.5%, male 53%, with a length of stay < 7 days 92.7%, and a positive tubex score ($\geq +6$) 65.9%. The majority were aged < 5 years with a normal leukocyte count of 51.6% and lymphocytosis of 41.9%. At age ≥ 5 years the majority had normal leukocyte counts of 63.9% and lymphocytopenia 46.6%. The results of bivariate analysis showed that there was no significant correlation between the number of leukocytes and lymphocytes with the tubex positive score in children < 5 years ($p=0.257$) and ≥ 5 years ($p=0.422$), and a significant correlation between the number of lymphocytes and the tubex positive score in children aged ≥ 5 years. ($p=0.009$). **Conclusion:** There is correlation between the number of lymphocyte and the tubex positive score in the patient age category ≥ 5 years.

Keywords: typhoid fever; enteric fever; leukocyte count, lymphocyte count, tubex

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR.....	v
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACK	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.4.1. Bagi Peneliti	3
1.4.2. Bagi Akademik.....	3
1.4.3. Bagi Masyarakat	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Definisi Demam Tifoid	5
2.2. Epidemiologi Demam Tifoid	5
2.3. Etiologi Demam Tifoid	5
2.4. Faktor Risiko Demam Tifoid	7
2.5. Patogenesis Demam Tifoid	8
2.6. Manifestasi Klinis Demam Tifoid.....	10
2.7.Diagnosis Demam Tifoid	11

2.7.1. Anamnesis	11
2.7.2. Pemeriksaan Fisik	11
2.7.3. Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang Demam Tifoid	11
2.8. Definisi Kasus	15
2.9. Leukosit.....	15
2.10. Jenis Leukosit.....	16
2.11. Fungsi Leukosit	21
2.12. Hubungan Jumlah Leukosit dengan Demam Tifoid.....	22
2.13. Hubungan Jumlah Limfosit dengan Demam Tifoid.....	22
2.14. Kerangka Teori.....	23
2.15. Kerangka Konsep.....	24
2.16. Hipotesis.....	24
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	25
3.1. Definisi Operasional	25
3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian	26
3.3. Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
3.3.1. Tempat Penelitian.....	26
Lokasi penelitian akan berlokasi di Instalasi rekam medik Eumah Sakit Umum Haji Medan.....	26
3.3.2. Waktu Penelitian	26
3.4. Populasi dan Sampel Penewlitan	26
3.4.1. Populasi Penelitian	26
3.4.2. Sampel Penelitian.....	26
3.4.3. Besar Sampel.....	27
3.5. Teknik Pengambilan Sampel.....	28
3.6. Teknik Pengumpulan Data	28
3.7. Pengolahan Dan Analisis Data	28
3.7.1. Pengolahan Data	28
3.7.2 Analisis Data	29
3.8. Alur Penelitian.....	31
BAB 4 HASIL DAN KESIMPULAN	32

4.1. Hasil	32
4.1.1. Analisis Univariat.....	32
4.1.2. Uji Normalitas	33
4.1.3. Analisis Bivariat.....	34
4.2. Pembahasan.....	35
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	41
5.1. Kesimpulan	41
5.2. Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN.....	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Lokasi dan Jenis Sel dalam Sistem Imun	22
Gambar 2.2 Diagram Kerangka Teori	24
Gambar 2.3 Diagram Kerangka Konsep	25
Gambar 3.1 Diagram Alur Penelitian	32

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Interpretasi Hasil Pemeriksaan Tubex.....	15
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	26
Tabel 3.2 Waktu Penelitian.....	27
Tabel 4.1 Data Demografi Kelompok Usia, Jenis Kelamin, dan Lama Rawatan dari Pasien Demam Tiroid pada Anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan....	33
Tabel 4.2 Gambaran Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan.....	33
Tabel 4.3 Gambaran Jumlah Leukosit pada Pasien Demam Tifoid Anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan	34
Tabel 4.4 Gambaran Jumlah Leukosit pada Pasien Demam Tifoid Anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan	34
Tabel 4.5 Tabel Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov.....	34
Tabel 4.6 Tabel Tabulasi Silang Distribusi Jumlah Leukosit dan Limfosit pada Pasien Demam Tifoid Anak Berdasarkan Kelompok Usia	35
Tabel 4.7 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Leukosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak < 5 Tahun.....	35
Tabel 4.8 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Limfosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak < 5 Tahun	36
Tabel 4.9 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Leukosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak \geq 5 Tahun.....	36
4.10 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Limfosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak \geq 5 Tahun	36

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Demam tifoid atau dikenal dengan demam enterik adalah penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (*Salmonella Typhi*) dan *Salmonella paratyphi*, dimana ditransmisikan melalui reservoir makanan atau air yang telah terkontaminasi dari ekskresi manusia yang telah terinfeksi menjadi salah satu penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas infeksius pada negara berkembang.^{1,2} Prevalensi demam tifoid tetap tinggi di Asia dan Afrika, walaupun secara global sudah berkurang selama dua dekade lebih.³

Menurut World Health Organization (WHO) sampai tahun 2019, diestimasikan sembilan juta orang sakit dan 110.000 orang meninggal per tahun diakibatkan oleh demam tifoid.⁴ Insidensi tertinggi dari seluruh dunia terdapat pada wilayah asia tenggara.⁵ Pada negara endemik seperti Indonesia, demam tifoid sering terjadi pada anak-anak dan remaja. Insiden demam tifoid di Indonesia memiliki nilai rata-rata sebesar 500/100.000 penduduk, dengan angka kematian yaitu 0,6—5%.⁶

Prevalensi demam tifoid di Indonesia adalah 1,7%, dengan angka terbesar terjadi pada anak-anak antara usia 5-14 tahun (1,9%), 1—4 tahun (1,6%), 15—24 tahun (1,5%), dan di bawah 1 tahun (0,8%).⁷ Sehingga banyak penderita demam tifoid berada pada rentang umur 0—19 tahun.^{7,8} Menurut data dari Laporan Kinerja Instansi Pemerintah tahun 2020 oleh Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara, kasus demam tifoid berjumlah 15.233 dengan proporsi 23% dan berada di posisi ketiga dari sepuluh penyakit terbesar di ruang rawat inap FKTL Sumatera Utara.⁹

Bakteri penyebab demam tifoid menghasilkan *endotoxin* yang mengubah profil hematologi penderita.¹⁰ Perubahan hematologi yang signifikan terjadi pada saat demam tifoid dapat berguna pada penegakan diagnosis. Pada pemeriksaan darah tepi penderita demam tifoid dapat dijumpai trombositopenia, perubahan jumlah leukosit dapat bervariasi seperti leukopenia serta juga leukositosis.

Leukositosis dapat terjadi jika terdapat perforasi. Anemia terjadi karena adanya supresi sumsum tulang dan menandakan adanya perdarahan intra-abdomen, serta terdapat limfositopenia dan limfositosis.¹⁰

Pemeriksaan darah lengkap yang menunjukkan nilai leukosit normal dikarenakan perjalanan penyakit dan derajat penyakit yang belum terlalu parah. Leukositosis pada pasien anak demam tifoid sering terjadi pada 10 hari pertama dan merupakan hasil dari bakterimia, infeksi secara lokal, perforasi usus, atau komplikasi ekstraintestinal lainnya. Oleh sebab itu, nilai leukosit dapat menggambarkan tingkat keparahan dari demam tifoid. Infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella* menyebabkan depresi sumsum tulang yang menyebabkan leukopenia pada infeksi yang telah berlangsung lama.¹¹

Pada beberapa penelitian terdapat perbedaan ketidaknormalan nilai limfosit pada penderita demam tifoid yaitu limfositopenia dan limfositosis. Penurunan jumlah limfosit (limfositopenia) pada demam tifoid berguna sebagai penanda pasien yang didiagnosis bakterimia di Unit Gawat Darurat (UGD).¹²

Diagnosis definitif dari demam tifoid memerlukan isolasi organisme dari darah atau sumsum tulang, dimana membutuhkan waktu yang cukup lama dan biaya yang cukup mahal. Terdapat beberapa metode diagnostik terbaru yaitu pemeriksaan serologis.¹³ Pemeriksaan serologis yang membantu untuk menegakkan diagnosis secara cepat dari demam tifoid adalah widal *test* dan *tubex*. *Tubex* dinilai lebih menguntungkan untuk digunakan karena akurasi dan kemudahannya.

Diagnosis yang ditegakkan secara cepat dan tepat dapat membantu untuk membedakan demam tifoid dengan demam lainnya dan dapat mencegah komplikasi karena penatalaksanaan demam tifoid dilakukan segera.¹⁴ Terdapat penelitian-penelitian yang dilakukan untuk menilai hubungan pemeriksaan-pemeriksaan serologi seperti *tubex* dengan jumlah leukosit dan limfosit.

Terdapat penelitian terdahulu yang membahas tentang hubungan derajat kepositifan *tubex* dengan jumlah leukosit dan limfosit. Hasil penelitian Sofia *et al.* (2023) ialah terdapat hubungan dengan keeratan sedang antara derajat kepositifan *tubex* dengan jumlah leukosit.¹⁵ Sedangkan, hasil sebaliknya yaitu tidak didapatkan

hubungan antara derajat kepositifan *tubex* terhadap limfosit pada pasien demam tifoid usia produktif pada penelitian yang dilakukan Sihombing ND *et al.* pada tahun 2022.¹⁶

Dari uraian latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang membahas mengenai hubungan jumlah leukosit dan limfosit dengan *tubex test* pada pasien demam tifoid anak.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah terdapat korelasi antara jumlah leukosit dan limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis korelasi jumlah leukosit dan limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis gambaran jumlah leukosit pada pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan.
2. Menganalisis gambaran jumlah limfosit pada pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan.
3. Menganalisis gambaran skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan.
4. Menganalisis data demografi kelompok usia, jenis kelamin, dan lama rawatan dari pasien demam tifoid pada anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Manfaat dari penelitian penelitian ini bagi peneliti adalah sebagai sarana dalam menambah pengalaman dalam penelitian serta pengetahuan mengenai korelasi jumlah leukosit dan limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak.

1.4.2. Bagi Akademik

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi pembaca yang ingin melakukan penelitian lebih lanjut mengenai korelasi jumlah leukosit dan limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini yaitu meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang demam tifoid, jumlah leukosit dan limfosit pada anak demam tifoid, serta metode diagnosis cepat *tubex*.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Demam Tifoid

Demam tifoid adalah demam enterik dimana terjadi infeksi akut secara *general* dari sistem fagosit mononuclear, jaringan limfoid intestinal, dan kantong empedu yang disebabkan oleh *Salmonella enterica* serovar Typhi dan *Salmonella paratyphi* (A, B, C) yang merupakan bakteri batang gram negatif.¹⁷ Demam tifoid merupakan penyakit yang hanya terjadi pada manusia dan tidak ada melibatkan hewan sebagai reservoirnya, jika *Salmonella enterica* serovar Typhi dan *Salmonella paratyphi A* merupakan penyebabnya.

2.2. Epidemiologi Demam Tifoid

Demam tifoid tetap menjadi penyebab penting dari penyakit seluruh dunia, dengan perkiraan 215.000 kematian dari lebih dari dua puluh enam juta kasus demam tifoid setiap tahunnya. Per tahun 2019, WHO mengestimasi terdapat Sembilan juta kasus demam tifoid dengan jumlah kematian sekitar 110.000 per tahunnya, dengan estimasi insidensi tertinggi terjadi di WHO Asia tenggara yaitu 306 kasus dari 100.000 individu, kemudian Mediterania Timur dengan 187 kasus, dan wilayah Afrika dengan 111 kasus.¹⁸

Penurunan drastis dari morbiditas dan mortalitas demam tifoid pada negara-negara industrial disebabkan oleh kondisi hidup yang lebih baik dan penggunaan antibiotik. Tingginya risiko demam tifoid pada populasi dikarenakan kurangnya akses untuk mendapatkan air bersih dan sanitasi yang adekuat, dimana anak-anak memiliki risiko yang lebih tinggi.^{4,19}

2.3. Etiologi Demam Tifoid

Penyebab dari demam tifoid atau demam enterik adalah *Salmonella thypi* dan *Salmonella paratyphi* yang dikenal sebagai *Salmonella thypoidal* dan termasuk serotipe *Salmonella enterica*. *Salmonella thypi* dan *Salmonella paratyphi* merupakan bakteri basil gram negatif yang masuk kedalam famili *Enterobacteriaceae* dengan sifat fakultatif anerob, berflagel, tidak mempunyai

kapsul serta tidak menghasilkan spora, dan memiliki ukuran diameter 0,7—1,5 μm serta panjang 2—5 μm .²

Karakteristik yang dimiliki oleh *Salmonella thypi* adalah antigen O, H, dan Vi atau K. Antigen O merupakan bagian paling luar dari permukaan yang melapisi bakteri dan tersusun dari oligosakarida. Antigen H atau antigen flagellar terbentuk dari protein, dan *envelope* antigen atau antigen K atau disebut juga dengan antigen Vi adalah polisakarida kapsuler yang menutupi permukaan *S.thypi*.¹⁰

Semua serovar *typhoid salmonella* milik subspecies yang sama dan memiliki beberapa karakteristik yang sama. Sekelompok antigen dimiliki bersama oleh serovar ini. Misalnya, *S. Typhi* dan *S. Paratyphi C* keduanya mengandung Vi polisakarida. Antigen O yang dimiliki oleh *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, dan B adalah antigen O-12.²⁰

Terdapat faktor utama yang berhubungan dengan faktor virulensi dari *Salmonella* yaitu antigen Vi, *toxin* typhoid, antigen liposakarida O, dan antigen flagellar H. Antigen Vi yang dimiliki oleh *Salmonella thypi* berperan penting dalam patogenesisnya selama kelangsungan hidup dalam makrofag dan di dalam aliran darah, hal tersebut memberikan perlindungan terhadap serum darah, memblokir aktivitas komplemen C3b (*opsonizing*) terhadap LPS²¹, sedangkan pada serovar *parathypi* (*parathypi A*) tidak mempunyai antigen Vi sehingga hal tersebut dapat menjelaskan mengapa infektivitas *Salmonella thypi* lebih besar daripada *Salmonella parathypi*.

S.thypi memiliki lapisan luar dari dinding sel yang terbentuk dari makromolekular lipopolisakarida kompleks dan disebut juga dengan endotoksin. *S.thypi* juga mendapatkan plasmid faktor R yang berkaitan dengan *multi-drug resistance* (MDR).¹⁰

Salmonella thypi dan *Salmonella parathypi A* hanya dapat menginfeksi manusia dan bertanggung jawab untuk infeksi yang ditransmisikan melalui makanan atau air yang telah terkontaminasi feses pasien atau *carrier*.²² Demam tifoid sering terjadi di kondisi padat penduduk serta pada kondisi sanitasi yang buruk.² Buah dan sayuran mentah merupakan perantara dari transmisi demam tifoid karena di beberapa negara feses atau tinja manusia digunakan sebagai pupuk.¹³

2.4. Faktor Risiko Demam Tifoid

1. Umur

Demam tifoid dapat terjadi pada pasien semua umur, tetapi kelompok usia sekolah yaitu 5—11 tahun yang sering beraktivitas di luar seperti makan di sekolah atau jajan di luar rumah yang tidak yang tidak terjamin kebersihannya (makanan dan minuman yang terkontaminasi) berisiko terinfeksi demam tifoid.²³

2. Jenis kelamin

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rosdiana *et al.* pada tahun 2023 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin dan insidensi demam tifoid, sehingga jenis kelamin laki-laki lebih berisiko terinfeksi demam tifoid daripada perempuan. Hal tersebut dikarenakan laki-laki memiliki lebih banyak aktivitas di luar daripada perempuan. Jenis kelamin laki-laki lebih sering mengonsumsi makanan dari luar yang tidak terjamin kebersihannya dari pada perempuan yang lebih sering makan masakan sendiri.²³

3. Tingkat Pendidikan

Tingkat pendidikan rendah merupakan faktor risiko karena tingkat pendidikan yang rendah mengakibatkan seseorang tidak mengerti bagaimana menjaga sanitasi diri dan bagaimana menyimpan makanan, sehingga dapat meningkatkan risiko terinfeksi.²³

4. *Personal hygiene*

Personal hygiene yang meliputi mencuci tangan sebelum makan, mencuci tangan setelah BAB, dan mencuci bahan makanan yang mentah. Tangan yang tidak bersih dapat menjadi sarana mikroorganisme patogen untuk masuk ke dalam tubuh. Tangan yang tidak bersih dapat memindahkan mikroorganisme patogen ke makanan, sehingga dapat masuk ke dalam tubuh dan menginfeksi individu. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rosdiana *et al.* (2021) didapatkan bahwa kebiasaan mencuci tangan memiliki dampak yang signifikan terhadap insidensi demam tifoid, dimana kelompok kasus dengan kebiasaan mencuci tangan yang buruk lebih banyak terkena demam tifoid.²³

Sayur dan buah dapat terkontaminasi oleh *S.thypi*. *S.thypi* pada sayur dan buah tersebut berasal dari irigasi air yang tercemar limbah, tanah, dan kotoran

hewan yang digunakan sebagai pupuk. Kontaminasi sayur juga diakibatkan oleh sayur yang tumbuh di sekitar pembuangan limbah air.^{13,24}

5. Kebiasaan makan di luar

Kebiasaan makan di luar dapat meningkatkan risiko terjadinya demam tifoid berkaitan dengan bagaimana perilaku penjual memengaruhi kontaminasi makanan yang dijual. Penjual makanan disarankan untuk mengadopsi perilaku sehat yang berkaitan dengan pengelolaan makanan, seperti mencuci tangan sebelum mengolah makanan atau mengelola makanan. Makanan yang didapatkan dari penjual pinggir jalan secara signifikan berhubungan dengan transmisi demam tifoid, karena kebiasaan penjual yang lebih sering tidak mencuci tangan pada saat mengelola makanan dan menyentuh langsung makanan yang dijual.²³

6. Sanitasi lingkungan

Transmisi dari demam tifoid melalui *faecal-oral*, dimana *S.thypi* yang berasal dari feses dan urin penderita atau carrier dapat masuk kedalam tubuh sehingga menyebabkan demam tifoid. Salah satu faktor risiko demam tifoid adalah sarana sumber air bersih. Air yang tidak memenuhi ketentuan kesehatan dapat menjadi penyebab penyakit-penyakit menular. Menjauhkan sumber air bersih dari zat tercemar dapat mencegah penyebaran *S.thypi*.²⁵

Menurut penelitian Rahmawati (2020) sarana jamban dan pembuangan tinja memiliki hubungan dengan demam tifoid.²⁶ Salah satu penyebabnya hal tersebut adalah jarak yang dekat antara letak jamban dengan persediaan air. Feses dalam kasus demam tifoid dapat menjadi salah satu perantara penularan demam tifoid. Sarana pembuangan tinja yang tidak memenuhi syarat dapat menjadi sumber penularan penyakit yang mengancam kesehatan masyarakat banyak.

