

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar belakang

Demam tifoid adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella Typhi*. Demam tifoid adalah salah satu penyakit yang banyak dijumpai di kehidupan masyarakat baik di perkotaan maupun di pedesaan.<sup>1</sup> Gejala klinis yang khas pada demam tifoid adalah demam tinggi yang terus menerus yang sering muncul pada sore hingga malam hari dan ditandai dengan kenaikan suhu secara lambat dan bertahap atau yang disebut sebagai *step ladder fever*.<sup>2</sup> Gejala klinis lainnya adalah sakit kepala, sakit perut, bibir kering dan pecah-pecah dan penurunan kesadaran.<sup>3</sup>

Pada pasien demam tifoid hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan gambaran darah tepi yaitu jumlah leukosit rendah atau leukopenia. Hal ini terjadi karena depresi sumsum tulang belakang oleh endotoksin dari bakteri dan mediator endogen.<sup>1</sup> Tujuan dari pemeriksaan laboratorium ini adalah menetapkan diagnosis penyakit.<sup>4</sup> Kasus demam tifoid sebagian besar ditemukan pada rentang usia 3-19 tahun.<sup>5</sup>

Demam tifoid ditemukan di seluruh dunia dengan jumlah kasus terbanyak ada di negara-negara berkembang terutama di daerah tropis.<sup>1</sup> *World Health Organization* (WHO, 2018) melaporkan setiap tahunnya ada 11-20 juta orang yang terinfeksi tifoid dan sekitar 128.000-161.000 jiwa meninggal dunia. Penyakit ini sering ditemukan di daerah berkembang di Amerika, Afrika, Pasifik Barat dan Asia tenggara.<sup>6</sup>

Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2012 melaporkan, demam tifoid berada di urutan ke-3 dari 10 penyakit terbanyak pada pasien rawat inap dirumah sakit sebanyak 41.081 kasus dan yang meninggal sebanyak 274 dengan Case Fatality Rate sebesar 0,67%.<sup>7</sup>

Berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara pada tahun 2020 melaporkan bahwa demam tifoid merupakan 10 penyakit yang menyebabkan

peningkatan angka pasien rawat inap dirumah sakit dengan kasus mencapai 15.233 dan pada tahun 2021 dilaporkan bahwa demam tifoid mencapai kasus 11.550.<sup>8</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Arifin (2009) menunjukkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat demam dengan jumlah leukosit pada penderita demam tifoid yang dirawat di Bagian Anak RSUD Ulin Banjarmasin.<sup>9</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Maelanti (2010) menunjukkan hasil bahwa seseorang yang mengalami leukopenia dan limfositosis relatif menjadi dugaan kuat menderita demam tifoid.<sup>10</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Gayatri (2018) menunjukkan hasil bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat demam terhadap kadar leukosit pada anak penderita demam tifoid usia 6-12 tahun di RSUD Tabanan, Bali.<sup>11</sup>

Berdasarkan uraian di atas, leukopenia dan limfositosis relatif adalah dugaan kuat pasien menderita demam tifoid sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian hubungan jumlah leukosit dan persentase limfosit terhadap tingkat demam pada kasus demam tifoid anak di RS Advent Medan.

Rumah Sakit Advent Medan merupakan rumah sakit tipe C. Rumah sakit ini memiliki Poli Anak, ditemukan ada 187 pasien anak yang terdiagnosis demam tifoid dan melakukan rawat inap di RS Advent Medan dalam kurun waktu Maret 2021 – Juni 2022.

## **1.2 Rumusan masalah**

Apakah terdapat hubungan antara jumlah leukosit dan persentase limfosit terhadap derajat demam pada kasus pasien demam tifoid anak di RS Advent Medan?

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

1. Terdapat hubungan antara jumlah leukosit terhadap derajat demam
2. Terdapat hubungan antara persentase limfosit terhadap derajat demam

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara jumlah leukosit dan persentase limfosit terhadap derajat demam pada kasus demam tifoid anak di RS Advent Medan.