2.5. Patogenesis Demam Tifoid

Patogenesis demam tifoid bergantung pada ukuran inokulum dari sel *salmonella* yang tertelan, virulensi *strain*, respon imun penjamu, pajanan sebelumnya, dan keadaan keasaman lambung. Individu yang sehat akan menjadi sakit jika terinfeksi *Salmonella thypi* dan *salmonella parathypi* dengan dosis yang besar.² *Salmonella thypi* tetap menjadi penyebab utama dari demam tifoid atau demam enterik.²⁰

Bakteri *Salmonella thypoidal* yang mengkontaminasi makanan dan minuman masuk melalui mulut kemudian tertelan masuk ke dalam saluran gastrointestinal. Bakteri tersebut melewati lambung dengan suasana asam ($\text{pH} < 2$) dan banyak bakteri yang mati, dikarenakan keasaman lambung merupakan mekanisme pertahanan terhadap infeksi bakteri patogen. Keadaan lambung yang hipoasiditas dapat mengurangi dosis infeksi yang diperlukan untuk menginvasi organ tubuh. Bakteri yang masih hidup akan mencapai usus halus (ileum dan jejunum) dan berpenetrasi melalui mukosa intestinal. Organisme berkembang biak dengan cepat dan pada empat hari pertama feses dapat menjadi kultur positif. Invasi bakteri pada mukosa intestinal melalui sel M dari *Peyer's patches* (pajanan pertama) dan berkolonisasi di sistem *reticulo-endothelial*.^{2,10,13,21}

Bakteri masuk ke sistem limfatik kemudian bergerak ke kelenjar limfe mesenterika dan mulai bermultiplikasi di dalam makrofag sehingga menghancurkan makrofag. Setelah tahap bermultiplikasi singkat, bakteri tersebut masuk ke aliran darah melalui duktus torasikus (menyebabkan bakterimia I) dan berpindah ke hati dan limpa.^{2,10,13,21}

Terjadi multiplikasi interseluler lebih lanjut, kemudian bakteri dengan jumlah besar masuk ke sirkulasi sistemik yang mengakibatkan bakterimia kontinu (bakterimia sekunder). Melalui cara tersebut bakteri dapat bermetastasis kemana pun, tetapi organ yang paling sering adalah liver, limpa, sum-sum tulang, kandung empedu, dan *Payer's patch* dari ileum terminal.^{2,10,13,21}

Invasi *Payer's patch* yang terjadi pada infeksi luminal primer, maupun pada bakterimia sekunder ataupun kontak langsung dengan empedu yang terinfeksi akan menyebabkan hiperplasia *Payer's patch*, dengan infiltrasi sel inflamasi kronik. Kemudian terjadi nekrosis sehingga terbentuk ulkus sepanjang usus halus yang terjadi pada minggu ke tiga dan ditandai dengan diare yang berair. Ulkus nantinya dapat mengakibatkan perforasi yang akan berakhir peritonitis dan septisemia yang merupakan penyebab kematian tersering pada kasus demam tifoid.^{2,10,13,21}

Pada bakterimia sekunder, individu akan menunjukkan manifestasi gejala ditandai dengan demam tinggi, nyeri, dan mual yang tiba-tiba. Gejala lainnya termasuk kehilangan nafsu makan, diare, anoreksia, nyeri perut, *spleenomegali*

(tergantung lokasi), konstipasi, demam, dan munculnya bintik merah di dada. Perkembangan ke manifestasi klinis dari penyakit ini bertahap, dengan waktu onset rata-rata 10—20 hari, berkisar antara 3—56 hari. Tahap Bakterimia sekunder juga merupakan penanda *onset* klinis penyakit.^{2,10,13,21}

Salmonella thypi memiliki *endotoxin* yang berperan penting pada patogenesis. Makrofag pada liver, limpa, folikel limfoma usus halus, dan kelenjar limfe mesentrika yang distimulasi oleh endotoksin *Salmonella thypi* akan memproduksi sitokin dan zat lainnya. Zat hasil dari makrofag dapat menimbulkan nekrosis sel, ketidakstabilan sistem vaskular, demam, depresi sum-sum tulang, kelainan pada darah, dan menstimulasi sistem imun (respons imun humoral maupun seluler).^{2,10,13,21}

2.6. Manifestasi Klinis Demam Tifoid

Pada demam tifoid anak, rata-rata periode inkubasi demam tifoid terjadi selama 10—14 hari. Terdapat beragam gejala klinis demam tifoid. Keberagaman tersebut diakibatkan oleh faktor galur salmonella, status nutrisi dan respon imun penjamu, dan lama sakit di rumah.

Gejala awal berupa demam dengan tampilan khusus *step-ladder temperature chart*, dimana demam dengan awitan perlahan-lahan (*onset insidious*) selanjutnya suhu naik secara bertahap setiap hari dan pada minggu pertama mencapai demam tertinggi dan selanjutnya pada minggu ke empat demam turun secara lisis. Demam pada sore dan malam hari lebih tinggi, daripada pagi hari.¹⁰

Gejala sistemik yang dapat terjadi berupa nyeri kepala, malaise, anoreksia, nausea, myalgia, nyeri perut, dan radang tenggorokan.¹⁰

Gejala gastrointestinal juga dapat timbul pada demam tifoid, seperti obstipasi yang akan diikuti dengan diare, *coated tongue* (kotor di tengah dan tepi, kemerahan di ujung, dan tremor). Pada anak banyak dijumpai hepatomegali, sedangkan *rose-spot* pada beberapa bagian tubuh tidak di temukan pada anak Indonesia. Gejala meteorismus juga banyak ditemukan.¹⁰

2.7. Diagnosis Demam Tifoid

2.7.1. Anamnesis

Pada anamnesis pasien mengeluhkan gejala gastrointestinal seperti *enterocolitis* setelah 12-48 jam inokulasi dan berlangsung dalam beberapa hari dan biasanya *self-limited*. Keluhan disertai dengan demam *step-ladder pattern* dimana demam pada sore dan malam hari lebih tinggi daripada pagi hari, mual, muntah yang kemudian menjadi nyeri perut difus, kembung, anoreksia, dan diare (ringan sampai berat dapat atau tidak disertai dengan darah).²

Riwayat yang dapat ditanyakan berupa riwayat tempat tinggal, riwayat berpergian ke daerah endemik, imunisasi, status sosioekonomi, gaya hidup, dan riwayat terpapar bakteri patogen seperti konsumsi makanan yang mentah atau yang telah terkontaminasi dan kontak langsung dengan binatang untuk menyingkirkan diagnosis banding lain yang berkaitan dengan penyakit infeksi.²

2.7.2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik dapat menunjukkan hasil yang tidak spesifik. Pemeriksaan fisik dapat ditemukan:²

- a. Minggu pertama, demam dengan bradikardi.
- b. Minggu kedua, ditemukan distensi abdomen. Jika demam tifoid dengan komplikasi perforasi ileus, ditemukan nyeri, rigiditas, dan *guarding* pada abdomen. Pasien tampak pucat, dehidrasi, dan letargi. Beberapa pasien dengan kelainan sistem bilieris ditemukan ikterik, tinja pucat, urin berwarna gelap, dan pada palpasi terdapat *splenomegaly*.
- c. Minggu ketiga, jika diagnosis tidak ditegakkan sampai minggu ketiga maka pasien tampak anoreksia, toksik, dan pada aukskultasi terdapat takipnea dengan ronki di atas dasar paru. Risiko terjadinya perforasi usus juga tinggi pada minggu ketiga.

2.7.3. Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang Demam Tifoid

Diagnosa definitif ditegakkan melalui kultur yang memerlukan isolasi *S. thypi* dari darah atau sum-sum tulang.²⁷ Penegakan diagnosis klinis demam tifoid berdasarkan gejala klinis seperti demam, sakit kepala, anoreksia, muntah, gejala

gastrointestinal, dapat disertai atau tidak disertai dengan gangguan kesadaran, dan hepatosplenomegali.¹⁰

Terdapat beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat membantu untuk menegakkan diagnosis demam tifoid sebagai berikut.

a. Kultur darah dan sum-sum tulang

Kultur merupakan *gold standard* diagnosis demam tifoid dengan cara isolasi organisme dari tempat steril.¹³ Sampel yang digunakan untuk kultur adalah darah dan sum-sum tulang. Pada minggu pertama dan akhir minggu kedua saat bakterimia pemilihan spesimen kultur untuk penunjang diagnosis adalah darah.¹⁰ Sampel kultur yang menggunakan sum-sum tulang biasanya lebih sensitif, tetapi kultur sum-sum tulang bersifat invasif dan mahal.¹⁰

b. Uji *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Uji PCR mengidentifikasi gen yang berbasis DNA flagellin *S.thypi* di darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplikasi DNA. Antigen Vi yang spesifik terhadap *S.thypi* diidentifikasi dalam uji ini. PCR memiliki keunggulan berupa pendeteksian organisme *viable* pada penderita yang mendapatkan terapi antibiotik, sedangkan untuk kekurangan dari PCR adalah hasil positif palsu dijumpai jika ada kontaminasi dan penggunaan teknik yang salah. Penggunaan uji PCR hanya digunakan untuk penelitian pada daerah endemik demam tifoid seperti Indonesia.²⁸

c. Pemeriksaan serologis

1. Widal

Pemeriksaan widal dapat mengukur jumlah antibodi tubuh terhadap antigen H dan O *S.thypi* dan merupakan reaksi aglutinasi *whole cell* yang dilakukan pada sampel serum menggunakan reagen dan dievaluasi terhadap reaksi saline (kontrol negatif) untuk menunjukkan adanya aglutinin (antibodi) dalam serum pasien yang terinfeksi.²⁹ Metode yang digunakan berupa tes aglutinasi *slide* (menggunakan serum yang tidak dilarutkan) atau metode aglutinasi tabung (spesimen pasien yang diencerkan secara serial). Sampel serum diambil pada hari ke dua sampai sepuluh dari timbulnya gejala.²⁹

Antibodi yang terdeteksi pada pemeriksaan widal adalah IgM dan IgG.²⁹ Antibodi O biasanya meningkat pada hari ke 6–8 dan antibodi H pada hari ke 10–12. Hasil pemeriksaan widal dipengaruhi oleh stadium penyakit, pemberian antibiotik, pajanan berulang *S.typhi*, reaksi silang dengan *S.paratyphi A* atau malaria, endemitas, riwayat imunisasi demam tifoid, dan teknik laboratorium.¹⁰

Widal memiliki beberapa keterbatasan yaitu sensitifitas dan spesifisitas yang rendah dan memerlukan standarisasi serta pemeliharaan antigen untuk memberikan hasil konsisten, karena hasil dari pemeriksaan widal bergantung pada hal tersebut. Pemeriksaan serologi widal juga sulit digunakan sebagai pegangan karena belum ada *cut off point* standar aglutinasi. Oleh karena itu, pemeriksaan widal tidak dapat diyakini sebagai uji diagnostik tunggal. Diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan bila terdapat empat kali kenaikan titer agglutinin O pada pemeriksaan ulang dengan selang 1—2 minggu.¹⁰

2. *Tubex*

Tubex adalah pemeriksaan diagnostik serologis semi kuantitatif in-vitro berbasis test cepat (*rapid test*) untuk mendeteksi individu dengan demam tifoid akut. Pemeriksaan membutuhkan peralatan dan beberapa reagen, termasuk tabung reaksi berbentuk V, reagen A, yang mengandung partikel magnetik dilapisi dengan antigen *S. typhi* O9 dan reagen B, yang berisi partikel lateks biru dilapisi dengan antibodi spesifik antigen O9.³⁰

Cara kerja pemeriksaan *tubex* berdasarkan identifikasi antibodi anti-O9 *S. Typhi* IgM dalam serum pasien, dengan mengukur penghambatan pengikatan antara antibodi monoklonal IgM anti-O9 yang terkonjugasi pada partikel lateks berwarna dan antigen O9 lipopolisakarida (LPS) *S.typhi* yang dilapisi partikel lateks magnetik. Reagen lateks dan partikel magnetik berupa partikulat biru (reagen B) dan partikulat coklat (reagen A) dicampur dengan sampel atau uji kontrol selama dua menit dalam sebuah wadah reaksi yang dirancang khusus, dan kemudian partikel magnetik dipisahkan dari larutan menggunakan magnet. Warna supernatan yang dihasilkan diamati dan dicatat kemudian dibandingkan dengan skala warna (warna mulai dari merah muda jernih (negatif) hingga biru pekat (positif) masing-

masing diberi skor 0—10.³¹ Skor ≥ 4 dianggap positif, sedangkan skor *tubex* antara 2 sampai 4 tidak meyakinkan dan memerlukan pengujian tambahan.³⁰

Pemeriksaan *tubex* memiliki sensitifitas dan spesifisitas sebesar 76% dan 96–99% jika dibandingkan widal dan thypidot. Penegakan diagnosis infeksi akut *S.thypi* dengan menggunakan pemeriksaan *tubex* dinilai akurat, karena hanya mengidentifikasi antibodi IgM dan tidak antibodi IgG dalam waktu yang singkat. Infeksi yang disebabkan oleh serotipe lain, seperti *S.paratiphy A*, akan memberikan hasil negatif pada tes anti-*S.typhi* IgM, sedangkan infeksi salmonella akan memberikan hasil positif. Jika gejala demam tifoid disertakan dengan hasil tes TUBEX yang positif, hal ini merupakan bukti kuat bahwa ada demam tifoid.²⁸

Tabel 2. 1 Interpretasi Hasil Pemeriksaan Tubex

Skor	Panduan Interpretasi
≤ 2	Negatif – Tidak menunjukkan infeksi demam tifoid saat ini
3	<i>Borderline</i> , skor tidak dapat disimpulkan. Ulangi pemeriksaan, jika masih meragukan, lakukan pemeriksaan ulang beberapa hari kemudian.
4—5	Positif lemah – Indikasi infeksi demam tifoid
6—10	Positif kuat – Indikasi kuat infeksi demam tifoid

d. Pemeriksaan darah perifer

Pemeriksaan darah perifer untuk demam tifoid tidak spesifik. Pada pemeriksaan darah perifer, gambaran yang dapat dijumpai pada pasien sebagai berikut.

1. Leukosit

Pasien demam tifoid sering ditemukan leukopenia, tetapi dapat terjadi leukositosis apabila terdapat penyulit seperti perforasi. Pada hitung jenis leukosit ditemukan aneosinofilia, limfositosis relatif, dan limfositopenia.¹⁰

2. Trombosit

Trombositopenia dapat ditemukan pada pasien demam tifoid anak. Supresi sumsum tulang, destruksi perifer oleh sistem retikuloendotelial, destruksi yang diinduksi autoimun, dan trombositopenia yang diinduksi *endotoxin* Salmonella merupakan mekanisme dari perubahan nilai trombosit pada demam tifoid. Pada demam tifoid, trombositopenia merupakan tanda

keparahan penyakit dengan peningkatan risiko komplikasi. Biasanya, trombositopenia berkembang selama infeksi.³²

3. Eritrosit

Anemia ringan dapat ditemukan pada demam tifoid anak. Penyebabnya adalah depresi sumsum tulang dan perdarahan intra intestinal yang dapat menyebabkan anemia berat, dimana anemia berat jarang terjadi pada pasien demam tifoid.¹⁰

2.8. Definisi Kasus

Definisi kasus merupakan sejumlah kriteria yang seragam untuk mendefinisikan penyakit demam tifoid sebagai pengawasan kesehatan masyarakat.

1. Kasus suspek

Seseorang dikategorikan memiliki kasus suspek jika berdasarkan anamnesis mengalami demam, gangguan saluran cerna, dan disertai atau tidak disertai dengan gangguan kesadaran atau sindrom tifoid yang dialami belum lengkap serta hanya dibuat pada pelayanan kesehatan dasar.³³

2. Kasus *probable*

Kasus *probable* sejalan dengan definisi kasus suspek ditambah dengan hubungan epidemiologi terhadap penyakit demam tifoid serta didukung dengan hasil pemeriksaan laboratorium yang mengarahkan ke demam tifoid.³³

3. Kasus terkonfirmasi³⁴

Pasien demam tifoid dapat dikategorikan sebagai kasus terkonfirmasi demam tifoid jika telah terkonfirmasi melalui pemeriksaan laboratorium seperti kultur atau pemeriksaan metode molecular untuk mendeteksi adanya organisme *S.thypi* atau DNA *S.thypi* yang berasal dari tempat yang steril.

2.9. Leukosit

Leukosit atau sel darah putih adalah bagian dari sistem imun yang berkontribusi dalam respon imun *innate* dan humoral. Leukosit bersirkulasi dalam

aliran darah, limfe, dan pada organ limfoid serta dapat memicu respons inflamasi dan seluler sebagai respons terhadap cedera atau patogen.³⁵

2.10. Jenis Leukosit

Berdasarkan ada dan tidak adanya granula pada sitoplasma, leukosit dapat diklasifikasikan menjadi granulosit dan agranulosit.³⁵

1. Granulosit

a. Neutrofil

Neutrofil berukuran 12—15 μm dalam diameter, memiliki beberapa lobus nuclei yang terdiri dari 3—5 segmen yang disatukan oleh isthmus.³⁵ Neutrofil menyusun 50—70% leukosit darah.³⁶ Proses hematopoiesis di sumsum tulang belakang memproduksi neutrofil, neutrofil dilepaskan ke darah perifer dan bersirkulasi selama 7—10 jam. Sel-sel ini hanya hidup selama beberapa hari dan ketika neutrofil aktif di jaringan ikat, sel-sel tersebut diapoptosis, dan dibuang oleh makrofag.

Pada saat tubuh mengalami infeksi, sumsum tulang belakang menghasilkan neutrofil yang lebih banyak dan menjadikan neutrofil sebagai sel imun pertama yang tiba di lokasi inflamasi. Neutrofil bermigrasi menembus endotel ke jaringan dengan aktivasi molekul adhesi pada proses inflamasi. Neutrofil bersifat fagositik, dimana proses fagositik neutrofil mirip dengan makrofag, kecuali di dalam granula primer, sekunder, dan tersier terdapat zat yang dapat bekerja untuk mencerna benda asing yang sudah difagosit. Granula primer azurofil terdiri dari mieloperoksidase dan lisozim. Granula sekunder terdiri dari laktoferin dan lisozim, sedangkan granula tersier mengandung hidrolase asam.³⁷

b. Basofil

Basofil berukuran 12—15 μm dalam diameter, memiliki dua lobus atau nuclei berbentuk s, dan sekitar <1% dari jumlah granulosit.³⁵ Basofil memiliki granula sitoplasma khusus (0,5 μm) dalam diameter yang berwarna biru hingga ungu. Adanya heparin dan glikosaminoglikan sulfat menyebabkan granula basofilik. Basofil merupakan sel granulosit

nonfagositik dan berperan penting pada respon alergi, sehingga akan melepaskan bahan aktif dari granula sitoplasmanya.³⁶

c. Eosinofil

Eosinofil memiliki nukleus dua lobus dengan sitoplasma dengan granula spesifik eosinofilik (berwarna merah hingga merah muda) yang mengandung eosinofil peroksidase dan sitotoksik lisofosfatase. Berdiameter 13—17 μm .³⁵ Eosinofil menyusun 1—3% leukosit darah.

Eosinofil merupakan sel fagositik motil yang mampu bermigrasi dari darah ke jaringan. Eosinofil berperan dalam pertahanan tubuh melawan parasit karena granula eosinofiliknya dapat merusak membran parasit.³⁶ Selain itu eosinofil juga memiliki peran dalam pertahanan terhadap reaksi alergi. Produksi eosinofil di sumsum tulang bergantung pada koloni *Granulosit-Monosit Stimulating Factor* (GM-CSF), IL-3, IL-5.

2. Agranulosit

a. Limfosit

Limfosit berperan dalam reaksi imun karena dapat berinteraksi secara spesifik dengan antigen. Limfosit menyusun sekitar 25% dari sel darah putih (leukosit), memiliki berbagai ukuran berbeda, dan berinti bulat. Limfosit yang lebih kecil memiliki ukuran yang kurang lebih sama dengan sel darah merah, dengan *nuclei* heterokromatik sferis serta sedikit sitoplasma. Sedangkan pada limfosit yang lebih besar (limfosit teraktivasi) memiliki inti berlekuk, ukuran diameter 9—18 μm dengan sitoplasma yang lebih banyak mengandung granula azurofilik.³⁵⁻³⁸

Limfosit dibagi menjadi beberapa subpopulasi berdasarkan fungsi dasarnya dan komponennya pada membran selnya. Subpopulasi tersebut terdiri dari limfosit yaitu limfosit B, limfosit T, dan sel *Natural Killer* (sel NK)

- Limfosit B (sel B)³⁷⁻³⁹

Limfosit B dimatangkan pada sumsum tulang belakang (*bone marrow*). Sel B matur memiliki immunoglobulin pada permukaan membran selnya yang berfungsi sebagai reseptor antigen, dimana pada

setiap 1 membran sel B memiliki 1.5×10^5 molekul antibodi dan terdapat situs pengikatan antigen. Peranan yang dimiliki oleh sel B adalah imunitas humoral adaptif yang berguna untuk proteksi antigen dalam jaringan.

Selain itu, sel B berfungsi sebagai APC (*Antigen Presenting Cells*), yang memproses dan mempresentasikan substansi asing dan antigen sehingga limfosit T (sel T) dapat mengenalinya. Sel B memiliki kapasitas untuk mensekresikan limfokin dan zat lain yang dapat memengaruhi perkembangan dan fungsi sel kekebalan.

Sel Th1-CD dan/atau APC merangsang perkembangan sel B, sehingga terjadi *clonal expansion* yang merupakan proses diferensiasi sel menjadi banyak klon melalui mitosis. Melalui dua mekanisme aktivasi yang berbeda, terdapat sel B yang diubah menjadi sel plasma untuk memproduksi antibodi tertentu selama proses ini.

IgG, IgA, IgM, IgE, dan IgD diproduksi sebagai hasil aktivasi oleh sel Th1-CD4 (protein antigen), tetapi hanya IgM yang diproduksi sebagai hasil aktivasi oleh APC. Selain menjadi sel plasma, sel B juga dapat berubah menjadi sel memori yang membantu mengingat antigen yang ditemui serta akan dikenali. Sehingga, ketika sel B terpapar lagi dengan antigen tersebut, sel tersebut akan merespons lebih cepat dan menyebabkan reaksi anamnestic.

- Limfosit T (sel T)³⁷⁻³⁹

Limfosit T berkembang di sum-sum tulang dan bermigrasi ke kelenjar timus. Limfosit T yang telah diaktifkan dapat berdiferensiasi menjadi dua subtipe: sel T sitotoksik yang membunuh sel yang terinfeksi virus dan sel T yang dapat mengaktifkan sel B dan makrofag.

Reseptor sel T (reseptor sel T/TCR) adalah protein permukaan yang memungkinkan sel T mendeteksi letak substansi asing. Protein asing hanya dapat dikenali oleh sel T jika dipecah menjadi peptida kecil dan ditampilkan di permukaan sel inang/APC.

Terdapat dua subset limfosit T berdasarkan fungsinya, yaitu limfosit T regulator untuk mengontrol respon imun dan limfosit T efektor yang dapat mengeleminasi mikroorganisme asing.

Berdasarkan aktifitasnya, terdapat penamaan subset limfosit T yaitu sel T sitotoksik, sel T helper, dan sel T supresor.

Sel T sitotoksik (*cytotoxic T cell/Tc*) adalah sel efektor yang memiliki kemampuan untuk membunuh sel yang terinfeksi dan memiliki aktivitas sitotoksik. Sel Tc mengekspresikan CD8.

Prekursor sel Tc berikatan dengan MHC kelas I untuk mengidentifikasi antigen pada permukaan sel. Sel ini bertanggung jawab dalam melawan infeksi virus dengan cara melisiskan virus, imunitas adaptif seluler, perlindungan dan pemulihan dari infeksi bakteri dan parasit, penolakan transplantasi, imunitas tumor, serta autoimun.

Sel T helper (*helper T cell/Th*) adalah sel regulator yang mengekspresikan CD4. Fungsi Sel T-CD4 adalah mengaktifkan dan mengendalikan respon imun dan inflamasi melalui interaksi antar sel dan pelepasan sitokin. Presentasi antigen oleh APC ke sel CD4 melalui MHC II pada permukaan APC, kemudian sel T menerima presentasi antigen melalui TCR.

Sel Th terdiri dari Th0 (*T naïve*), Th1 (T inflamasi), Th2 (*T helper*), dan Th3 (*T regulatory/Tr*), yang meningkatkan kemampuan efektor sel sistem imun lainnya. Prekursor Tc menjadi *killer cells* dengan bantuan sel Th. Sel Th juga membantu produksi antibodi yang dihasilkan limfosit B dan meningkatkan kemampuan sel lain seperti makrofag untuk bertindak sebagai efektor.

Th1 mengeluarkan IL-2, IFN- γ , dan TNF- β yang berperan dalam membantu reaksi pertahanan dengan cara membunuh patogen intraseluler yang diperantarai makrofag. Sel Th2 mengeluarkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, dan IL-13 yang berikatan dengan sel B, sel mast,

basofil, dan eosinofil untuk meningkatkan pertumbuhan dan diferensiasi guna mendukung respons imun .

Sel T supresor (suppressor T cell/Ts) sebagai penghambat respon imun. Respon Th1-CD4 terhadap regulasi spesifik antigen dikendalikan oleh sel T supresor, misalnya melalui pelepasan sitokin penghambat.

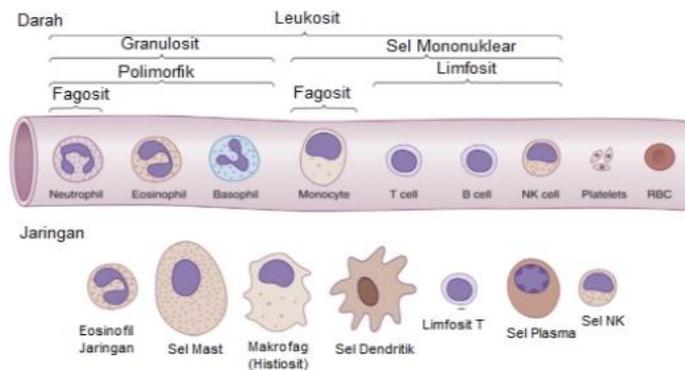
- Sel *Natural Killer* (sel NK)³⁶

Sel *natural killer* (sel NK) memiliki ukuran besar dan memegang peranan penting pada pertahanan tubuh untuk melawan sel tumor dan sel yang terinfeksi virus. Sel NK memiliki dua cara untuk dapat mengenali sel target yang memiliki potensi, walaupun sel NK tidak memiliki reseptor sel T atau immunoglobulin.

Cara pertama adalah sel NK mengidentifikasi abnormalitas menggunakan reseptor sel NK. Cara kedua adalah sel target potensial dapat dikenali oleh sel NK karena terdapat antibodi antivirus atau antitumor pada permukaan sel target. Hal ini memungkinkan karena sel NK menghasilkan CD16, reseptor membran yang berikatan dengan antibodi dan dapat membunuh sel target dalam proses yang dikenal sebagai sitotoksitas yang dimediasi antibodi.

b. Monosit³⁵

Monosit merupakan sel-sel prekursor untuk sistem fagositik mononuklear (makrofag, osteoklas, dan sel mikroglia). Sel monosit menyusun 4—8% dari leukosit total atau sel darah putih, berdiameter 12—15 μm , mempunyai nuclei besar yang berbentuk huruf C, memiliki sitoplasma yang banyak, dan terdapat granula lisosom yang akan memberikan warna biru keabuan pada sitoplasma.



Gambar 2. 1 Lokasi dan Jenis Sel dalam Sistem Imun⁴⁰

2.11. Fungsi Leukosit

Fungsi utama dari leukosit adalah pertahanan tubuh dari berbagai penyakit dengan cara memproduksi antibodi untuk melawan penyakit yang menyerang tubuh. Semua sel darah putih atau leukosit berpartisipasi dalam fungsi sistem imun. Namun, setiap jenis sel darah putih memiliki peran dan fungsi yang berbeda.³⁵

Neutrofil terlibat dalam respon inflamasi akut terhadap infeksi bakteri dan menyingkirkan bakteri melalui fagositosis. Neutrofil juga sel yang paling banyak untuk datang ke tempat yang rusak atau mengalami infeksi.³⁵

Basofil memiliki fungsi dalam reaksi inflamasi dan alergi. Antigen seperti allergen dapat berikatan dengan antibodi IgE pada permukaan basofil, sehingga terjadi degranulasi dan pengeluaran mediator inflamasi yang dapat menyebabkan tanda dan gejala alergi.³⁵

Eosinofil terlibat dalam inflamasi kronik, reaksi alergi, dan pertahanan tubuh terhadap infeksi parasit. Granul spesifik yang berupa protein kation yang dimiliki oleh eosinofil dapat melawan infeksi parasit karena mempunyai toksisitas terhadap parasit. Eosinofil juga bersifat fagositik sama seperti neutrofil dan basofil.³⁵

Monosit dapat memfagosit bakteri, sel, dan debris. Sedangkan limfosit berfungsi sebagai sistem imun adaptif dan merupakan sel imunokompeten yang bersirkulasi. Limfosit juga memiliki kemampuan untuk mengenali dan bereaksi terhadap antigen.³⁵

2.12. Hubungan Jumlah Leukosit dengan Demam Tifoid

Mekanisme metabolisme pada *Salmonella typhi*, dapat memicu pelepasan toksin ke dalam sumsum tulang, yang bertindak sebagai tempat utama myelopoiesis, dan ini dapat mengakibatkan penurunan kadar leukosit. Nilai dari parameter hematologi sebagian besar menurun karena invasi organ yang terpengaruhi selama hematopoiesis, seperti kelenjar getah bening, sumsum tulang, limpa, dan tonsil. Hal tersebut secara signifikan menurunkan kecepatan hematopoiesis.⁴¹

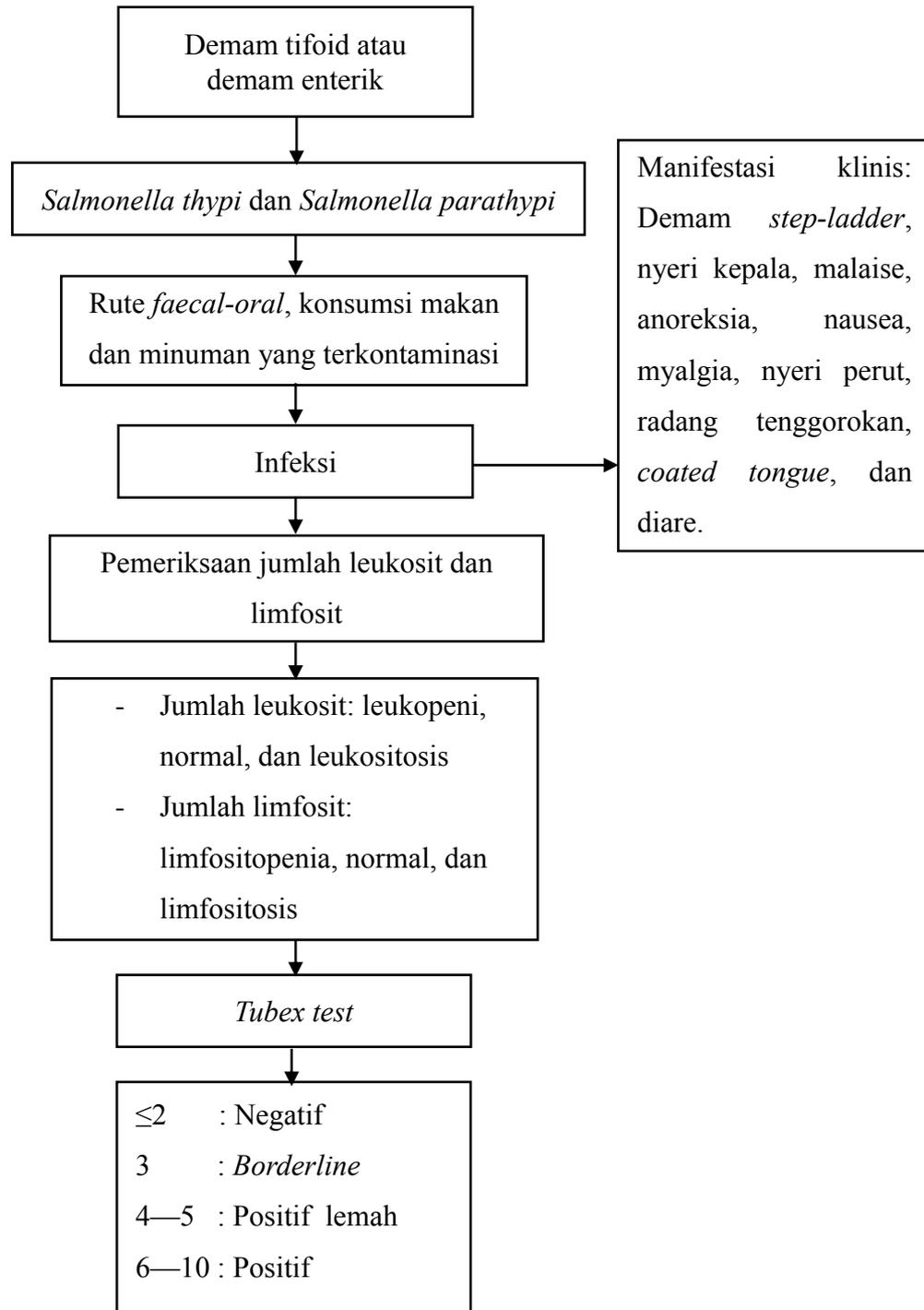
2.13. Hubungan Jumlah Limfosit dengan Demam Tifoid

Pada demam tifoid dapat terjadi limfositopenia, yang disebabkan redistribusi limfosit, marginasi dalam sistem limfatik, dan dibedakan dengan peningkatan apoptosis. Limfositopenia dapat menjadi penanda pada kondisi bakterimia pada instalasi gawat darurat.¹²

Salmonella dapat menghambat aktivasi respon imun adaptif dengan menghambat fungsi DC dan aktivasi sel T, menginfeksi sel B dan menghambat proliferasinya, dan pada saat yang sama mengurangi proliferasi sel T dan memproduksi sitokin. Peningkatan fagositosis sel B dan sel T dengan ekspansi makrofag RP F4/80+ bersamaan dengan penghambatan proliferasi limfosit dalam limfosit dapat menyebabkan penurunan jumlah limfosit selama infeksi *Salmonella*.⁴²

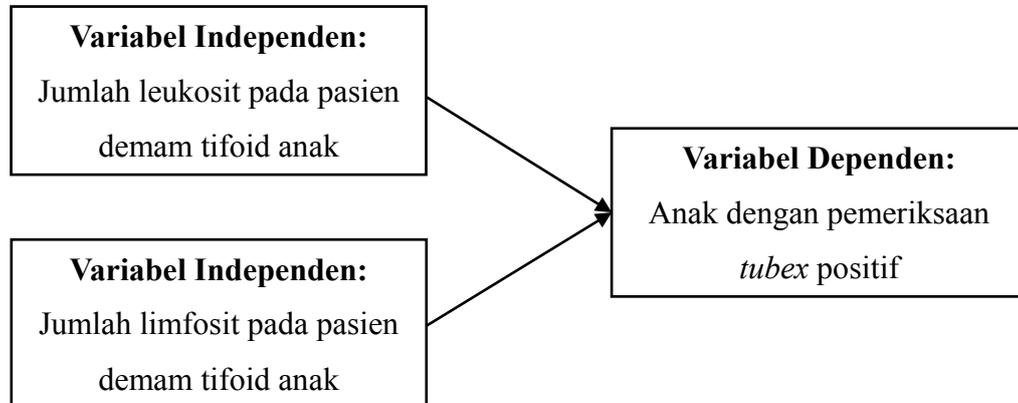
Ketika infeksi berlanjut, persentase limfosit B dan T yang mengandung *Salmonella* meningkat, sehingga fagositosis limfosit oleh makrofag RP dapat menjadi metode untuk mengontrol penyebaran dan persistensi *Salmonella*. Limfosit memang dapat menjadi tempat hidup bagi *Salmonella* selama infeksi kronis, seperti yang ditunjukkan bahwa *Salmonella* lebih suka berada dan berkembang biak dalam makrofag hemofagositik yang telah menelan sel hidup, tetapi tidak dalam makrofag yang menelan sel mati atau partikel tidak aktif.⁴²

2.14. Kerangka Teori



Gambar 2. 2 Diagram Kerangka Teori

2.15. Kerangka Konsep



Gambar 2. 3 Diagram Kerangka Konsep

2.16. Hipotesis

H₀ : - Tidak terdapat korelasi jumlah leukosit terhadap skor positif *Tubex* pada pasien demam tifoid anak.

- Tidak terdapat korelasi jumlah limfosit terhadap skor positif *Tubex* pada pasien demam tifoid anak.

H_a : - Terdapat korelasi jumlah leukosit terhadap skor positif *Tubex* pada pasien demam tifoid anak.

- Terdapat korelasi jumlah limfosit terhadap skor positif *Tubex* pada pasien demam tifoid anak.

BAB 3
METODE PENELITIAN

3.1. Definisi Operasional

Tabel 3. 1 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	Anak dengan <i>tubex</i> positif	Anak dengan hasil positif dari pemeriksaan diagnostik serologis berbasis <i>test</i> cepat untuk menegakkan diagnosis demam tifoid	Rekam medis	1. Positif lemah: 4—5 2. Positif: 6—10	Ordinal
2	Jumlah leukosit	Bagian dari sistem imun yang berkontribusi dalam respon imun <i>innate</i> dan humoral	Rekam medis	1—23 bulan 1. Leukopenia: <6.000 sel/ μ l 2. Normal: 6.000-14.000 sel/ μ l 3. Leukositosis: > 6.000 sel/ μ l 2—9 tahun 1. Leukopenia: <4.000 sel/ μ l 2. Normal : 4.000-12.000 sel/ μ l 3. Leukositosis : >12.000 sel/ μ l 10—18 tahun 1. Leukopenia: <4.000 sel/ μ l 2. Normal: 4.000-10.500 sel/ μ l 3. Leukositosis: >10.500 sel/ μ l	Ordinal
3	Jumlah limfosit	Bagian dari sel darah putih yang berperan dalam yang berfungsi dalam memproduksi antibodi, membatasi ekspansi mikroorganisme, dan meregulasi respon imun	Rekam medis	1. Limfositopenia: <1.500 sel/ μ l 2. Normal: 1.500-3.000 sel/ μ l 3. Limfositosis: >3.000 sel/ μ l	Ordinal

3.2. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional* dan pendekatan retrospektif, dimana peneliti mengobservasi dan menganalisis antar variabel yaitu jumlah leukosit dan jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak. Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mengetahui korelasi atau hubungan antara jumlah leukosit dan jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak.

3.3. Tempat dan Waktu Penelitian

3.3.1. Tempat penelitian

Lokasi penelitian akan berlokasi di Instalasi rekam medik Rumah Sakit Umum Haji Medan.

3.3.2. Waktu penelitian

Tabel 3. 2 Waktu Penelitian

No	Jenis Kegiatan	2023—2024							
		Bulan							
		6	7	8	9	10	11	12	1
1	Persiapan proposal	■	■	■	■				
2	Sidang proposal		■	■	■				
3	<i>Ethical clearance</i>			■	■	■			
4	Penelitian				■	■	■	■	
5	Analisis data					■	■	■	■
6	Penyusunan laporan						■	■	■
7	Presentasi hasil penelitian								■

3.4. Populasi dan Sampel Penelitian

3.4.1. Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan pada periode 2021—2022 yang telah tercatat pada rekam medik.

3.4.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang diambil pada penelitian ini adalah pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan pada periode 2021—2022 yang

telah tercatat pada rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini adalah:

- a. Kriteria inklusi
 1. Anak usia di bawah 18 tahun
 2. Pasien demam tifoid yang memiliki rekam medik lengkap
 3. Pasien kasus *probable* dengan pemeriksaan penunjang yaitu tubex test dengan skor positif ≥ 4 serta pasien dengan kasus terkonfirmasi
 4. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah *tubex test* dan pemeriksaan darah lengkap (*complete blood count*)
 5. Pemeriksaan laboratorium dilakukan pada demam hari ke ≥ 5
 6. Periode rekam medis dari tahun 2021—2022
- b. Kriteria eksklusi
 1. Pasien demam tifoid yang tidak memiliki rekam medik lengkap berdasarkan hasil laboratorium total jumlah leukosit dan jumlah limfosit
 2. Pasien dengan penyakit penyerta seperti penyakit diabetes mellitus, keganasan, penyakit autoimun, dan dalam kondisi hamil
 3. Rekam medik dengan data diri pasien yang tidak lengkap

3.4.3. Besar Sampel

Penentuan besar sampel apabila besar populasi (N) tidak diketahui dengan menggunakan rumus *Lemeshow* sebagai berikut

$$n = \frac{Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}} p (1 - p)}{(d)^2}$$

$$n = \frac{Z^2 p (1 - p)}{(d)^2}$$

Keterangan :

- n = Jumlah sampel minimal yang diperlukan
 P = Proporsi demam tifoid⁹ = 23% = 0,23
 q = $1 - p$ = Proporsi alternatif
 Z = Nilai Z atau derajat kepercayaan 95% = 1,96
 d = *alpha* atau *sampling error* 10% = 0,1

Dimana perhitungan untuk mendapatkan besar sampel sebagai berikut

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,23 (1 - 0,23)}{(0,1)^2}$$

$$n = \frac{3,84 \cdot 0,23 (1 - 0,23)}{0,01}$$

$$n = \frac{3,84 \cdot 0,23 (0,77)}{0,01}$$

$$n = \frac{3,84 \cdot 0,23 (0,77)}{0,01}$$

$$n = \frac{0,68}{0,01}$$

$$n = 68 \approx 70$$

Berdasarkan perhitungan besar sampel di atas, di dapatkan hasil besar sampel yaitu 68, sehingga dibulatkan menjadi 70 sampel. Besar sampel yang diperlukan pada penelitian ini adalah berjumlah minimal 70.