### **1.4.2 Tujuan khusus**

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah :

1. Mengetahui hubungan jumlah leukosit terhadap derajat demam pada kasus demam tifoid anak di RS Advent Medan.
2. Mengetahui hubungan persentase limfosit terhadap derajat demam pada kasus demam tifoid anak di RS Advent Medan.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Bagi peneliti**

Manfaat penelitian bagi peneliti adalah untuk menambah wawasan serta pengetahuan tentang hubungan jumlah leukosit dan persentase limfosit terhadap derajat demam pada kasus pasien demam tifoid anak di RS Advent Medan.

### **1.5.2 Bagi Institusi**

Penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai sumber literatur dan referensi bagi mahasiswa kedokteran dan bidang kesehatan lainnya mengenai hubungan jumlah leukosit dan persentase limfosit terhadap derajat demam pada kasus pasien demam tifoid anak.

### **1.5.3 Bagi Masyarakat**

Penelitian diharapkan dapat berguna bagi masyarakat dalam hal menambah informasi mengenai demam tifoid dan derajat demam.

## BAB II TINJAUAN

### PUSTAKA

#### 2.1 Demam Tifoid

##### 2.1.1 Definisi

Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi secara sistemik yang sifatnya akut dan disebabkan oleh bakteri *Salmonella Typhi*. Penularan utama terjadi karena mengonsumsi makanan dan minuman yang sudah terkontaminasi oleh bakteri penyebab demam tifoid.<sup>3</sup>

##### 2.1.2 Etiologi

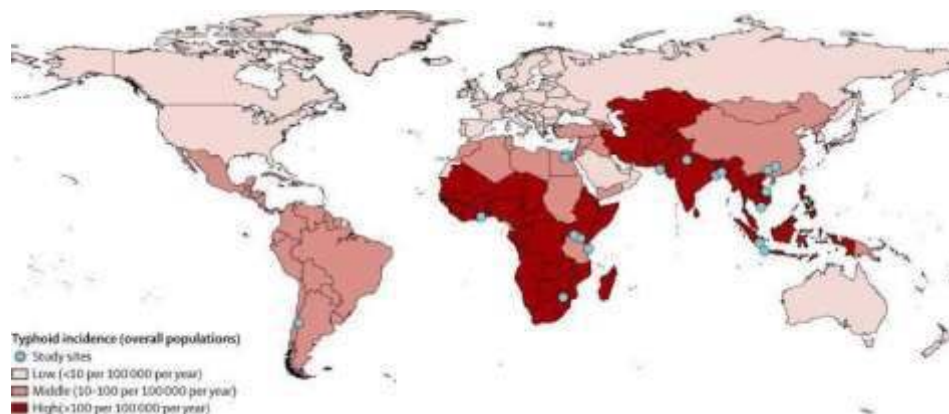
*Salmonella Typhi* adalah bakteri Gram-negatif, mempunyai flagela, tidak berkapsul, tidak membentuk spora. Bakteri tumbuh pada suasana aerob dan fakultatif anaerob pada pH optimal 6 – 8. Mempunyai antigen somatik (O) yang terdiri dari oligosakarida, *flagelar antigen* (H) yang terdiri dari protein dan *envelope antigen* (K) yang terdiri dari polisakarida. Mempunyai makromolekular lipopolisakarida kompleks yang membentuk lapisan luar dari dinding sel, dinamakan endotoksin.<sup>3</sup> Berdasarkan pembagian demam enterik termasuk di dalam demam tifoid yang disebabkan oleh *Salmonella Typhi* dan demam paratifoid akibat *salmonella paratyphi A*, *Salmonella Paratyphi B* dan *Salmonella Paratyphi C*.<sup>12</sup> *Salmonella Typhi* mati pada pemanasan dengan suhu 60°C selama 15 -20 menit, pasteurisasi, pendidihan, dan klorinasi.<sup>1</sup>