3.5. Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel menggunakan cara observasi rekam medis yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan pada tahun 2021—2022 dengan teknik *purposive sampling*. *Purposive sampling* adalah metode pengambilan sampel yang dipilih untuk penelitian karena dianggap sesuai dan tepat.

3.6. Teknik Pengumpulan Data

Data yang digunakan pada penelitian ini merupakan data sekunder yang bersumber dari rekam medis pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan periode 2021—2022. Kemudian data yang telah didapatkan dicatat, dikumpulkan, dan dianalisa mengenai skor positif *tubex* dengan jumlah leukosit dan limfosit pada anak penderita demam tifoid.

3.7. Pengolahan Dan Analisis Data

3.7.1. Pengolahan Data

a. Editing

Peneliti memeriksa dan mengoreksi kembali kelengkapan data yang telah diperoleh dari rekam medis.

b. Coding

Peneliti memberi kode pada setiap data yang telah diperoleh untuk memudahkan proses tabulasi dan analisa data.

c. Entry

Peneliti memasukkan data yang didapatkan secara lengkap ke dalam computer.

d. Tabulation

Data dimasukkan ke dalam tabel distribusi frekuensi melalui proses tabulasi. Data yang telah diberi kode telah dikumpulkan, disusun, dan ditampilkan sebagai tabel atau grafik sehingga mudah dipahami.

e. Cleaning

Data yang telah dimasukkan dan ditabulasi diperiksa kembali untuk melihat apakah ada kekeliruan data serta mencegah terjadi kesalahan pada penelitian.

f. Analyzing

Peneliti menganalisa data yang telah melewati proses *editing, coding, entry, tabulation, cleaning* dengan menggunakan perangkat lunak statistik.

g. Saving

Peneliti menyimpan data yang telah diolah.

3.7.2. Analisis data

Dalam penelitian ini, analisis data berupa analisis univariat dan bivariat.

a. Analisis univariat

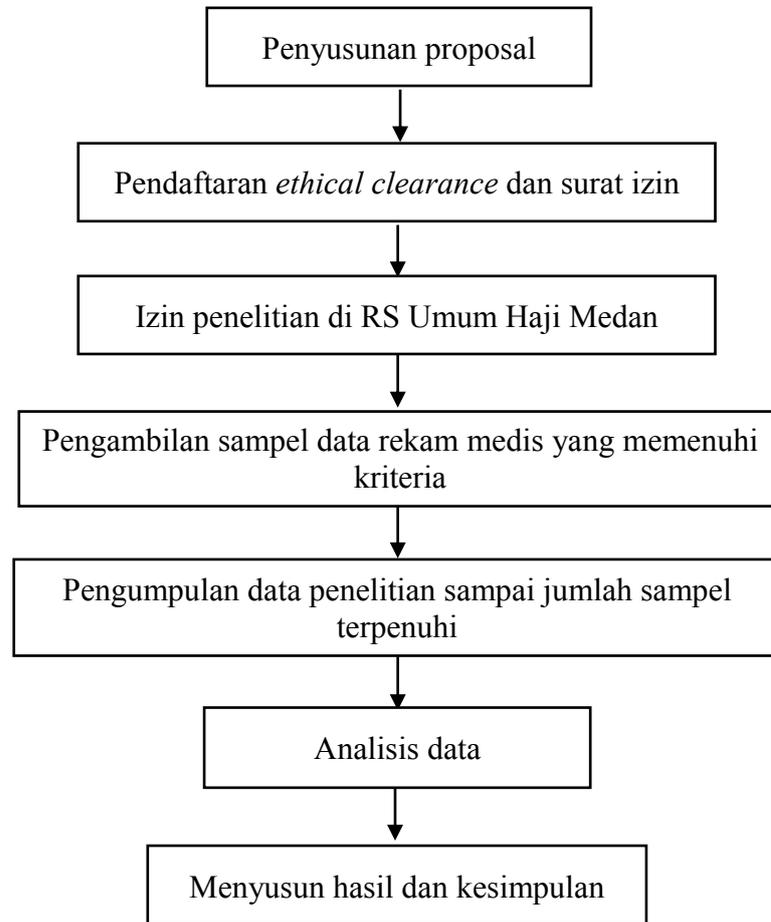
Data yang telah diperoleh akan dilakukan analisis univariat untuk mengetahui dan mengidentifikasi karakteristik variabel atau deskripsi variabel dan disusun dalam tabel distribusi frekuensi dan persentase.

b. Analisis bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat korelasi antara variabel independen dengan variabel dependen. Sebelum dianalisis, data akan diuji normalitasnya terlebih dahulu dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Jika data berdistribusi normal maka akan dianalisis dengan uji korelasi

Pearson dan jika tidak berdistribusi normal, maka akan dianalisis menggunakan uji korelasi Spearman. Analisis data menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Science* (SPSS).

3.8. Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Diagram Alur Penelitian

BAB 4
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil

4.1.1. Analisis Univariat

Tabel 4. 1 Data Demografi Kelompok Usia, Jenis Kelamin, dan Lama Rawatan dari Pasien Demam Tifoid pada Anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan

Variabel	n	%
Usia:		
< 5 Tahun	32	19,5
≥ 5 Tahun	132	80,5
Jenis Kelamin:		
Laki-laki	87	53,0
Perempuan	77	47,0
Lama Rawatan:		
< 7 Hari	152	92,7
≥ 7 Hari	12	7,3
Total	164	100

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 164 pasien demam tifoid anak di RS Haji Medan, mayoritas berada pada usia ≥ 5 Tahun yaitu 80,5% (132 orang) dan Jenis kelamin 53% (87 orang) adalah laki-laki. 92,7% (152 orang) dirawat selama <7 hari.

Tabel 4. 2 Gambaran Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan

Anak dengan Tubex Positif	n	%
Positif Lemah (+4)	56	34,1
Positif ($\geq +6$)	108	65,9
Total	164	100

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien demam tifoid anak 65,9% (108 orang) positif ($\geq +6$) dan 34,1% (56 orang) positif lemah (+4).

Tabel 4. 3 Gambaran Jumlah Leukosit pada Pasien Demam Tifoid Anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan

Jumlah Leukosit	n	%
Normal	101	61.6
Leukopenia	35	21.3
Leukositosis	28	17.1
Total	164	100

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien demam tifoid anak 61,6% (101 orang) memiliki jumlah leukosit normal, 21,3% (35 orang) mengalami leukopenia dan 17,1% (28 orang) mengalami leukositosis.

Tabel 4. 4 Gambaran Jumlah Limfosit pada Pasien Demam Tifoid Anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan

Jumlah Limfosit	n	%
Normal	69	42.1
Limfositopenia	68	41.5
Limfositosis	27	16.5
Total	164	100

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien demam tifoid anak 42,1% (69 orang) memiliki jumlah limfosit normal, 41,5% (68 orang) mengalami limfositopenia dan 16,5% (27 orang) mengalami limfositosis.

4.1.2. Uji Normalitas

Tabel 4. 5 Tabel Uji Normalitas *Kolmogorov-Smirnov*

Variabel	p	Keterangan
Jumlah Leukosit	.000	Tidak normal
Jumlah Limfosit	.000	Tidak normal
Anak dengan Tubex Positif	.000	Tidak normal

Hasil dari uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* didapatkan masing-masing variabel dengan nilai $p = 0.000 < 0,005$, sehingga dapat diinterpretasikan bahwa data tidak terdistribusi dengan normal.

4.1.3. Analisis Bivariat

Tabel 4. 6 Tabel Tabulasi Silang Distribusi Jumlah Leukosit dan Limfosit pada Pasien Demam Tifoid Anak Berdasarkan Kelompok Usia

		< 5 tahun	≥ 5 tahun
		n (%)	n (%)
Leukosit	Leukopeni	5 (16,1%)	30 (22,6%)
	Normal	16 (51,6%)	85 (63,9%)
	Leukositosis	10 (32,3%)	18 (13,5%)
Limfosit	Limfositopeni	6 (19,4%)	62 (46,6%)
	Normal	12 (38,7%)	57 (42,9%)
	Limfositosis	13 (41,9%)	14 (10,5%)
Total		31 (100%)	133 (100%)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien demam tifoid anak pada kelompok usia < 5 tahun 16,1% (5 orang) mengalami leukopeni, 51,6% (16 orang) memiliki jumlah leukosit normal, dan 32,3% (10 orang) mengalami leukositosis. Untuk jumlah limfosit pada pasien < 5 tahun 19,4% mengalami limfositopeni, 38,7% (12 orang) memiliki limfosit normal, dan 41,9% (13 orang) mengalami limfositosis. Sedangkan pada kelompok usia ≥ 5 tahun menunjukkan bahwa 22,6% (30 orang) mengalami leukositopeni, 63,9% (85 orang) memiliki jumlah leukosit normal, dan 13,5% (18 orang) mengalami leukopeni. Untuk jumlah limfosit pada pasien ≥ 5 tahun 46,6% (62 orang) mengalami limfositopeni, 42,9% (57 orang) memiliki limfosit normal, dan 10,5% (14 orang) mengalami limfositopeni.

Tabel 4. 7 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Leukosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak < 5 Tahun

	Skor Positif Tubex
Jumlah Leukosit	r = - 0,206 p = 0,257 n = 32

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai $p = 0,257 > 0,05$ yang berarti korelasi jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak < 5 Tahun tidak signifikan.

Tabel 4. 8 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Limfosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak < 5 Tahun

	Skor Positif Tubex
Jumlah Limfosit	r = 0,168 p = 0,357 n = 32

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai $p = 0,357 > 0,05$ yang berarti korelasi jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak < 5 Tahun tidak signifikan.

Tabel 4. 9 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Leukosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak \geq 5 Tahun

	Skor Positif Tubex
Jumlah Leukosit	r = 0,070 p = 0,422 n = 132

Berdasarkan hasil uji, didapatkan nilai $p = 0,422 > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien \geq 5 tahun.

Tabel 4. 10 Hasil Analisis Korelasi Jumlah Limfosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak \geq 5 Tahun

	Skor Positif Tubex
Jumlah Limfosit	r = 0,226 p = 0,009 n = 132

Berdasarkan hasil uji, didapatkan nilai $p = 0,009 < 0,05$ sehingga dapat diputuskan, bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien \geq 5 tahun.

4.2. Pembahasan

Berdasarkan data yang telah didapatkan dari rekam medis RSUD Haji Medan, terdapat 164 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada penelitian ini, kelompok usia yang terkena demam tifoid anak sebagian besar pada kelompok usia \geq 5 tahun sebesar 80,5% (132 orang). Serta mayoritas jenis kelamin yang

tertekena demam tifoid anak di RSUD Haji Medan ini adalah laki-laki dengan persentase 53% (87 orang). Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Joshi D *et al.*, dimana kejadian demam tifoid lebih banyak terjadi pada umur > 5 tahun (52,9%) serta berjenis kelamin laki-laki dengan persentase lebih besar daripada perempuan yaitu 60%.⁴³

Kelompok jenis kelamin laki-laki lebih berisiko untuk terkena demam tifoid karena laki-laki memiliki lebih banyak aktivitas di luar daripada perempuan serta lebih sering mengonsumsi makanan dari luar yang tidak terjamin higienitasnya.
23,44

Hasil penelitian ini juga terkait dengan faktor risiko dari demam tifoid yaitu usia, dimana usia ≥ 5 tahun merupakan kelompok usia sekolah yang sering melakukan aktivitas di luar rumah yang rentan terinfeksi *salmonella*, seperti mengonsumsi makanan di luar rumah yang tidak terjamin higienitasnya.^{23,45} Kelaziman terjadinya demam tifoid pada pasien usia anak dan dewasa muda pada daerah endemik menunjukkan sebuah derajat imun adaptif.⁴⁶ Kerentanan terinfeksi bakteri *salmonella* pada anak-anak diperkirakan karena sistem imun yang belum berkembang secara sempurna serta berkaitan erat dengan faktor higienitas.⁴⁷

Lama rawatan pada anak dengan demam tifoid di RSUD Haji Medan pada penelitian ini, terdapat lebih banyak pasien dengan lama rawatan < 7 hari sebanyak 152 pasien (92,7%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mauliza dan Fitriani, J, dimana mereka mendapatkan bahwa lama rawatan pada anak penderita demam tifoid pada penelitian ada lebih banyak anak dengan lama rawatan < 7 hari dibandingkan dengan yang berdurasi ≥ 7 hari yaitu 382 anak (81,4%) dan 87 anak (18,6%).⁴⁸ Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Prayudha *et al.* menunjukkan bahwa kebanyakan pasien dengan lama rawatan < 7 hari sebanyak 67 pasien (90,7%) dan lama rawatan > 7 hari sebanyak 7 pasien (9,3%).¹¹

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi lama rawatan pada pasien demam tifoid seperti status gizi dan jenis antibiotik yang diberikan, dimana seftriakson sebagai pengobatan empiris untuk pasien demam tifoid secara signifikan dapat mengurangi lama pengobatan jika dibandingkan dengan pemberian kloramfenikol jangka panjang.^{49,50} Pasien demam tifoid yang menunjukkan anemia,

trombotopenia, diare, serta usia di bawah lima tahun memiliki risiko 1,7—1,8 kali lebih besar untuk dirawat inap selama 7 hari di rumah sakit.⁵¹

Berdasarkan penelitian ini, data rekam medis di RSUD Haji Medan mayoritas pasien anak memiliki hasil *tubex* positif ($\geq +6$) dengan total 108 pasien dengan persentase 65,9%. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mauliza dan Fitriani, J di RS Cut Meutia Aceh Utara, dimana didapatkan banyak pasien demam tifoid anak dengan hasil pemeriksaan IgM anti-salmonella ≥ 6 dibandingkan dengan positif 4 yang masing masing berjumlah 252 anak (53,7%) dan 217 anak (46,3%).⁴⁸ Namun, berbeda pada penelitian yang dilakukan oleh Sofia *et al.* pada pasien demam tifoid dengan semua usia ditemukan lebih banyak pasien dengan hasil *tubex* 4 sebesar 82,7% daripada hasil *tubex* $\geq +6$ sebesar 17,3%.¹⁵

Pemeriksaan diagnostik semi-kuantitatif cepat *tubex* membantu dalam penegakkan diagnosis demam tifoid, nilai *tubex* 4 dianggap positif lemah dan 6—10 dianggap sebagai positif. *Tubex* hanya dapat mengidentifikasi IgM, sehingga dinilai akurat untuk infeksi akut *S.thypi*. Pasien yang diinklusi pada penelitian ini yaitu pasien *probable* dengan *tubex* ≥ 4 , sehingga dapat menjadi bukti kuat adanya demam tifoid.

Berdasarkan gambaran jumlah leukosit pada penelitian ini, terdapat 101 pasien (61,6%) dari 164 pasien dengan jumlah leukosit pada kategori normal. Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian yang dilakukan oleh Prayudha *et al.* serta Abiduzzaman MF *et al.*, dimana jumlah leukosit normal paling banyak ditemukan pada pasien yaitu masing-masing sebesar 70,69% dan 87,4%.^{11,52}Normalnya jumlah leukosit pada pasien demam tifoid merupakan hasil dari perkembangan penyakit yang ringan dan kasus penyakit yang tidak terlalu parah atau tidak ada komplikasi.^{11,52} Sofia R *et al.* berasumsi normalnya jumlah leukosit pada pasien demam tifoid karena endotoksin yang ada masih berjumlah sedikit atau belum mencapai tingkat toksik yang cukup untuk menimbulkan suatu perubahan hematologi/efek.¹⁵

Penemuan pada penelitian ini berlawanan dengan teori, dimana leukopeni sering dijumpai yang mana berhubungan dengan endotoksin yang menyebabkan depresi sum-sum tulang dimana terjadinya myelopoiesis dan mengakibatkan terjadi

penurunan jumlah leukosit, tetapi dapat juga dijumpai leukositosis jika terdapat penyulit seperti perforasi.¹⁰ Leukopenia dijumpai pada 21,3% pasien pada penelitian ini, sedangkan frekuensi leukopenia yang diamati oleh Ringoringo *et al.* serta Syahniar *et al.* yaitu masing-masing sebesar 17,24% dan 16,9%.^{44,53} Leukositosis terlihat pada 17,1% pasien pada penelitian ini, namun angka tersebut sedikit lebih tinggi (18%) pada penelitian yang dilakukan oleh Nusrat *et al.*⁵⁴ Leukositosis sering terjadi pada anak-anak dalam waktu 10 hari setelah sakit dan pada mereka yang mengalami perdarahan.⁵⁵

Pada penelitian ini dijumpai mayoritas pasien dengan hasil jumlah limfosit dalam kategori normal (42,1%). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan sebagian besar pasien dengan demam tifoid anak memiliki jumlah limfosit normal.⁵⁶ Limfositosis terjadi pada 16,5% pasien di penelitian ini. Temuan limfositosis ini jauh lebih banyak pada penelitian oleh Rigoringo *et al.* (58.18%).⁴⁴ Komplikasi demam tifoid ditandai dengan adanya limfositosis relatif yang diikuti dengan neutropenia selama masa pemulihan.⁴⁴

Ndako JA *et al.* melalui penelitian mereka mendapatkan hasil bahwa terdapat penurunan konsentrasi limfosit dari rata-rata $30,64 \pm 14,42$ pada individu sehat menjadi $29,50 \pm 15,01$ pada pasien yang didiagnosis demam tifoid.⁵⁷ Limfositopenia dapat digunakan sebagai penanda diagnostik bakteremia di ruang gawat darurat serta merupakan prediktor bakteremia pada pasien demam tifoid.¹²

Kejadian leukopenia pada pasien < 5 tahun pada penelitian ini lebih sedikit daripada pasien ≥ 5 tahun, dimana hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Setiabudi D dan Madiapermana K.⁵⁸ Sedangkan kejadian leukositosis lebih banyak terjadi pada pasien < 5 tahun daripada ≥ 5 tahun. Leukositosis pada pasien demam tifoid menandakan adanya perforasi.¹⁰

Pasien dengan limfositosis pada penelitian ini lebih banyak pada kelompok usia < 5 tahun dibandingkan ≥ 5 tahun. Sel leukosit agranulosit yaitu limfosit cenderung meningkat jika terdapat infeksi berkepanjangan. Faktor lain yang dapat meningkatkan limfosit adalah ada infeksi lain yang dapat memengaruhi fungsi sumsum tulang, imunitas pasien, dan invasi bakteri atau virus. Limfosit berfungsi sebagai sistem kekebalan tubuh, yang melawan bakteri dan virus dengan membuat

antibodi.^{57,59}

Penelitian ini menemukan tidak signifikannya korelasi antara jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak, baik usia < 5 tahun maupun ≥ 5 tahun di RSUD Haji Medan yang telah dianalisis dengan uji korelasi *spearman*, dengan nilai p masing masing $0,257$ dan $0,422 > 0,05$. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Nazilah AA yang menemukan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara derajat kepositifan TUBEX TF dan jumlah leukosit pada pasien demam tifoid di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Hasil sebaliknya didapatkan pada penelitian oleh Utami MD yang melakukan penelitian pada pasien demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Medan, dimana terdapat hubungan antara jumlah leukosit dan trombosit terhadap hasil kepositifan *tubex*.^{60,61}

Melalui analisis korelasi *spearman*, pada penelitian ini juga dijumpai hasil tidak signifikannya korelasi antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada demam tifoid anak usia < 5 tahun di RSUD Haji Medan dengan nilai $p = 0,357 > 0,05$. Hasil temuan ini didukung dengan penemuan oleh Sihombing ND *et al.* yang meneliti mengenai hubungan kedua variabel pada pasien demam tifoid usia produktif dan didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara skala *tubex* positif dengan jumlah limfosit pada pasien.¹⁶ Hasil lainnya yang ditemukan pada penelitian ini yaitu melalui analisis korelasi *spearman*, terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah limfosit dengan skor *tubex* pada kategori usia pasien ≥ 5 tahun dengan nilai $p = 0,009 < 0,05$. Oleh karena itu, pada penelitian ini semakin tinggi terjadinya limfositopeni kemungkinan semakin tinggi pula skor positif *tubex*. Perbedaan hasil korelasi antara limfosit dengan skor positif *tubex* pada anak < 5 tahun dengan ≥ 5 tahun bisa saja dikarenakan mayoritas anak ≥ 5 tahun mengalami limfositopenia dibandingkan anak < 5 tahun. Limfositopenia diakibatkan oleh redistribusi dari limfosit, marginasi dalam sistem limfatik, dan dibedakan dengan peningkatan apoptosis.¹²

Demam tifoid disebabkan oleh *salmonella* yang merupakan bakteri gram negatif yang memiliki endotoksin, dimana endotoksin tersebut berperan pada patogenesis demam tifoid. Makrofag pada liver, limpa, folikel limfoma usus halus, dan kelenjar limfe mesentrika yang distimulasi oleh endotoksin *Salmonella thypi*

akan memproduksi sitokin dan zat lainnya. Zat hasil dari makrofag dapat menimbulkan nekrosis sel, ketidakstabilan sistem vaskular, demam, depresi sum-sum tulang, kelainan pada darah, dan menstimulasi sistem imun (respons imun humoral maupun seluler).^{2,10,13,21}

Endotoksin tersebut dapat menyebabkan depresi sum-sum tulang, merupakan tempat utama terjadinya myelopoiesis sehingga akibatnya terjadi penurunan nilai hematologi. Observasi klinis dan pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan darah serta pemeriksaan *rapid test tubex* dapat membantu untuk mendiagnosis dengan cepat dan akurat, sehingga dapat dilakukan tatalaksana.

Penelitian yang dilakukan oleh Nugraheni E, *et al.* mengenai parameter hematologi berdasarkan pemeriksaan Tubex TF pada pasien demam tifoid dengan *tubex* positif didapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan signifikan yang diamati pada parameter hematologi seperti hemoglobin, hematokrit, sel darah putih, trombosit, monosit, limfosit, dan neutrofil. Meskipun demikian, kelompok skala +6 memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok skala +4, dimana limfosit pada kelompok skala +6 ($21,36 \pm 7,218$) lebih rendah dibandingkan kelompok skala +4 ($25,23 \pm 8,712$).⁶²

Penelitian ini memiliki keterbatasan, walaupun sudah diusahakan dan dilaksanakan sesuai dengan prosedur. Keterbatasan dari penelitian ini ialah dimana data sekunder yang bersumber dari rekam medis tidak ditemukan secara menyeluruh, karena adanya perubahan sistem penyimpanan rekam medis dari manual beralih ke rekam medis elektronik.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat ditarik dari hasil penelitian yang telah dilakukan yaitu:

1. Mayoritas kasus demam tifoid pada anak di RSUD Haji Medan terjadi pada pasien ≥ 5 tahun (80,5%) dan berjenis kelamin laki-laki (53%).
2. Pasien demam tifoid anak yang dirawat di RSUD Haji Medan, sebagian besar memiliki lama rawatan >7 hari (92,7%).
3. Kebanyakan anak yang positif demam tifoid dengan *tubex* memiliki skala positif dengan rentang 6—10 atau positif (65,9%) yang dapat menjadikan bukti kuat pasien menderita demam tifoid.
4. Berdasarkan jumlah leukosit, pasien demam tifoid anak paling banyak memiliki jumlah leukosit normal (61,6%).
5. Proporsi yang paling banyak pada jumlah limfosit pasien demam tifoid anak yaitu dengan kategori normal (42,1%).
6. Mayoritas proporsi leukopeni terjadi pada kelompok usia ≥ 5 tahun (22,6%), sedangkan leukositosis banyak terjadi pada kelompok < 5 tahun.
7. Limfositopeni lebih banyak terjadi pada kelompok ≥ 5 tahun (46,6%), sedangkan limfositosis banyak terjadi pada kelompok < 5 tahun.
8. Normalnya jumlah leukosit dan limfosit banyak terjadi pada kelompok ≥ 5 tahun.
9. Berdasarkan analisis korelasi antara jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada pasien tifoid anak di RSUD Haji Medan yaitu didapatkan tidak signifikannya korelasi antara jumlah leukosit dan limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak < 5 tahun.
10. Pada penelitian ini juga didapatkan tidak signifikannya korelasi antara jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak usia ≥ 5 tahun.
11. Pada analisis korelasi limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak usia ≥ 5 tahun didapatkan korelasi yang signifikan antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien ≥ 5 tahun

5.2. Saran

Saran oleh peneliti berdasarkan hasil dan simpulan adalah sebagai berikut

1. Penelitian selanjutnya diharapkan melibatkan parameter hematologi lainnya yang merupakan gambaran khas, gejala klinis, serta komplikasi pada pasien demam tifoid
2. Penelitian selanjutnya diharapkan untuk melibatkan faktor lainnya yang dapat menjadi faktor risiko pada demam tifoid, seperti tingkat pendidikan dan status gizi

DAFTAR PUSTAKA

1. Trawinski H, Wendt S, Lippmann N, Heinitz S, von Braun A, Lübbert C. Typhus abdominalis und Paratyphus. *Z Gastroenterol*. 2020;58(02):160-170. doi:10.1055/a-1063-1945
2. Bhandari J, Thada PK, Devos EL. Typhoid Fever. 2022;(November). Accessed July 21, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557513/>
3. Manesh A, Meltzer E, Jin C, et al. Typhoid and paratyphoid fever: a clinical seminar. *J Travel Med*. 2021;28(3). doi:10.1093/jtm/taab012
4. Typhoid. Accessed July 29, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>
5. Rothe C. A 16-Year-Old Girl from Malawi With Fever and Abdominal Pain. *Clinical Cases in Tropical Medicine*. Published online January 1, 2022:32-33. doi:10.1016/B978-0-7020-7879-8.00013-1
6. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. *Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 365/ MENKES /SK/V/2006 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid*. Published online 2006.
7. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar*.; 2007.
8. Gunawan A, Rahman IA, Nurapandi A, Chandra Maulana N, Muhammadiyah S. *Hubungan Personal Hygiene Dengan Kejadian Demam Typhoid Pada Remaja Di Wilayah Kerja Puskesmas Imbanagara Kabupaten Ciamis*.; 2022.
9. *Laporan Kinerja Instansi Pemerintah (LKIP) Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara Tahun 2020*.; 2020.
10. Sri Rezeki S H, Ismoedijanto M, MM DEAH H, Anggraini A. *Buku Ajar Infeksi & Penyakit Tropis*. 4th ed. Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018.
11. Prayudha R, Palancoi NA, Jalaluddin S. Profile Of Leukocyte Count In Children With Typhoid Fever At The Dr. Tadjuddin Chalid Hospital, Makassar. *Journal of Health Sciences*. 2021;14(02):160-165.
12. Kashif Raza S, Javaid H, Bajwa H, Saleem K, Hashim M. Evaluation of haematological variables in patients with typhoid in Pakistan. *Pakistan Journal of Health Sciences*. Published online November 30, 2022:73-77. doi:10.54393/pjhs.v3i06.104
13. Feasey NA, Gordon MA. Salmonella Infections. In: *Manson's Tropical Diseases: Twenty-Third Edition*. Elsevier Ltd; 2013:337-348. doi:10.1016/B978-0-7020-5101-2.00026-1
14. Basnyat B, Qamar FN, Rupali P, Ahmed T, Parry CM. Enteric fever. *BMJ*. Published online February 26, 2021:n437. doi:10.1136/bmj.n437
15. Sofia R, Sahputri J, Venanda N. Korelasi Tubex TF dengan Angka Leukosit pada Penderita Demam Tifoid di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara. *Jurnal Medika Malahayati*. 2023;7(2):607-613.
16. Sihombing ND, Syntia E, Linkoln C, Samin HM, Budi A. Korelasi Skala Positif Tubex dengan Jumlah Limfosit pada Pasien Penderita Demam Tifoid Usia Produktif di RS. Royal Prima Medan. *Jurnal Pendidikan dan Konseling (JPDK)*. 2022;4(6):6353-6362.

17. Levine MM. Typhoid Fever Vaccines. In: *Plotkin's Vaccines*. Elsevier; 2018:1114-1144.e10. doi:10.1016/B978-0-323-35761-6.00061-4
18. Hancuh M, Walldorf J, Minta AA, et al. Typhoid Fever Surveillance, Incidence Estimates, and Progress Toward Typhoid Conjugate Vaccine Introduction-Worldwide, 2018-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(7):171-176. doi:10.1016/S2214-109X(22)00119-X
19. WHO. C Department of Nutrition for Health and Development.
20. Xie L, Ming L, Ding M, Deng L, Liu M, Cong Y. Paratyphoid Fever A: Infection and Prevention. *Front Microbiol*. 2022;13. doi:10.3389/fmicb.2022.945235
21. Jaroni D. Salmonella: Salmonella typhi. In: *Encyclopedia of Food Microbiology: Second Edition*. Elsevier Inc.; 2014:349-352. doi:10.1016/B978-0-12-384730-0.00296-2
22. Hoffman SA, Luby SP. Bacteria: Salmonella Typhi and Salmonella Paratyphi. In: *Reference Module in Food Science*. Elsevier; 2023. doi:10.1016/B978-0-12-822521-9.00031-9
23. Rosdiana, Handayani Idrus H, Irsandy Syahrudin F, Kartini Eka Yanti A, Fathiyyah Arifin A. Risk Factors Typhoid Fever Incidence at Lau Health Center, Kecamatan Lau, Maros 2021. *Green Medical Journal*. 2023;5(1):25-39.
24. Syapiila MP. Factors associated with the 2012 typhoid fever outbreak in Mufulira district, Zambia: a case control study. Published online 2018.
25. Verliani H, Hilmi IL, Salman S. Faktor Risiko Kejadian Demam Tifoid di Indonesia 2018--2022: Literature Review. *JUKEJ: Jurnal Kesehatan Jompa*. 2022;1(2):144-154.
26. Rahmawati RR. Faktor Risiko yang Memengaruhi Kejadian Demam Tifoid di Wilayah Kerja Puskesmas Binakal Kabupaten Bondowoso. *Medical Technology and Public Health Journal*. 2020;4(2).
27. Saporito L, Colomba C, Titone L. Typhoid Fever. In: *International Encyclopedia of Public Health*. Elsevier; 2017:277-283. doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00475-6
28. Murzalina C. Pemeriksaan laboratorium untuk penunjang diagnostik demam tifoid. *Jurnal Kesehatan Cehadum*. 2019;1(3):61-68.
29. Ajibola O, Mshelia M, Gulumbe B, Eze A. Typhoid Fever Diagnosis in Endemic Countries: A Clog in the Wheel of Progress? *Medicina (B Aires)*. 2018;54(2):23. doi:10.3390/medicina54020023
30. Bundalian R, Valenzuela M, Tiongco RE. Achieving accurate laboratory diagnosis of typhoid fever: a review and meta-analysis of TUBEX® TF clinical performance. *Pathog Glob Health*. 2019;113(7):297-308. doi:10.1080/20477724.2019.1695081
31. Khanna A, Khanna M, Gill KS. Comparative Evaluation of Tubex TF (Inhibition Magnetic Binding Immunoassay) for Typhoid Fever in Endemic Area. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(11):DC14-7. doi:10.7860/JCDR/2015/15459.6810

32. Al Reesi M, Stephens G, McMullan B. Severe thrombocytopenia in a child with typhoid fever: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):333. doi:10.1186/s13256-016-1138-6
33. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364/MENKES/SK/V/2006*. Published online 2006.
34. Surveillance System Overview: National Typhoid and Paratyphoid Fever Surveillance (NTPFS). Published online 2011. Accessed July 21, 2023. <http://www.cdc.gov/outbreaknet/nors/>
35. Tigner A, Ibrahim SA, Murray I V. Histology, White Blood Cell. *StatPearls*. Published online November 14, 2022. Accessed July 21, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563148/>
36. Hayati Z, Maulina N, KA RMAP. *Dasar-Dasar Immunologi Dan Infeksi*. 1st ed. (Alia D, ed.). Syiah Kuala University Press; 2021.
37. Darwin E. *Imunologi Dan Infeksi*. 2nd ed. ANDALAS UNIVERSITY PRESS; 2018.
38. Antari AL. *Imunologi Dasar*. 1st ed. Deepublish; 2017.
39. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):235. doi:10.1038/s41392-023-01471-y
40. Actor JK. *Introductory Immunology: Basic Concepts for Interdisciplinary Applications*. 1st ed. Academic Press, Inc.; 2014.
41. Ndako JA, Dojumo VT, Akinwumi JA, Fajobi VO, Owolabi AO, Olatinsu O. Changes in some haematological parameters in typhoid fever patients attending Landmark University Medical Center, Omuaran-Nigeria. *Heliyon*. 2020;6(5):e04002. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04002
42. Rosche KL, Aljasham AT, Kipfer JN, Piatkowski BT, Konjufca V. Infection with *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Leads to Increased Proportions of F4/80+ Red Pulp Macrophages and Decreased Proportions of B and T Lymphocytes in the Spleen. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130092. doi:10.1371/journal.pone.0130092
43. Joshi D, Gupta V, Bhat D, Gupta M, Dhooria GS. Profile of Enteric Fever in Children Admitted to a Tertiary Care Center in North India. *Journal of Gastrointestinal Infections*. 2023;13(02):074-078. doi:10.1055/s-0043-1774409
44. Ringoringo HP, Wahyuni II, Panghiyangani R, Hartoyo E, Lao R. Hematological profile of children under five years with typhoid fever at Idaman Banjarbaru Hospital, Indonesia. *Bali Medical Journal*. 2022;11(2):775-778. doi:10.15562/bmj.v11i2.2669
45. Lestari R, Arguni E. Profil Klinis Anak dengan Demam Tifoid di Rumah Sakit Umum Pusat Dr Sardjito Yogyakarta. *Sari Pediatri*. 2017;19:139-144.
46. Parry CM, Basnyat B. Typhoid and paratyphoid fevers. In: Conlon CP, ed. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford University Press Oxford; 2020:C8.6.9-C8.6.9.P47. doi:10.1093/med/9780198746690.003.0113
47. Akwa TE. Prevalence and Associated Risk Factors of Typhoid Fever in Children Attending “Deo Gratias” Hospital in Douala, Littoral Region of

- Cameroon. *SSRN Electronic Journal*. Published online 2020. doi:10.2139/ssrn.3631388
48. Mauliza, Fitriany J. Typhoid Fever Profiles at Cut Meutia Hospital, North Aceh, Indonesia, in 2016-2017. In: ; 2018:395-400. doi:10.1108/978-1-78756-793-1-00031
 49. Khairunnisa S, Hidayat E, Herardi R. Hubungan Jumlah Leukosit dan Persentase Limfosit terhadap Tingkat Demam pada Pasien Anak dengan Demam Tifoid di RSUD Budhi Asih Tahun 2018--Oktober 2019. *Seminar Nasional Riset Kedokteran*. 2020;1(1).
 50. Sidabutar S, Satari HI. Pilihan Terapi Empiris Demam Tifoid pada Anak: Kloramfenikol atau Seftriakson? *Sari Pediatri*. 2016;11:434-439.
 51. Dwisari P, Arguni E, Laksanawati IS. *Hubungan Faktor Epidemiologi Dan Klinis Terhadap Lama Waktu Rawat Inap Pasien Demam Tifoid*. Doctoral dissertation. Universitas Gadjah Mada; 2023.
 52. Abiduzzaman M, Afroze S, Ghosh UK, Rahat F, Sultana A, Choudhury AM. Hematological and Biochemical Parameters of Children with Typhoid fever in Complicated versus Uncomplicated Cases Admitted in Dr. MR Khan Shishu Hospital. 2021;2.
 53. Syahniar R, Fikri K, Arum dini M, Rayhana R. PROFIL HEMATOLOGI PASIEN ANAK DENGAN TIFOID SERTA KORELASINYA TERHADAP LAMA RAWAT INAP. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*. 2020;15(1):98. doi:10.32382/medkes.v15i1.1210
 54. Nusrat N, Islam MR, Paul N, et al. Clinical and Laboratory Features of Enteric Fever in Children and Antibiotic Sensitivity Pattern in a Tertiary Care Hospital of a Low- and Middle-Income Country. *Cureus*. 2022;14(10):e30784. doi:10.7759/cureus.30784
 55. Lai CB, Coomes E, Whalen-Browne M, Kraeker C. A 21-Year-Old Returned Traveller with Typhoid Fever Complicated By a Multifactorial Anemia and Splenic Infarction. *Canadian Journal of General Internal Medicine*. 2017;12(2). doi:10.22374/cjgim.v12i2.248
 56. Shofaroh NH, Ardiansyah S. Comparison Of The Number Of Leukocytes, Lymphocytes, Monocytes and Neutrophils In Patients with Infectious and Non-Infectious Febriles. *Academia Open*. 2023;9(2). doi:10.21070/acopen.9.2024.7486
 57. Ndako JA, Olisa JA, Ifeanyichukwu IC, Ojo SKS, Okolie CE. Evaluation of diagnostic assay of patients with enteric fever by the box-plot distribution method. *New Microbes New Infect*. 2020;38:100795. doi:10.1016/j.nmni.2020.100795
 58. Setiabudi D, Madiapermana K. Demam Tifoid pada Anak Usia di bawah 5 Tahun di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Hasan Sadikin, Bandung. *Sari Pediatri*. 2016;7.
 59. Shofaroh NH, Ardiansyah S. Comparison Of The Number Of Leukocytes, Lymphocytes, Monocytes and Neutrophils In Patients with Infectious and Non-Infectious Febriles. *Academia Open*. 2023;9(2). doi:10.21070/acopen.9.2024.7486

60. Nazilah AA, Suryanto S. Hubungan Derajat Kepositifan TUBEX TF dengan Angka Leukosit pada Pasien Demam Tifoid. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2013;13:173-180.
61. Utami MD, Irma FA. Hubungan Jumlah Leukosit Total dan Jumlah Trombosit terhadap Hasil Kepositifan Tubex-TF pada Pasien Demam Tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan Tahun 2018—2021 . *Jurnal Ilmiah Simantek*. 2023;7:336-342.
62. Nugraheni E, Syahrurachman A, Dewi B, Nainggolan L, Arodes ES, Mulyadi M. Hematology Parameter Based on Tubex TF® Color Scale Result in Typhoid Fever Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(A):1028-1032. doi:10.3889/oamjms.2022.9690

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Ethical Clearance*



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 1061/KEPK/FKUMSU/2023**

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Galuh Hutami Kunchayono
Principal in investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DAN LIMFOSIT DENGAN SKOR POSITIF TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID ANAK "
"CORRELATION OF LEUKOCYTE AND LYMPHOCYTE NUMBERS WITH TUBEX POSITIVE SCORES IN CHILDHOOD TYPHOID FEVER PATIENTS"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 22 September 2023 sampai dengan tanggal 22 September 2024
The declaration of ethics applies during the periode September 22, 2023 until September 22, 2024

Medan, 22 September 2023
Ketua

Dr. dr. Nur Hafid, MKT

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian dari Fakultas



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya
Bila mengawat surat ini agar diabaikan
karena dan langgahnya

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN PIMPINAN PUSAT MUHAMMADIYAH
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

UMSU Terakreditasi Unggul Berdasarkan Keputusan Badan Akreditasi Nasional Perguruan Tinggi No. 1913/SK/BAN-PT/Ak.KP/PT/XI/2022
Jl. Gedung Arca No. 53 Medan, 20217 Telp. (061) - 7350163, 7333162, Fax. (061) - 7363488

<https://fk.umsu.ac.id> fk@umsu.ac.id [umsumedan](#) [umsumedan](#) [umsumedan](#) [umsumedan](#)