Gambar 2.1 Morfologi Bakteri *Salmonella*<sup>13</sup>

### 2.1.3 Epidemiologi

Demam tifoid menyerang penduduk di semua negara, khususnya di daerah tropis pada negara–negara yang berkembang. Demam tifoid dapat terjadi pada semua usia, laki-laki ataupun perempuan. Tetapi kejadian tertinggi didapatkan pada kelompok usia remaja dan dewasa muda atau pada usia kurang dari 20 tahun. Di negara maju, demam tifoid bersifat tidak merata, kejadian paling banyak adalah kasus dari negara endemik. Di Amerika Serikat pada tahun 1950 tercatat kasus demam tifoid sebanyak 2.484 dan pada tahun 1990 menurun menjadi sekitar 300-500 kasus per tahun. Di Indonesia, demam tifoid bersifat endemis dan sering dijumpai di perkotaan, Kejadian demam tifoid di Indonesia terdapat antara 350 – 810 per 100.000 penduduk per tahun. Analisis kasus demam tifoid di rumah sakit besar di Indonesia, memperlihatkan angka kesakitan akibat demam tifoid meningkat setiaptahunnya dengan angka 500/100.000 penduduk. Angka kematian sekitar 0,6-5% disebabkan terlambatnya mendapatkan pengobatan serta tingginya biaya pengobatan.<sup>1,14</sup>



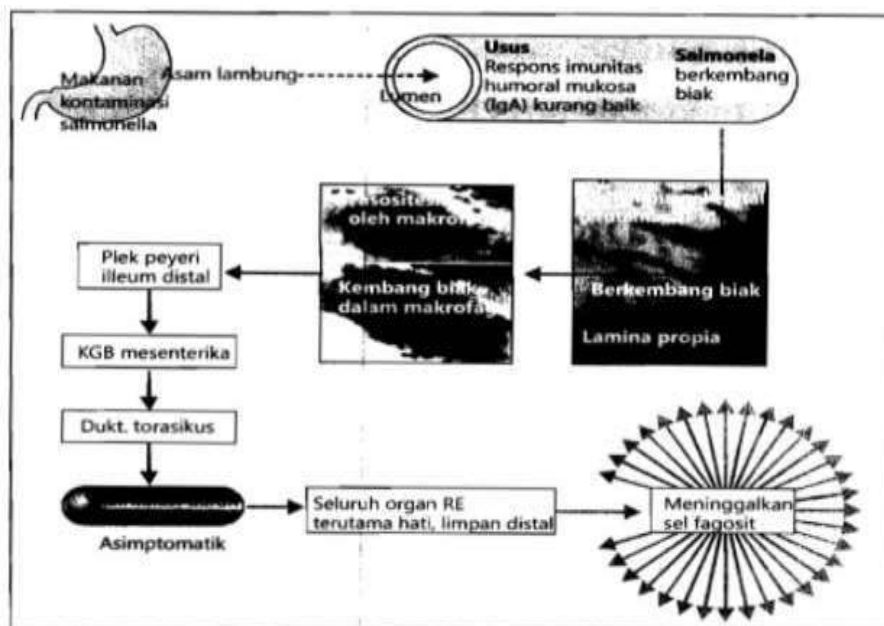
Gambar 2.2 Gambar Insidensi Demam Tifoid<sup>15</sup>

### 2.1.4 Patogenesis

*Salmonella Typhi* adalah patogen yang beradaptasi terhadap inang dengan baik, dan manusia merupakan satu-satunya inang alami dan *reservoir* infeksi. Bakteri *Salmonella* masuk ke dalam tubuh melalui saluran pencernaan. Awalnya bakteri masuk ke dalam mulut yang mengonsumsi makanan yang terkontaminasi

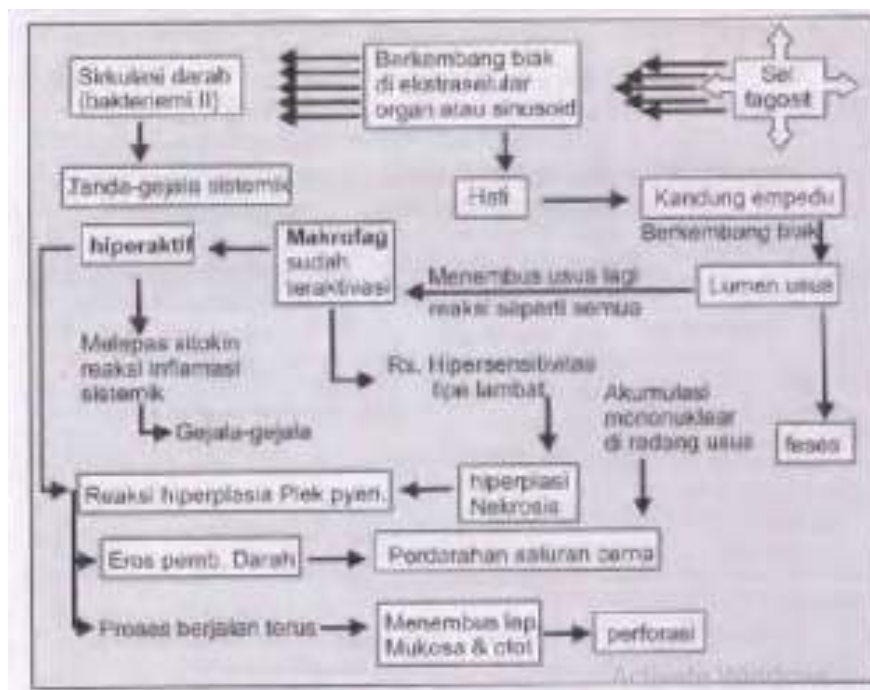
bakteri *Salmonella*. Sebagian bakteri mati dalam lambung karena suasana asam ( $\text{pH} < 2$ ). Sebagian lainnya yang masih hidup akan masuk ke dalam usus halus. Bakteri akan melekat pada sel-sel mukosa usus. Jika respon imunitas humoral mukosa (IgA) usus rendah, bakteri akan menginvasi mukosa dan menembus sel-sel epitel, khususnya sel-sel M yaitu sel epitel khusus yang melapisi *plaque* Peyer. Bakteri *Salmonella Typhi* masuk ke lamina propria dan berkembang biak serta difagosit oleh sel fagosit.<sup>16,17</sup>

Bakteri berkembang biak di makrofag lalu dibawa ke *plaque* Peyer ileum distal dan menuju kelenjar getah bening mesenterika, kemudian masuk ke sirkulasi sistemik. Pada tahap ini berlangsung bakteremia pertama. Makrofag akan menyebar ke organ retikuloendotelial tubuh, terutama hati dan limpa. Fase ini dianggap masa inkubasi yang terjadi selama 7-14 hari, pada organ-organ tersebut bakteri *Salmonella Typhi* akan meninggalkan sel-sel fagosit, lalu akan berkembang biak di luar sel, kemudian bakteri akan masuk ke sirkulasi sistemik kembali melalui ductus torasikus, bakteri dapat mencapai organ manapun terutama hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan kembali ke *plaque* Peyer dari ileum. Tahap ini merupakan bakteremia yang kedua disertai dengan timbulnya demam dan gejala klinis.<sup>1,3,16</sup>



**Gambar 2.3 Gambar Patogenesis Demam Tifoid<sup>16</sup>**

Dari hati, bakteri akan masuk ke dalam kandung empedu, berkembang biak dan diekskresikan bersama cairan empedu ke dalam lumen usus. Di dalam lumen usus, bakteri akan menginvasi mukosa usus kembali dan menyebabkan makrofag menyintesis dan melepaskan berbagai sitokin proinflamasi yaitu TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, dan sitokin lainnya.<sup>17</sup> Sebagian bakteri dikeluarkan bersama feses dan sebagian kembali masuk ke dalam sirkulasi setelah menembus usus, dan terulang kembali proses yang sama, tetapi karena makrofag telah teraktivasi dan hiperaktif maka ketika ada bakteri *Salmonella Typhi* yang difagosit akan menimbulkan pelepasan beberapa mediator inflamasi yang akan menimbulkan gejala sistemik seperti demam berkepanjangan, myalgia, malaise, sakit kepala, sakit perut, dan perubahan kesadaran. Diduga proses pelepasan berbagai mediator inflamasi dari makrofag dan leukosit distimulasi oleh endotoksin yang dihasilkan oleh *Salmonella Typhi*, suatu kompleks lipopolisakarida, bersifat pirogenik dan dapat memperbesar reaksi peradangan.<sup>1,16</sup>