Nomor : 1654 /II.3.AU/UMSU-08/F/2023
Lamp. : -
Hal : **Mohon Izin Penelitian**

Medan, 13 Jumadil Awal 1445 H
27 November 2023 M

Kepada : Yth. **Direktur RSU.Haji Medan**

di
Tempat

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan hormat, dalam rangka penyusunan Skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU) Medan, maka kami mohon bantuan Bapak/Ibu untuk memberikan informasi, data dan fasilitas seperlunya kepada mahasiswa kami yang akan mengadakan penelitian sebagai berikut:

N a m a : Galuh Hutami Kuncahyo
NPM : 2008260123
Semester : VII (tujuh)
Fakultas : Kedokteran
Jurusan : Pendidikan Dokter
Judul : Korelasi Jumlah Leukosit Dan Limfosit Dengan Skor Positif Tubex Pada Pasien Demam Tifoid Anak

Demikianlah hal ini kami sampaikan, atas kerjasama yang baik kami ucapkan terima kasih. Semoga amal kebaikan kita diridhai oleh Allah SWT. Amin.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb



dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)
NIDN : 0106098201

Tembusan :

1. Wakil Rektor I UMSU
2. Ketua Skripsi FK UMSU
3. Peringgal



Lampiran 3. Surat Izin Penelitian dari RSU Haji Medan



PEMERINTAH PROVINSI SUMATERA UTARA
UPTD KHUSUS RSU. HAJI MEDAN

Jalan Rumah Sakit H. Nomor 47, Deli Serdang Kode Pos 20371
Telepon (061) 6619520
Pos-el rsuhajimedan@gmail.com. Lamat rsuhajimedan.sumutprov.go.id

Medan, 27/11/2023

Nomor : /PSDM/ /2023
Sifat : Biasa
Hal : Izin Penelitian

Yth. FAKULTAS
KEDOKTERAN
UNIVERSITAS
MUHAMMADIYAH
SUMATERA UTARA

di

Medan

Sehubungan dengan surat dari FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA perihal Izin Penelitian yang akan dilaksanakan di UPTDK RSU Haji Medan Provinsi Sumatera Utara, dengan ini kami sampaikan bahwa pada prinsipnya kami dapat memberikan izin kepada

Nama : GALUH HUTAMI KUNCAHYONO
NIM : 2008260123
Jurusan : PENDIDIKAN DOKTER

Untuk melaksanakan penelitian tentang Korelasi Jumlah Leukosit Dan Limfosit Dengan Skor Positif Tubex Pada Pasien Demam Tifoid Anak, pada tanggal 05/12/2023. Kegiatan tersebut dapat dilaksanakan dengan ketentuan sebagai berikut :

1. Tidak mengganggu pelayanan di UPTDK RSU Haji Medan Provinsi Sumatera Utara
2. Mematuhi ketentuan / prosedur yang telah ditentukan oleh UPTDK RSU Haji Medan Prov.SU
3. Menyerahkan laporan penelitian kepada UTPDK RSU Haji Medan Prov.SU melalui Bagian Pengembangan SDM cq. Sub Bag Lit Bang
4. Untuk memperoleh keterangan lebih lanjut dapat menghubungi Bagian Pengembangan SDM cq Sub Bag Lit Bang UPTDK. RSU Haji Medan Provinsi Sumatera Utara.

Atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terimakasih.

KASUBBAG PENELITIAN DAN
PENGEMBANGAN

SAPTADE DWI PUTRA SITEPU, S.Kom

PENATA

NIP. 19840913 200901 1 002

Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian



PEMERINTAH PROVINSI SUMATERA UTARA
UPTD KHUSUS RSU. HAJI MEDAN

Jalan Rumah Sakit H. Nomor 47, Deli Serdang, Kode Pos 20371
 Telepon (061) 6619520
 Pos-el rsuhajimedan@gmail.com, Laman rsuhajimedan.sumutprov.go.id

Nomor : 96/SR/DIKLIT/RSUHM/XII/2023
 Lamp : --
 Hal. : **Selesai Penelitian**

Medan, 21 Desember 2023

Kepada Yth :
 DEKAN FK. UMSU MEDAN

di,-
 Tempat.

Assalamu'alaikum wr.wb

Dengan hormat, Pengembangan Sumber Daya Manusia UPTD. Khusus Rumah Umum Sakit Haji Medan dengan ini menyatakan bahwa :

NAMA : GALUH HUTAMI KUNCAHYONO
 NIM : 2008260123
 JUDUL : KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DAN LIMFOSIT DENGAN SKOR POSITIF TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID ANAK

Adalah benar telah selesai melaksanakan Penelitian di UPTD. Khusus Rumah Sakit Umum Haji Medan.

Demikian disampaikan, atas perhatian dan kerjasama yang baik diucapkan terima kasih

BAGIAN PSDM
 UPTD KHUSUS RSU. HAJI MEDAN

drg. AFRIDHA ARWI
 PEMBINA
 NIP. 19770403 200604 2 012

Lampiran 5. Dokumentasi



Lampiran 6. Data Penelitian

No	Inisial	Jenis Kelamin	Umur	Leukosit	Limfosit	Tubex	Lama Rawatan
1	TH	L	12 th	7.10	2.47	4	5
2	AM	L	6 th	4.80	2.69	10	4
3	NR	P	13 th	3.80	1.45	10	4
4	SN	P	9 th	12.40	5.18	10	5
5	DA	L	1 th	16.70	6.99	4	3
6	M	P	9 bln	18.60	3.70	6	4
7	DA	L	5 th	5.90	0.53	6	3
8	AP	P	4 th	10.80	3.46	6	5
9	MA	L	7 th	5.60	1.24	6	5
10	F	L	17 th	3.40	0.41	8	7
11	MR	L	16 th	4.10	0.30	6	6
12	FA	P	11 th	3.20	1.11	6	5
13	MR	L	12 th	4.20	2.24	6	6
14	SR	L	2 th	6.00	2.55	4	2
15	KA	L	3 th	4.80	1.03	4	4
16	AD	P	6 th	13.70	4.39	8	4
17	MK	L	5 th	6.30	3.84	4	3
18	GM	L	15 th	5.00	2.13	6	3
19	YK	L	17 th	7.60	0.62	4	3
20	FA	L	17 th	4.80	0.97	10	5
21	MA	L	14 th	2.20	0.89	6	4
22	FE	L	3 th	5.70	1.67	4	11
23	AS	P	5 th	7.00	1.70	10	5
24	NA	P	14 th	4.70	1.62	4	2
25	AR	P	11 th	5.80	2.08	6	4
26	KAZ	P	15 th	3.80	1.53	10	3
27	TK	P	10 th	3.80	1.55	10	3
28	AR	L	15 th	7.70	0.95	10	5
29	AS	P	15 th	6.50	2.38	10	2
30	MA F	L	16 th	7.80	1.32	4	4
31	NA	P	2 th	28.70	2.14	4	4
32	RA	L	3 th	3.50	2.53	6	3
33	FN	L	10 th	7.30	1.25	6	3
34	MI	L	15 th	8.50	3.44	10	3

No	Inisial	Jenis Kelamin	Umur	Leukosit	Limfosit	Tubex	Lama Rawatan
35	A R	P	4 th	16.90	11.21	6	7
36	M A H	L	15 th	9.40	5.38	10	5
37	A P	L	8 th	4.20	1.27	6	4
38	J A	P	5 th	6.20	2.29	6	4
39	W A P	P	15 th	13.80	1.68	6	3
40	M A Z	L	8 th	8.60	0.48	6	4
41	A N R	P	2 th	5.90	2.91	4	3
42	R P	P	8 th	21.40	1.99	6	4
43	A F	P	13 th	2.50	1.36	4	3
44	F N	L	2 th	5.70	2.25	4	3
45	K B	P	3 th	16.70	6.52	6	2
46	A P	L	4 th	12.30	5.59	4	4
47	D K	P	8 th	3.20	1.40	4	4
48	A S	P	12 th	2.60	1.45	4	4
49	C K	P	7 th	6.20	2.90	6	4
50	N A	P	9 th	16.40	7.81	10	4
51	I H	L	16 th	7.90	1.66	8	4
52	M F	L	13 th	8.60	2.36	4	3
53	A W	P	9 th	6.60	1.72	10	6
54	M A	L	8 th	1.40	0.73	10	4
55	A R	P	14 th	9.20	4.73	4	4
56	M P	P	14 th	7.20	2.36	6	4
57	M S	L	12 th	2.40	0.71	4	6
58	Z H	P	1 th	13.60	0.81	4	3
59	N Z	P	6 th	8.00	1.85	10	7
60	T S	L	8 th	5.10	1.55	6	4
61	P A S	P	10 th	4.30	1.14	10	5
62	E N	P	5 th	7.10	2.57	6	5
63	R S F	P	15 th	3.60	1.53	6	2
64	N R	L	8 th	6.30	2.24	10	3
65	I S	P	13 th	7.50	0.99	8	4
66	A N R	L	10 th	11.80	1.02	4	3
67	D A S	L	17 th	3.00	0.76	4	7
68	L S N	L	8 th	3.70	0.90	4	4
69	A Z	P	9 th	14.40	3.82	6	4

No	Inisial	Jenis Kelamin	Umur	Leukosit	Limfosit	Tubex	Lama Rawatan
70	W A P	L	14 th	6.70	1.80	8	4
71	F A H	L	11 th	6.10	2.09	10	4
72	A I	P	4 th	2.70	1.26	4	9
73	K B	L	9 th	5.90	0.74	6	4
74	H Q	L	6 th	4.70	0.64	8	3
75	T R	P	8 th	5.50	2.05	6	6
76	M A	P	6 th	10.00	1.47	10	4
77	T F	P	17 th	13.20	0.77	4	4
78	D A S	P	13 th	8.80	0.72	6	4
79	S A	P	4 th	7.40	1.08	6	5
80	M E	L	5 th	17.90	2.09	6	4
81	A M	P	11 th	5.30	1.29	4	5
82	S H	L	6 th	17.10	2.87	6	3
83	I S	L	11 th	20.60	2.74	4	6
84	A A	L	13 th	8.10	1.34	10	5
85	R P	L	13 th	9.80	4.83	10	3
86	A R	L	14 th	3.90	0.88	6	4
87	T C	P	16 th	2.20	0.78	10	3
88	S H	P	9 th	6.90	2.63	6	4
89	D M	L	6 th	5.00	1.37	10	5
90	M R	L	12 th	17.70	0.98	10	6
91	A S	L	3 th	7.70	4.10	10	4
92	R C	L	10 th	7.60	3.52	6	4
93	D S R	P	13 th	9.30	0.82	4	4
94	A M	P	13 th	9.00	1.07	4	5
95	K N	P	8 th	17.60	2.41	8	4
96	M A	P	5 th	8.00	4.76	6	4
97	S H H	L	10 th	7.50	1.69	4	5
98	N A	L	11 th	2.70	1.11	10	4
99	K J	L	16 th	11.50	1.69	10	7
100	D H	P	16 th	9.00	2.84	10	2
101	M Z	P	1 th	4.90	1.22	6	3
102	K A	P	2 th	11.00	5.56	6	3
103	L K	P	4 th	6.40	1.69	4	1
104	A K	L	16 th	3.90	0.79	6	3
105	A A	P	12 th	10.00	3.84	6	5

No	Inisial	Jenis Kelamin	Umur	Leukosit	Limfosit	Tubex	Lama Rawatan
106	H S	L	10 th	12.80	1.46	4	3
107	S H	L	14 th	1.80	0.55	4	2
108	S A	L	2 th	9.20	3.42	4	7
109	M F	L	15 th	3.70	1.57	6	4
110	Z A	P	9 th	3.60	2.16	4	8
111	A M	L	4 th	3.00	0.99	6	6
112	H F	L	11 th	11.00	1.10	4	3
113	S M	P	11 th	9.20	4.58	10	4
114	A F	L	6 th	6.10	2.34	10	4
115	D F	L	7 th	2.70	0.99	4	4
116	S S	L	4 th	6.40	2.04	4	3
117	Q U	P	1 th	10.90	3.04	6	3
118	A S	L	5 th	12.20	0.90	6	5
119	E H	L	11 th	8.40	0.39	4	4
120	E K	P	12 th	21.50	0.79	4	4
121	M A A	L	13 th	5.80	2.09	4	2
122	W A P	L	10 th	8.60	2.32	4	2
123	M S	L	5 th	9.40	2.67	4	3
124	A P A	L	9 th	4.70	1.18	4	5
125	C D	P	17 th	2.40	1.12	6	4
126	D T	L	10 th	4.30	1.29	6	4
127	A A	P	12 th	6.90	2.04	4	4
128	G A	P	15 th	10.10	2.46	10	4
129	Q A	P	5 th	2.70	0.49	4	4
130	N A	P	12 th	7.80	1.46	4	3
131	H S	L	17 th	8.10	1.10	4	4
132	D F	L	13 th	6.60	0.56	6	5
133	A P	P	9 th	11.80	2.79	6	3
134	F A	L	5 th	6.50	1.01	6	4
135	N N	P	7 th	6.20	2.38	4	3
136	A S	P	2 th	13.70	3.18	4	3
137	C R	P	15 th	6.90	2.04	6	2
138	A N	P	5 th	8.30	1.59	8	3
139	A H	L	12 th	6.10	2.53	10	6
140	A E	P	4 th	13.30	4.93	10	4

No	Inisial	Jenis Kelamin	Umur	Leukosit	Limfosit	Tubex	Lama Rawatan
141	A Q	L	2 th	6.10	2.99	4	6
142	J	L	11 th	5.70	2.36	10	11
143	S R	P	15 th	5.60	1.66	6	3
144	F A	P	16 th	5.20	1.80	6	3
145	R A	L	2 th	15.60	9.58	4	4
146	A D	P	8 th	13.40	1.12	6	6
147	G P	P	17 th	9.10	0.64	6	5
148	F K	L	7 th	3.80	1.62	6	4
149	F R	L	6 th	10.70	2.44	6	5
150	A P	L	4 th	6.10	2.53	6	5
151	P K	P	10 th	3.40	1.42	4	3
152	A A	L	8 th	1.90	0.50	6	4
153	H S	L	6 th	8.90	3.85	10	7
154	I I B	L	2 th	3.80	2.42	6	9
155	Z A	P	10 th	3.30	1.29	10	4
156	F S	P	17 th	6.40	1.39	10	5
157	G M	L	15 th	3.80	2.09	10	3
158	R A	L	13 th	4.00	1.23	6	5
159	A H	L	10 th	5.90	1.49	4	5
160	R A	L	16 th	8.80	2.06	4	2
161	N A	P	15 th	7.60	2.79	6	3
162	K B	P	4 th	12.20	3.49	4	4
163	M F	L	17 th	3.30	1.55	10	4
164	A A	P	5 th	10.90	2.21	6	5

Lampiran 7. Hasil Uji Statistik

kategori usia					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	< 5 Tahun	32	19.5	19.5	19.5
	>= 5 Tahun	132	80.5	80.5	100.0
	Total	164	100.0	100.0	

Jenis Kelamin					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	87	53.0	53.0	53.0
	Perempuan	77	47.0	47.0	100.0
	Total	164	100.0	100.0	

Lama Rawatan					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	< 7 Hari	152	92.7	92.7	92.7
	>= 7 Hari	12	7.3	7.3	100.0
	Total	164	100.0	100.0	

keterangan leukosit					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	leukopeni	35	21.3	21.3	21.3
	leukositosis	28	17.1	17.1	38.4
	normal	101	61.6	61.6	100.0
	Total	164	100.0	100.0	

ket limfosit					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Limfositosis	27	16.5	16.5	16.5

	Normal	69	42.1	42.1	58.5
	Limfositopeni	68	41.5	41.5	100.0
	Total	164	100.0	100.0	

ket_tubex_2 kategori					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Skor 4	56	34.1	34.1	34.1
	Skor >=6	108	65.9	65.9	100.0
	Total	164	100.0	100.0	

Korelasi leukosit dan limfosit dengan skor tubex (< 5 tahun)

Correlations					
			ket_leukosit	ket_limfosit	ket_tubex_2_kategori
Spearman's rho	ket_leukosit	Correlation Coefficient	1.000	.629**	-.206
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.257
		N	32	32	32
	ket_limfosit	Correlation Coefficient	.629**	1.000	.168
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.357
		N	32	32	32
	ket_tubex_2_kategori	Correlation Coefficient	-.206	.168	1.000
		Sig. (2-tailed)	.257	.357	.
		N	32	32	32

Korelasi leukosit dan limfosit dengan skor tubex (≥ 5 tahun)

Correlations					
			ket_leu kosit	ket_lim fosit	ket_tubex_2_k ategori
Spearman's rho	ket_leukosit	Correlation Coefficient	1.000	.277**	.070
		Sig. (2- tailed)	.	.001	.422
		N	132	132	132
	ket_limfosit	Correlation Coefficient	.277**	1.000	.226**
		Sig. (2- tailed)	.001	.	.009
		N	132	132	132
	ket_tubex_2_k ategori	Correlation Coefficient	.070	.226**	1.000
		Sig. (2- tailed)	.422	.009	.
		N	132	132	132

leukosit * usia Crosstabulation					
			usia		Total
			< 5	>=5	
leukosit	leukopeni	Count	5	30	35
		% within usia	16.1%	22.6%	21.3%
	normal	Count	16	85	101
		% within usia	51.6%	63.9%	61.6%
	leukositosis	Count	10	18	28
		% within usia	32.3%	13.5%	17.1%
Total		Count	31	133	164
		% within usia	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	6.266 ^a	2	.044
Likelihood Ratio	5.529	2	.063
Linear-by-Linear Association	4.134	1	.042
N of Valid Cases	164		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.29.

limfosit * usia Crosstabulation					
			usia		Total
			< 5	>=5	
limfosit	limfositopeni	Count	6	62	68
		% within usia	19.4%	46.6%	41.5%
	normal	Count	12	57	69
		% within usia	38.7%	42.9%	42.1%
	limfositosis	Count	13	14	27
		% within usia	41.9%	10.5%	16.5%
Total		Count	31	133	164
		% within usia	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	19.674 ^a	2	.000
Likelihood Ratio	17.275	2	.000
Linear-by-Linear Association	16.644	1	.000
N of Valid Cases	164		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.10.

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Jumlah Leukosit	.123	164	.000	.891	164	.000
Jumlah Limfosit	.162	164	.000	.784	164	.000
Anak dengan Tubex Positif	.277	164	.000	.790	164	.000
a. Lilliefors Significance Correction						

Lampiran 9. Artikel

KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DAN LIMFOSIT DENGAN SKOR POSITIF TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID ANAK

Galuh Hutami Kuncahyono¹, Eka Airlangga²

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara¹
Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas

Muhammadiyah Sumatera Utara²

galuhhutamik@gmail.com¹, ekaairlangga@umsu.ac.id²

ABSTRAK

Pendahuluan: Demam tifoid atau demam enterik adalah penyakit infeksi sistemik disebabkan oleh *Salmonella Typhi* dan *Salmonella paratyphi* dan merupakan penyebab dari morbiditas dan mortalitas infeksius pada negara berkembang. Banyak pasien demam tifoid berusia ≤ 19 tahun. *Endotoxin* bakteri dapat mengubah parameter hematologi seperti leukosit dan limfosit. Pemeriksaan hematologi dan serologis *tubex* membantu diagnosis secara cepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi jumlah leukosit dan limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak. **Metode:** Penelitian analitik observasional dengan rancangan cross-sectional dan pendekatan retrospektif. Data diperoleh dari rekam medis pasien demam tifoid anak di RSUD Haji Medan. **Hasil:** Mayoritas pasien demam tifoid anak berada pada usia ≥ 5 tahun 80,5%, berjenis kelamin laki-laki 53%, dengan lama rawat <7 hari 92,7%, dan skor *tubex* positif ($\geq +6$) 65,9%. Usia <5 tahun mayoritas dengan jumlah leukosit normal 51,6% dan limfositosis 41,9%. Pada usia ≥ 5 tahun mayoritas dengan jumlah leukosit normal 63,9% dan limfositopeni 46,6%. Hasil analisis bivariat didapatkan tidak signifikannya korelasi jumlah leukosit dan limfosit dengan skor positif *tubex* pada anak < 5 tahun ($p=0,257$) serta ≥ 5 tahun ($p=0,422$), dan korelasi signifikan antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada usia ≥ 5 tahun ($p=0,009$). **Kesimpulan:** Tidak terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien <5 tahun serta ≥ 5 tahun, tidak terdapat korelasi antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien 5 tahun, dan terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien ≥ 5 tahun.