Gambar 2.4 Gambar Patogenesis Demam Tifoid<sup>16</sup>

### 2.1.5 Gejala Klinis

Gejala klinis demam tifoid bermacam-macam, proses perjalanan penyakit berada pada jangka waktu singkat dan jarang menetap lebih dari 2 minggu. Pada anak, periode inkubasi bakteri *Salmonella Typhi* antara 5-40 hari, dengan rata-rata antara 10-14 hari. Semua penderita demam tifoid akan mengalami demam pada awal penyakit, yang merupakan gejala utama demam tifoid. Pada awal sakit demam bersifat samar, lalu suhu tubuh sering naik turun. Pagi lebih rendah atau normal sedangkan pada sore hingga malam suhu lebih tinggi. Demam akan naik secara bertahap setiap harinya dan mencapai titik tertinggi pada akhir minggu pertama atau minggu kedua, dan disertai banyak gejala sistemik lain seperti sakit kepala, nyeri otot, pegal, insomnia, mual dan muntah, nyeri perut, radang tenggorokan dan anoreksia. Bila demam sudah tinggi, dapat disertai dengan gejala sistem saraf pusat. Pada minggu kedua intensitas demam kadang terus menerus. Minggu ketiga sampai minggu keempat suhu tubuh turun secara perlahan dan dapat kembali normal.<sup>1,3</sup>

### 2.1.6 Penegakan Diagnosis

Penegakkan diagnosa dilakukan secara cepat, tepat, dan meminimalisir terjadinya komplikasi. Diagnosis dilakukan dengan beberapa cara, yaitu :

#### 1. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Masa inkubasi berlangsung selama 10-14 hari, gejala klinis muncul dari gejala ringan sampai gejala berat.<sup>16</sup> Gejala klinis adalah demam, gangguan gastrointestinal, dan kadang diikuti dengan gangguan kesadaran, dengan gejala tersebut maka seseorang dapat didiagnosis tersangka demam tifoid.<sup>3</sup> Pada pemeriksaan fisik, tampak lidah kotor (berwarna putih di bagian tengah dan kemerahan di bagian tepi dan ujung), hepatomegali, splenomegali, distensi abdominal, tenderness, bradikardia, hingga ruam makulopapular berwarna merah muda yang disebut dengan rose spot.<sup>3,18</sup>



## 2. Pemeriksaan Laboratorium

### a. Pemeriksaan Hematologi Rutin

Terdapat gambaran leukopenia atau leukosit di bawah normal, dengan nilai dibawah  $9000/\mu\text{L}$ , pada anak-anak jumlah normal leukosit  $9000-13500/\mu\text{L}$ . Jumlah normal leukosit pada orang dewasa  $4500-11000/\mu\text{L}$ . Leukopenia terjadi akibat depresi sumsum tulang karena endotoksin dan peran mediator endogen. Leukopenia pada penderita demam tifoid sebesar 25%, tetapi banyak laporan yang mengatakan bahwa leukosit kebanyakan dalam batas normal bahkan ditemukan leukositosis ringan. Pada anak-anak nilai normal limfosit 25-33% dan pada orang dewasa 25-50%. Ditemukan juga limfositosis relatif yang disebabkan karena adanya infeksi atau peradangan, monositosis, dan eosinofilia pada pemeriksaan hitung jenis leukosit. Ada juga ditemukan trombositopenia ringan selama beberapa minggu, berhubungan dengan produksi trombosit yang menurun dan destruksi yang meningkat oleh hati dan limpa.<sup>1,3</sup>

### b. Uji Widal

Uji Widal adalah suatu metode serologik untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen bakteri *Salmonella*. Uji Widal bertujuan untuk menentukan ada atau tidaknya aglutinin di dalam serum penderita tersangka demam tifoid.<sup>16</sup> Sensitivitas uji widal adalah 32-95% dan spesifitasnya adalah sebesar 58-100%.<sup>19</sup>

Interpretasi hasil tes widal dianggap positif :

1. Titer antigen O sampai 1/80 pada awal penyakit berarti suspek demam tifoid, kecuali pasien yang telah mendapat vaksinasi.
2. Titer antigen O diatas 1/160 berarti indikasi kuat terhadap demam tifoid.
3. Titer antigen H sampai 1/40 berarti suspek terhadap demam tifoid kecuali pada pasien yang divaksinasi jauh lebih tinggi.
4. Titer antigen H diatas 1/80 memberi indikasi adanya demam tifoid.