Kata kunci: demam tifoid, demam enterik, jumlah leukosit, jumlah limfosit, *tubex*

ABSTRACT

Introduction: Typhoid fever or enteric fever is a systemic infectious disease caused by *Salmonella Typhi* and *Salmonella paratyphi*, this causes of infectious morbidity and mortality in developing countries. Many typhoid fever patients are aged ≤ 19 years. Bacterial endotoxins can alter hematological parameters such as leukocytes and lymphocytes. Tubex and hematological examination helps rapid diagnosis. This study aims to determine the correlation between the number of leukocytes and lymphocytes with the tubex positive score in pediatric typhoid fever patients.

Method: Observational analytical study with a cross-sectional design and retrospective approach. Data was obtained from medical records of pediatric typhoid fever patients at Haji Medan Hospital. **Results:** The majority of pediatric typhoid fever patients were aged ≥ 5 years 80.5%, male 53%, with a length of stay < 7 days 92.7%, and a positive tubex score ($\geq +6$) 65.9%. The majority were aged < 5 years with a normal leukocyte count of 51.6% and lymphocytosis of 41.9%. At age ≥ 5 years the majority had normal leukocyte counts of 63.9% and lymphocytopenia 46.6%. The results of bivariate analysis showed that there was no significant correlation between the number of leukocytes and lymphocytes with the tubex positive score in children < 5 years ($p=0.257$) and ≥ 5 years ($p=0.422$), and a significant correlation between the number of lymphocytes and the tubex positive score in children aged ≥ 5 years. ($p=0.009$). **Conclusion:** There is correlation between the number of lymphocyte and the tubex positive score in the patient age category ≥ 5 years.

Keywords: enteric fever, leukocyte count, lymphocyte count, tubex, typhoid fever

PENDAHULUAN

Demam tifoid atau dikenal dengan demam enterik adalah penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella enterica* subspecies enterica serovar Typhi (*Salmonella Typhi*) dan *Salmonella paratyphi*, dimana ditransmisikan melalui reservoir makanan atau air yang telah terkontaminasi dari ekskresi manusia yang telah terinfeksi menjadi salah satu penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas infeksius pada negara berkembang.^{1,2} Prevalensi demam tifoid tetap tinggi di Asia dan Afrika, walaupun secara global sudah berkurang selama dua dekade lebih.³

Menurut World Health Organization (WHO) sampai tahun 2019, diestimasikan sembilan juta orang sakit dan 110.000 orang

meninggal per tahun diakibatkan oleh demam tifoid.⁴ Insidensi tertinggi dari seluruh dunia terdapat pada wilayah asia tenggara.⁵ Pada negara endemik seperti Indonesia, demam tifoid sering terjadi pada anak-anak dan remaja. Insiden demam tifoid di Indonesia memiliki nilai rata-rata sebesar 500/100.000 penduduk, dengan angka kematian yaitu 0,6—5%.⁶

Prevalensi demam tifoid di Indonesia adalah 1,7%, dengan angka terbesar terjadi pada anak-anak antara usia 5-14 tahun (1,9%), 1—4 tahun (1,6%), 15—24 tahun (1,5%), dan di bawah 1 tahun (0,8%).⁷ Sehingga banyak penderita demam tifoid berada pada rentang umur 0—19 tahun.^{7,8} Menurut data dari Laporan Kinerja Instansi Pemerintah tahun 2020 oleh Dinas Kesehatan Provinsi

Sumatera Utara, kasus demam tifoid berjumlah 15.233 dengan proporsi 23% dan berada di posisi ketiga dari sepuluh penyakit terbesar di ruang rawat inap FKTL Sumatera Utara.⁹

Bakteri penyebab demam tifoid menghasilkan *endotoxin* yang mengubah profil hematologi penderita.¹⁰ Perubahan hematologi yang signifikan terjadi pada saat demam tifoid dapat berguna pada penegakan diagnosis. Pada pemeriksaan darah tepi penderita demam tifoid dapat dijumpai trombositopenia, perubahan jumlah leukosit dapat bervariasi seperti leukopenia serta juga leukositosis. Leukositosis dapat terjadi jika terdapat perforasi. Anemia terjadi karena adanya supresi sumsum tulang dan menandakan adanya perdarahan intra-abdomen, serta terdapat limfositopenia dan limfositosis.¹⁰

Pemeriksaan darah lengkap yang menunjukkan nilai leukosit normal dikarenakan perjalanan penyakit dan derajat penyakit yang belum terlalu parah. Leukositosis pada pasien anak demam tifoid sering terjadi pada 10 hari pertama dan merupakan hasil dari bakterimia, infeksi secara lokal, perforasi usus, atau komplikasi ekstraintestinal lainnya. Oleh sebab itu, nilai leukosit dapat menggambarkan tingkat keparahan dari demam tifoid. Infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella* menyebabkan depresi sumsum tulang yang menyebabkan leukopenia pada infeksi yang telah berlangsung lama.¹¹

Pada beberapa penelitian terdapat perbedaan ketidaknormalan nilai limfosit pada penderita demam tifoid yaitu limfositopenia dan limfositosis. Penurunan jumlah

limfosit (limfositopenia) pada demam tifoid berguna sebagai penanda pasien yang didiagnosis bakterimia di Unit Gawat Darurat (UGD).¹²

Diagnosis definitif dari demam tifoid memerlukan isolasi organisme dari darah atau sumsum tulang, dimana membutuhkan waktu yang cukup lama dan biaya yang cukup mahal. Terdapat beberapa metode diagnostik terbaru yaitu pemeriksaan serologis.¹³ Pemeriksaan serologis yang membantu untuk menegakkan diagnosis secara cepat dari demam tifoid adalah *widal test* dan *tubex*. *Tubex* dinilai lebih menguntungkan untuk digunakan karena akurasi dan kemudahannya. Diagnosis yang ditegakkan secara cepat dan tepat dapat membantu untuk membedakan demam tifoid dengan demam lainnya dan dapat mencegah komplikasi karena penatalaksanaan demam tifoid dilakukan segera.¹⁴ Terdapat penelitian-penelitian yang dilakukan untuk menilai hubungan pemeriksaan-pemeriksaan serologi seperti *tubex* dengan jumlah leukosit dan limfosit.

Terdapat penelitian terdahulu yang membahas tentang hubungan derajat kepositifan *tubex* dengan jumlah leukosit dan limfosit. Hasil penelitian Sofia *et al.* (2023) ialah terdapat hubungan dengan keeratan sedang antara derajat kepositifan *tubex* dengan jumlah leukosit.¹⁵ Sedangkan, hasil sebaliknya yaitu tidak didapatkan hubungan antara derajat kepositifan *tubex* terhadap limfosit pada pasien demam tifoid usia produktif pada penelitian yang dilakukan Sihombing ND *et al.* pada tahun 2022.¹⁶

Dari uraian latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk

melakukan penelitian yang membahas mengenai hubungan jumlah leukosit dan limfosit dengan *tubex test* pada pasien demam tifoid anak.

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional* dan pendekatan retrospektif, dimana peneliti mengobservasi dan menganalisis antar variabel yaitu jumlah leukosit dan jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak. Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk mengetahui korelasi atau hubungan antara jumlah leukosit dan jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak. Penelitian ini berlokasi di rekam medik Rumah Sakit Umum Haji Medan.

Populasi pada penelitian ini adalah pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan pada periode 2021—2022 yang telah tercatat pada rekam medik. Sampel penelitian yang diambil pada penelitian ini adalah pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan pada periode 2021—2022 yang telah tercatat pada rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah anak usia di bawah 18 tahun, pasien demam tifoid yang memiliki rekam medik lengkap, pasien kasus *probable* dengan pemeriksaan penunjang yaitu *tubex test* dengan skor positif ≥ 4 serta pasien dengan kasus terkonfirmasi, pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah *tubex test* dan pemeriksaan darah lengkap (*complete blood count*), pemeriksaan

laboratorium dilakukan pada demam hari ke ≥ 5 , dan periode rekam medis dari tahun 2021—2022. Sedangkan, kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien demam tifoid yang tidak memiliki rekam medik lengkap berdasarkan hasil laboratorium total jumlah leukosit dan jumlah limfosit, pasien dengan penyakit penyerta seperti penyakit diabetes mellitus, keganasan, penyakit autoimun, dan dalam kondisi hamil, serta rekam medik dengan data diri pasien yang tidak lengkap

Teknik pengambilan sampel menggunakan cara observasi rekam medis yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan pada tahun 2021—2022 dengan teknik *purposive sampling*. *Purposive sampling* adalah metode pengambilan sampel yang dipilih untuk penelitian karena dianggap sesuai dan tepat.

Data yang digunakan pada penelitian ini merupakan data sekunder yang bersumber dari rekam medis pasien demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Haji Medan periode 2021—2022. Kemudian data yang telah didapatkan dicatat, dikumpulkan, dan diolah (*editing, coding, entry, tabulation, cleaning analyzing, dan saving*) mengenai skor positif *tubex* dengan jumlah leukosit dan limfosit pada anak penderita demam tifoid.

Analisis pada penelitian ini yaitu analisis univariat untuk melihat gambaran atau karakteristik variabel serta analisis bivariat untuk menguji korelasi antar variabel yaitu dengan menggunakan uji *Spearman*.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 164 sampel yang bersumber dari rekam medis yang memenuhi kriteria.

Tabel 1. Data Deografi kelompok Usia, Jenis Kelamin, dan Lama Rawatan pada Pasien Demam Tifoid Anak di RSUD Haji Medan

Variabel	n	%
Usia:		
< 5 Tahun	32	19,5
≥ 5 Tahun	132	80,5
Jenis Kelamin:		
Laki-laki	87	53,0
Perempuan	77	47,0
Lama Rawatan:		
< 7 Hari	152	92,7
≥ 7 Hari	12	7,3
Total	164	100

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan bahwa dari 164 pasien demam tifoid anak di RS Haji Medan, mayoritas berada pada usia ≥ 5 Tahun yaitu 80,5% (132 orang) dan Jenis kelamin 53% (87 orang) adalah laki-laki. 92,7% (152 orang) dirawat selama <7 hari.

Tabel 2. Gambaran Skor Positif Tubex Pada Pasien Demam Tifoid Anak di RSUD Haji Medan

Anak dengan Tubex Positif	n	%
Positif Lemah (+4)	56	34,1
Positif ($\geq +6$)	108	65,9
Total	164	100

Tabel 2 menunjukkan bahwa pasien demam tifoid anak 65,9% (108 orang) positif ($\geq +6$) dan 34,1% (56 orang) positif lemah (+4).

Tabel 3. Gambaran Jumlah Leukosit pada Pasien Demam Tifoid Anak di RSUD Haji Medan

Jumlah Leukosit	n	%
Normal	101	61,6
Leukopenia	35	21,3
Leukositosis	28	17,1
Total	164	100

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan bahwa pasien demam tifoid anak 61,6% (101 orang) memiliki jumlah leukosit normal, 21,3% (35 orang) mengalami leukopenia dan 17,1% (28 orang) mengalami leukositosis.

Tabel 4. Gambaran Skor Positif Tubex Pada Pasien Demam Tifoid Anak di RSUD Haji Medan

Jumlah Limfosit	n	%
Normal	69	42,1
Limfositopenia	68	41,5
Limfositosis	27	16,5
Total	164	100

Tabel 4. menunjukkan bahwa pasien demam tifoid anak 42,1% (69 orang) memiliki jumlah limfosit normal, 41,5% (68 orang) mengalami limfositopenia dan 16,5% (27 orang) mengalami limfositosis.

Tabel 5. Hasil Analisis Korelasi Jumlah Leukosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak < 5 Tahun

Jumlah Leukosit	Skor Positif Tubex
	$r = -0,206$
	$p = 0,257$
	$n = 32$

Tabel 5 menunjukkan hasil bahwa nilai $p = 0,257 > 0,05$ yang berarti

korelasi jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak < 5 Tahun tidak signifikan.

Tabel 6. Hasil Analisis Korelasi Jumlah Leukosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak \geq 5 Tahun

	Skor Tubex	Positif
Jumlah Leukosit	$r = 0,070$	
	$p = 0,422$	
	$n = 132$	

Berdasarkan hasil uji, didapatkan nilai $p = 0,422 > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien \geq 5 tahun.

Tabel 7. Hasil Analisis Korelasi Jumlah Limfosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak < 5 Tahun

	Skor Tubex	Positif
Jumlah Limfosit	$r = 0,168$	
	$p = 0,357$	
	$n = 32$	

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai $p = 0,357 > 0,05$ yang berarti korelasi jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak < 5 Tahun tidak signifikan.

Tabel 8. Hasil Analisis Korelasi Jumlah Limfosit dengan Skor Positif Tubex pada Pasien Demam Tifoid Anak \geq 5 Tahun

	Skor Tubex	Positif
Jumlah Limfosit	$r = 0,226$	
	$p = 0,009$	
	$n = 132$	

Berdasarkan hasil uji, didapatkan nilai $p = 0,009 < 0,05$ sehingga dapat diputuskan, bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien \geq 5 tahun.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, kelompok usia yang terkena demam tifoid anak sebagian besar pada kelompok usia \geq 5 tahun sebesar 80,5% (132 orang). Serta mayoritas jenis kelamin yang terkena demam tifoid anak di RSU Haji Medan ini adalah laki-laki dengan persentase 53% (87 orang). Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Joshi D *et al.*, dimana kejadian demam tifoid lebih banyak terjadi pada umur > 5 tahun (52,9%) serta berjenis kelamin laki-laki dengan persentase lebih besar daripada perempuan yaitu 60%.⁴³

Kelompok jenis kelamin laki-laki lebih berisiko untuk terkena demam tifoid karena laki-laki memiliki lebih banyak aktivitas di luar daripada perempuan serta lebih sering mengonsumsi makanan dari luar yang tidak terjamin higienitasnya.^{23,44}

Hasil penelitian ini juga terkait dengan faktor risiko dari demam tifoid yaitu usia, dimana usia \geq 5 tahun merupakan kelompok usia sekolah yang sering melakukan aktivitas di luar rumah yang rentan terinfeksi *salmonella*, seperti mengonsumsi makanan di luar rumah yang tidak terjamin higienitasnya.^{23,45} Kelaziman terjadinya demam tifoid pada pasien usia anak dan dewasa muda pada daerah endemik menunjukkan sebuah derajat imun adaptif.⁴⁶ Kerentanan terinfeksi bakteri *salmonella* pada

anak-anak diperkirakan karena sistem imun yang belum berkembang secara sempurna serta berkaitan erat dengan faktor higienitas.⁴⁷

Lama rawatan pada anak dengan demam tifoid di RSUD Haji Medan pada penelitian ini, terdapat lebih banyak pasien dengan lama rawatan < 7 hari sebanyak 152 pasien (92,7%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mauliza dan Fitriani, J, dimana mereka mendapatkan bahwa lama rawatan pada anak penderita demam tifoid pada penelitian ada lebih banyak anak dengan lama rawatan < 7 hari dibandingkan dengan yang berdurasi ≥ 7 hari yaitu 382 anak (81,4%) dan 87 anak (18,6%).⁴⁸ Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Prayudha *et al.* menunjukkan bahwa kebanyakan pasien dengan lama rawatan < 7 hari sebanyak 67 pasien (90,7%) dan lama rawatan > 7 hari sebanyak 7 pasien (9,3%).¹¹

Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi lama rawatan pada pasien demam tifoid seperti status gizi dan jenis antibiotik yang diberikan, dimana seftriakson sebagai pengobatan empiris untuk pasien demam tifoid secara signifikan dapat mengurangi lama pengobatan jika dibandingkan dengan pemberian kloramfenikol jangka panjang.^{49,50} Pasien demam tifoid yang menunjukkan anemia, trombositopenia, diare, serta usia di bawah lima tahun memiliki risiko 1,7—1,8 kali lebih besar untuk dirawat inap selama 7 hari di rumah sakit.⁵¹

Berdasarkan penelitian ini, data rekam medis di RSUD Haji Medan mayoritas pasien anak memiliki hasil *tubex* positif ($\geq +6$) dengan total 108

pasien dengan persentase 65,9%. Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mauliza dan Fitriani, J di RS Cut Meutia Aceh Utara, dimana didapatkan banyak pasien demam tifoid anak dengan hasil pemeriksaan IgM anti-salmonella ≥ 6 dibandingkan dengan positif 4 yang masing-masing berjumlah 252 anak (53,7%) dan 217 anak (46,3%).⁴⁸ Namun, berbeda pada penelitian yang dilakukan oleh Sofia *et al.* pada pasien demam tifoid dengan semua usia ditemukan lebih banyak pasien dengan hasil *tubex* 4 sebesar 82,7% daripada hasil *tubex* $\geq +6$ sebesar 17,3%.¹⁵

Pemeriksaan diagnostik semi-kuantitatif cepat *tubex* membantu dalam penegakkan diagnosis demam tifoid, nilai *tubex* 4 dianggap positif lemah dan 6—10 dianggap sebagai positif. *Tubex* hanya dapat mengidentifikasi IgM, sehingga dinilai akurat untuk infeksi akut *S.thypi*. Pasien yang diinklusion pada penelitian ini yaitu pasien *probable* dengan *tubex* ≥ 4 , sehingga dapat menjadi bukti kuat adanya demam tifoid.

Berdasarkan gambaran jumlah leukosit pada penelitian ini, terdapat 101 pasien (61,6%) dari 164 pasien dengan jumlah leukosit pada kategori normal. Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian yang dilakukan oleh Prayudha *et al.* serta Abiduzzaman MF *et al.*, dimana jumlah leukosit normal paling banyak ditemukan pada pasien yaitu masing-masing sebesar 70,69% dan 87,4%.^{11,52} Normalnya jumlah leukosit pada pasien demam tifoid merupakan hasil dari perkembangan penyakit yang ringan dan kasus

penyakit yang tidak terlalu parah atau tidak ada komplikasi.^{11,52} Sofia R *et al.* berasumsi normalnya jumlah leukosit pada pasien demam tifoid karena endotoksin yang ada masih berjumlah sedikit atau belum mencapai tingkat toksik yang cukup untuk menimbulkan suatu perubahan hematologi/efek.¹⁵

Penemuan pada penelitian ini berlawanan dengan teori, dimana leukopeni sering dijumpai yang mana berhubungan dengan endotoksin yang menyebabkan depresi sum-sum tulang dimana terjadinya myelopoiesis dan mengakibatkan terjadi penurunan jumlah leukosit, tetapi dapat juga dijumpai leukositosis jika terdapat penyulit seperti perforasi.¹⁰ Leukopenia dijumpai pada 21,3% pasien pada penelitian ini, sedangkan frekuensi leukopenia yang diamati oleh Ringoringo *et al.* serta Syahnar *et al.* yaitu masing-masing sebesar 17,24% dan 16,9%.^{44,53} Leukositosis terlihat pada 17,1% pasien pada penelitian ini, namun angka tersebut sedikit lebih tinggi (18%) pada penelitian yang dilakukan oleh Nusrat *et al.*⁵⁴ Leukositosis sering terjadi pada anak-anak dalam waktu 10 hari setelah sakit dan pada mereka yang mengalami perdarahan.⁵⁵

Pada penelitian ini dijumpai mayoritas pasien dengan hasil jumlah limfosit dalam kategori normal (42,1%). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan sebagian besar pasien dengan demam tifoid anak memiliki jumlah limfosit normal.⁵⁶ Limfositosis terjadi pada 16,5% pasien di penelitian ini. Temuan limfositosis ini jauh lebih banyak pada penelitian oleh Rigoringo *et al.*

(58.18%).⁴⁴ Komplikasi demam tifoid ditandai dengan adanya limfositosis relatif yang diikuti dengan neutropenia selama masa pemulihan.⁴⁴

Ndako JA *et al.* melalui penelitian mereka mendapatkan hasil bahwa terdapat penurunan konsentrasi limfosit dari rata-rata $30,64 \pm 14,42$ pada individu sehat menjadi $29,50 \pm 15,01$ pada pasien yang didiagnosis demam tifoid.⁵⁷ Limfositopenia dapat digunakan sebagai penanda diagnostik bakteremia di ruang gawat darurat serta merupakan prediktor bakteremia pada pasien demam tifoid.¹²

Kejadian leukopenia pada pasien < 5 tahun pada penelitian ini lebih sedikit daripada pasien ≥ 5 tahun, dimana hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Setiabudi D dan Madiapermana K.⁵⁸ Sedangkan kejadian leukositosis lebih banyak terjadi pada pasien < 5 tahun daripada ≥ 5 tahun. Leukositosis pada pasien demam tifoid menandakan adanya perforasi.¹⁰

Pasien dengan limfositosis pada penelitian ini lebih banyak pada kelompok usia < 5 tahun dibandingkan ≥ 5 tahun. Sel leukosit agranulosit yaitu limfosit cenderung meningkat jika terdapat infeksi berkepanjangan. Faktor lain yang dapat meningkatkan limfosit adalah ada infeksi lain yang dapat memengaruhi fungsi sumsum tulang, imunitas pasien, dan invasi bakteri atau virus. Limfosit berfungsi sebagai sistem kekebalan tubuh, yang melawan bakteri dan virus dengan membuat antibodi.^{57,59}

Penelitian ini menemukan tidak signifikannya korelasi antara jumlah

leukosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak, baik usia < 5 tahun maupun ≥ 5 tahun di RSUD Haji Medan yang telah dianalisis dengan uji korelasi *spearman*, dengan nilai p masing masing 0,257 dan 0,422 $> 0,05$. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Nazilah AA yang menemukan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara derajat kepositifan TUBEX TF dan jumlah leukosit pada pasien demam tifoid di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Hasil sebaliknya didapatkan pada penelitian oleh Utami MD yang melakukan penelitian pada pasien demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Medan, dimana terdapat hubungan antara jumlah leukosit dan trombosit terhadap hasil kepositifan *tubex*.^{60,61}

Melalui analisis korelasi *spearman*, pada penelitian ini juga dijumpai hasil tidak signifikannya korelasi antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada demam tifoid anak usia < 5 tahun di RSUD Haji Medan dengan nilai $p = 0,357 > 0,05$. Hasil temuan ini didukung dengan penemuan oleh Sihombing ND *et al.* yang meneliti mengenai hubungan kedua variabel pada pasien demam tifoid usia produktif dan didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara skala *tubex* positif dengan jumlah limfosit pada pasien.¹⁶ Hasil lainnya yang ditemukan pada penelitian ini yaitu melalui analisis korelasi *spearman*, terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah limfosit dengan skor *tubex* pada kategori usia pasien ≥ 5 tahun dengan nilai $p = 0,009 < 0,05$. Oleh karena itu, pada penelitian ini semakin tinggi terjadinya limfositopeni kemungkinan semakin

tinggi pula skor positif *tubex*. Perbedaan hasil korelasi antara limfosit dengan skor positif *tubex* pada anak < 5 tahun dengan ≥ 5 tahun bisa saja dikarenakan mayoritas anak ≥ 5 tahun mengalami limfositopenia dibandingkan anak < 5 tahun. Limfositopenia diakibatkan oleh redistribusi dari limfosit, marginasi dalam sistem limfatik, dan dibedakan dengan peningkatan apoptosis.¹²

Demam tifoid disebabkan oleh *salmonella* yang merupakan bakteri gram negatif yang memiliki endotoksin, dimana endotoksin tersebut berperan pada patogenesis demam tifoid. Makrofag pada liver, limpa, folikel limfoma usus halus, dan kelenjar limfe mesentrika yang distimulasi oleh endotoksin *Salmonella thypi* akan memproduksi sitokin dan zat lainnya. Zat hasil dari makrofag dapat menimbulkan nekrosis sel, ketidakstabilan sistem vaskular, demam, depresi sum-sum tulang, kelainan pada darah, dan menstimulasi sistem imun (respons imun humoral maupun seluler).^{2,10,13,21}

Endotoksin tersebut dapat menyebabkan depresi sum-sum tulang, merupakan tempat utama terjadinya myelopoiesis sehingga akibatnya terjadi penurunan nilai hematologi. Observasi klinis dan pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan darah serta pemeriksaan *rapid test tubex* dapat membantu untuk mendiagnosis dengan cepat dan akurat, sehingga dapat dilakukan tatalaksana.

Penelitian yang dilakukan oleh Nugraheni E, *et al.* mengenai parameter hematologi berdasarkan pemeriksaan Tubex TF pada pasien

demam tifoid dengan *tubex* positif didapatkan hasil bahwa tidak ada perbedaan signifikan yang diamati pada parameter hematologi seperti hemoglobin, hematokrit, sel darah putih, trombosit, monosit, limfosit, dan neutrofil. Meskipun demikian, kelompok skala +6 memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok skala +4, dimana limfosit pada kelompok skala +6 ($21,36 \pm 7,218$) lebih rendah dibandingkan kelompok skala +4 ($25,23 \pm 8,712$).⁶²

KESIMPULAN

1. Mayoritas kasus demam tifoid pada anak di RSUD Haji Medan terjadi pada pasien ≥ 5 tahun (80,5%) dan berjenis kelamin laki-laki (53%).
2. Pasien demam tifoid anak yang dirawat di RSUD Haji Medan, sebagian besar memiliki lama rawatan >7 hari (92,7%).
3. Kebanyakan anak yang positif demam tifoid dengan *tubex* memiliki skala positif dengan rentang 6—10 atau positif (65,9%) yang dapat menjadikan bukti kuat pasien menderita demam tifoid.
4. Berdasarkan jumlah leukosit, pasien demam tifoid anak paling banyak memiliki jumlah leukosit normal (61,6%) dan proporsi yang paling banyak pada jumlah limfosit pasien demam tifoid anak yaitu dengan kategori normal (42,1%)
5. Berdasarkan analisis korelasi antara jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada pasien tifoid anak di RSUD Haji Medan yaitu didapatkan tidak signifikannya korelasi antara jumlah leukosit dan limfosit

dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak < 5 tahun.

6. Pada penelitian ini juga didapatkan tidak signifikannya korelasi antara jumlah leukosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak usia ≥ 5 tahun.
7. Pada analisis korelasi limfosit dengan skor positif *tubex* pada pasien demam tifoid anak usia ≥ 5 tahun didapatkan korelasi yang signifikan antara jumlah limfosit dengan skor positif *tubex* pada kategori usia pasien ≥ 5 tahun

DAFTAR PUSTAKA

1. Trawinski H, Wendt S, Lippmann N, Heinitz S, von Braun A, Lübbert C. Typhus abdominalis und Paratyphus. *Z Gastroenterol*. 2020;58(02):160-170. doi:10.1055/a-1063-1945
2. Bhandari J, Thada PK, Devos EL. Typhoid Fever. 2022;(November). Accessed July 21, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557513/>
3. Manesh A, Meltzer E, Jin C, et al. Typhoid and paratyphoid fever: a clinical seminar. *J Travel Med*. 2021;28(3). doi:10.1093/jtm/taab012
4. Typhoid. Accessed July 29, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>
5. Rothe C. A 16-Year-Old Girl from Malawi With Fever and Abdominal Pain. *Clinical Cases in Tropical Medicine*. Published online January 1, 2022:32-33.

- doi:10.1016/B978-0-7020-7879-8.00013-1
6. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. *Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 365/ MENKES /SK/V/2006 tentang Pedoman Pengendalian Demam Tifoid*. Published online 2006.
 7. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. *Riset Kesehatan Dasar*.; 2007.
 8. Gunawan A, Rahman IA, Nurapandi A, Chandra Maulana N, Muhammadiyah S. *Hubungan Personal Hygiene Dengan Kejadian Demam Typhoid Pada Remaja Di Wilayah Kerja Puskesmas Imbanagara Kabupaten Ciamis*.; 2022.
 9. *Laporan Kinerja Instansi Pemerintah (LKIP) Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara Tahun 2020*.; 2020.
 10. Sri Rezeki S H, Ismoedijanto M, MM DEAH H, Anggraini A. *Buku Ajar Infeksi & Penyakit Tropis*. 4th ed. Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2018.
 11. Prayudha R, Palancoi NA, Jalaluddin S. Profile Of Leukocyte Count In Children With Typhoid Fever At The Dr. Tadjuddin Chalid Hospital, Makassar. *Journal of Health Sciences*. 2021;14(02):160-165.
 12. Kashif Raza S, Javaid H, Bajwa H, Saleem K, Hashim M. Evaluation of haematological variables in patients with typhoid in Pakistan. *Pakistan Journal of Health Sciences*. Published online November 30, 2022:73-77. doi:10.54393/pjhs.v3i06.104
 13. Feasey NA, Gordon MA. Salmonella Infections. In: *Manson's Tropical Diseases: Twenty-Third Edition*. Elsevier Ltd; 2013:337-348. doi:10.1016/B978-0-7020-5101-2.00026-1
 14. Basnyat B, Qamar FN, Rupali P, Ahmed T, Parry CM. Enteric fever. *BMJ*. Published online February 26, 2021:n437. doi:10.1136/bmj.n437
 15. Sofia R, Sahputri J, Venanda N. Korelasi Tubex TF dengan Angka Leukosit pada Penderita Demam Tifoid di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara. *Jurnal Medika Malahayati*. 2023;7(2):607-613.
 16. Sihombing ND, Syntia E, Linkoln C, Samin HM, Budi A. Korelasi Skala Positif Tubex dengan Jumlah Limfosit pada Pasien Penderita Demam Tifoid Usia Produktif di RS. Royal Prima Medan. *Jurnal Pendidikan dan Konseling (JPDK)*. 2022;4(6):6353-6362.
 17. Levine MM. Typhoid Fever Vaccines. In: *Plotkin's Vaccines*. Elsevier; 2018:1114-1144.e10. doi:10.1016/B978-0-323-35761-6.00061-4
 18. Hancuh M, Walldorf J, Minta AA, et al. Typhoid Fever Surveillance, Incidence Estimates, and Progress Toward Typhoid Conjugate Vaccine Introduction-Worldwide, 2018-2022.

- MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(7):171-176. doi:10.1016/S2214-109X(22)00119-X
19. WHO. C Department of Nutrition for Health and Development.
 20. Xie L, Ming L, Ding M, Deng L, Liu M, Cong Y. Paratyphoid Fever A: Infection and Prevention. *Front Microbiol.* 2022;13. doi:10.3389/fmicb.2022.945235
 21. Jaroni D. Salmonella: Salmonella typhi. In: *Encyclopedia of Food Microbiology: Second Edition.* Elsevier Inc.; 2014:349-352. doi:10.1016/B978-0-12-384730-0.00296-2
 22. Hoffman SA, Luby SP. Bacteria: Salmonella Typhi and Salmonella Paratyphi. In: *Reference Module in Food Science.* Elsevier; 2023. doi:10.1016/B978-0-12-822521-9.00031-9
 23. Rosdiana, Handayani Idrus H, Irsandy Syahrudin F, Kartini Eka Yanti A, Fathiyyah Arifin A. Risk Factors Typhoid Fever Incidence at Lau Health Center, Kecamatan Lau, Maros 2021. *Green Medical Journal.* 2023;5(1):25-39.
 24. Syapiila MP. Factors associated with the 2012 typhoid fever outbreak in Mufulira district, Zambia: a case control study. Published online 2018.
 25. Verliani H, Hilmi IL, Salman S. Faktor Risiko Kejadian Demam Tifoid di Indonesia 2018--2022: Literature Review. *JUKEJ: Jurnal Kesehatan Jompa.* 2022;1(2):144-154.
 26. Rahmawati RR. Faktor Risiko yang Memengaruhi Kejadian Demam Tifoid di Wilayah Kerja Puskesmas Binakal Kabupaten Bondowoso. *Medical Technology and Public Health Journal.* 2020;4(2).
 27. Saporito L, Colomba C, Titone L. Typhoid Fever. In: *International Encyclopedia of Public Health.* Elsevier; 2017:277-283. doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00475-6
 28. Murzalina C. Pemeriksaan laboratorium untuk penunjang diagnostik demam tifoid. *Jurnal Kesehatan Cehadum.* 2019;1(3):61-68.
 29. Ajibola O, Mshelia M, Gulumbe B, Eze A. Typhoid Fever Diagnosis in Endemic Countries: A Clog in the Wheel of Progress? *Medicina (B Aires).* 2018;54(2):23. doi:10.3390/medicina54020023
 30. Bundalian R, Valenzuela M, Tiongco RE. Achieving accurate laboratory diagnosis of typhoid fever: a review and meta-analysis of TUBEX® TF clinical performance. *Pathog Glob Health.* 2019;113(7):297-308. doi:10.1080/20477724.2019.1695081
 31. Khanna A, Khanna M, Gill KS. Comparative Evaluation of Tubex TF (Inhibition Magnetic Binding Immunoassay) for Typhoid Fever in Endemic

- Area. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):DC14-7.
doi:10.7860/JCDR/2015/15459.6810
32. Al Reesi M, Stephens G, McMullan B. Severe thrombocytopenia in a child with typhoid fever: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):333.
doi:10.1186/s13256-016-1138-6
 33. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364/MENKES/SK/V/2006.* Published online 2006.
 34. Surveillance System Overview: National Typhoid and Paratyphoid Fever Surveillance (NTPFS). Published online 2011. Accessed July 21, 2023. <http://www.cdc.gov/outbreaknet/nors/>
 35. Tigner A, Ibrahim SA, Murray I V. Histology, White Blood Cell. *StatPearls.* Published online November 14, 2022. Accessed July 21, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563148/>
 36. Hayati Z, Maulina N, KARMAP. *Dasar-Dasar Immunologi Dan Infeksi.* 1st ed. (Alia D, ed.). Syiah Kuala University Press; 2021.
 37. Darwin E. *Imunologi Dan Infeksi.* 2nd ed. ANDALAS UNIVERSITY PRESS; 2018.
 38. Antari AL. *Imunologi Dasar.* 1st ed. Deepublish; 2017.
 39. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):235.
doi:10.1038/s41392-023-01471-y
 40. Actor JK. *Introductory Immunology: Basic Concepts for Interdisciplinary Applications.* 1st ed. Academic Press, Inc.; 2014.
 41. Ndako JA, Dojumo VT, Akinwumi JA, Fajobi VO, Owolabi AO, Olatinsu O. Changes in some haematological parameters in typhoid fever patients attending Landmark University Medical Center, Omuaran-Nigeria. *Heliyon.* 2020;6(5):e04002.
doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04002
 42. Rosche KL, Aljasham AT, Kipfer JN, Piatkowski BT, Konjufca V. Infection with Salmonella enterica Serovar Typhimurium Leads to Increased Proportions of F4/80+ Red Pulp Macrophages and Decreased Proportions of B and T Lymphocytes in the Spleen. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130092.
doi:10.1371/journal.pone.0130092
 43. Joshi D, Gupta V, Bhat D, Gupta M, Dhooria GS. Profile of Enteric Fever in Children Admitted to a Tertiary Care Center in North India. *Journal of Gastrointestinal Infections.* 2023;13(02):074-078.
doi:10.1055/s-0043-1774409
 44. Ringoringo HP, Wahyuni II, Panghiyangani R, Hartoyo E, Lao R. Hematological profile of children under five years with typhoid fever at Idaman

- Banjarbaru Hospital, Indonesia. *Bali Medical Journal*. 2022;11(2):775-778. doi:10.15562/bmj.v11i2.2669
45. Lestari R, Arguni E. Profil Klinis Anak dengan Demam Tifoid di Rumah Sakit Umum Pusat Dr Sardjito Yogyakarta. *Sari Pediatri*. 2017;19:139-144.
 46. Parry CM, Basnyat B. Typhoid and paratyphoid fevers. In: Conlon CP, ed. *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford University PressOxford; 2020:C8.6.9-C8.6.9.P47. doi:10.1093/med/9780198746690.003.0113
 47. Akwa TE. Prevalence and Associated Risk Factors of Typhoid Fever in Children Attending “Deo Gratias” Hospital in Douala, Littoral Region of Cameroon. *SSRN Electronic Journal*. Published online 2020. doi:10.2139/ssrn.3631388
 48. Mauliza, Fitriany J. Typhoid Fever Profiles at Cut Meutia Hospital, North Aceh, Indonesia, in 2016-2017. In: ; 2018:395-400. doi:10.1108/978-1-78756-793-1-00031
 49. Khairunnisa S, Hidayat E, Herardi R. Hubungan Jumlah Leukosit dan Persentase Limfosit terhadap Tingkat Demam pada Pasien Anak dengan Demam Tifoid di RSUD Budhi Asih Tahun 2018--Oktober 2019. *Seminar Nasional Riset Kedokteran*. 2020;1(1).
 50. Sidabutar S, Satari HI. Pilihan Terapi Empiris Demam Tifoid pada Anak: Kloramfenikol atau Seftriakson? *Sari Pediatri*. 2016;11:434-439.
 51. Dwisari P, Arguni E, Laksanawati IS. *Hubungan Faktor Epidemiologi Dan Klinis Terhadap Lama Waktu Rawat Inap Pasien Demam Tifoid*. Doctoral dissertation. Universitas Gadjah Mada; 2023.
 52. Abiduzzaman M, Afroze S, Ghosh UK, Rahat F, Sultana A, Choudhury AM. Hematological and Biochemical Parameters of Children with Typhoid fever in Complicated versus Uncomplicated Cases Admitted in Dr. MR Khan Shishu Hospital. 2021;2.
 53. Syahniar R, Fikri K, Arum dini M, Rayhana R. PROFIL HEMATOLOGI PASIEN ANAK DENGAN TIFOID SERTA KORELASINYA TERHADAP LAMA RAWAT INAP. *Media Kesehatan Politeknik Kesehatan Makassar*. 2020;15(1):98. doi:10.32382/medkes.v15i1.1210
 54. Nusrat N, Islam MR, Paul N, et al. Clinical and Laboratory Features of Enteric Fever in Children and Antibiotic Sensitivity Pattern in a Tertiary Care Hospital of a Low- and Middle-Income Country. *Cureus*. 2022;14(10):e30784. doi:10.7759/cureus.30784
 55. Lai CB, Coomes E, Whalen-Browne M, Kraeker C. A 21-Year-Old Returned Traveller with Typhoid Fever Complicated By a

- Multifactorial Anemia and Splenic Infarction. *Canadian Journal of General Internal Medicine*. 2017;12(2). doi:10.22374/cjgim.v12i2.248
56. Shofaroh NH, Ardiansyah S. Comparison Of The Number Of Leukocytes, Lymphocytes, Monocytes and Neutrophils In Patients with Infectious and Non-Infectious Febriles. *Academia Open*. 2023;9(2). doi:10.21070/acopen.9.2024.7486
 57. Ndako JA, Olisa JA, Ifeanyichukwu IC, Ojo SKS, Okolie CE. Evaluation of diagnostic assay of patients with enteric fever by the box-plot distribution method. *New Microbes New Infect*. 2020;38:100795. doi:10.1016/j.nmni.2020.100795
 58. Setiabudi D, Madiapermana K. Demam Tifoid pada Anak Usia di bawah 5 Tahun di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Hasan Sadikin, Bandung. *Sari Pediatri*. 2016;7.
 59. Shofaroh NH, Ardiansyah S. Comparison Of The Number Of Leukocytes, Lymphocytes, Monocytes and Neutrophils In Patients with Infectious and Non-Infectious Febriles. *Academia Open*. 2023;9(2). doi:10.21070/acopen.9.2024.7486
 60. Nazilah AA, Suryanto S. Hubungan Derajat Kepositifan TUBEX TF dengan Angka Leukosit pada Pasien Demam Tifoid. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2013;13:173-180.
 61. Utami MD, Irma FA. Hubungan Jumlah Leukosit Total dan Jumlah Trombosit terhadap Hasil Kepositifan Tubex-TF pada Pasien Demam Tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan Tahun 2018—2021 . *Jurnal Ilmiah Simantek*. 2023;7:336-342.
 62. Nugraheni E, Syahrurachman A, Dewi B, Nainggolan L, Arodes ES, Mulyadi M. Hematology Parameter Based on Tubex TF® Color Scale Result in Typhoid Fever Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(A):1028-1032. doi:10.3889/oamjms.2022.9690