### c. TUBEX TF

TUBEX TF adalah pemeriksaan diagnostik in vitro semikuantitatif untuk mendiagnosis demam tifoid akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella Typhi* dengan cara mendeteksi secara spesifik antibodi IgM terhadap antigen *Salmonella Typhi* O9 lipopolisakarida.<sup>20</sup> Sensitivitas Tubex TF adalah 55-100% dan spesifitasnya adalah 58-100%.<sup>19</sup>

**Tabel 2.1 Interpretasi Hasil TUBEX TF<sup>21</sup>**

| Skor | Interpretasi  | Penjelasan  |
|------|---------------|---|
| ≤2   | Negatif       | Tidak menunjukkan infeksi demam tifoid aktif Kontrol negatif – TUBEX TF   |
| 3    | Border line   | Pengukuran tidak dapat disimpulkan. Ulangi pengujian, apabila masih meragukan dan lakukan sampling ulang beberapa hari kemudian.  |
| 4    | Positif Lemah | Menunjukkan infeksi demam tifoid aktif (positif lemah)  |
| 6-10 | Positif Kuat  | Indikasi kuat infeksi demam tifoid aktif (positif kuat) Kontrol positif – TUBEX TF  |
|      | Indeterminate | Ketidakjelasan pengukuran diakibatkan oleh : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Protokol pengujian tidak diikuti dengan baik</li> <li>2. Kualitas sampel kurang baik. Lakukan sampling dan pengujian ulang.</li> </ol> |

#### d. Typhoid IgM dan IgG

Uji dilakukan dengan mendeteksi antibody immunoglobulin M (IgM) dan immunoglobulin G (IgG) pada protein membran luar *Salmonella Typhi*. Hasil positif pada uji typhidot didapatkan 2 – 3 hari setelah infeksi dan dapat diidentifikasi secara spesifik antibody IgM dan IgG terhadap antigen *Salmonella typhi*.<sup>16</sup> Sensitivitas IgM dan IgG adalah sebesar 54-67% dan untuk spesifitasnya adalah sebesar 54-95%.<sup>19</sup>

#### 2.1.7 Prognosis

Prognosis pasien demam tifoid tergantung dari ketepatan diagnosis dan pemberian antibiotik yang sesuai dengan pasien. Faktor lain yang mempengaruhi prognosis adalah usia, kesehatan dan nutrisi, serotipe dan ada tidaknya komplikasi. Bayi dan anak-anak yang mengalami malnutrisi dan pasien yang terinfeksi akan mengalami resistensi multi-obat dan memiliki risiko tinggi untuk mendapatkan prognosis yang buruk.<sup>22</sup>

#### 2.1.8 Pencegahan

Secara umum, agar tidak tercemar *Salmonella typhi*, kita harus memperhatikan kualitas makanan dan minuman yang akan dikonsumsi. *Salmonella typhi* bertahan di dalam air dan akan mati jika berada pada suhu setinggi 60°C dalam beberapa menit atau dengan proses iodinasi atau klorinasi. Begitu juga pada makanan, *Salmonella typhi* akan mati secara merata pada suhu setinggi 60°C. Penurunan endemisitas suatu negara atau daerah tergantung pada baik dan buruknya ketersediaan sarana air dan pengaturan pembuangan sampah serta tingkat kesadaran individu terhadap kebersihan.<sup>3</sup>

## 2.2 Demam

### 2.2.1 Definisi

Keadaan suhu tubuh berada di atas normal disebabkan terjadinya peningkatan pusat pengatur suhu yang terletak di hipotalamus dan dipengaruhi oleh sitokin IL-1, merupakan gejala umum dari penyakit infeksi, tetapi bisa dikarenakan penyakit non-infeksi atau karena keadaan fisiologis.<sup>3</sup>

### 2.2.2 Etiologi

Terjadi karena peningkatan *set point* atau karena ketidakseimbangan antara produksi dan pengaturan panas. Penyakit yang paling sering menyebabkan demam adalah penyakit infeksi sebanyak 50%, penyakit vaskular-kolagen sebesar 15%, akibat neoplasma sebanyak 7%, inflamasi pada usus besar sebanyak 4%, dan penyakit lain sebesar 12%.<sup>3</sup>

### 2.2.3 Nilai Suhu Tubuh Normal dan Derajat Demam

Pengukuran suhu tubuh terdapat di aksila, oral, telinga dan rektal. Dikatakan demam jika suhu tubuh diatas 37°C, tetapi sesuai dengan tempat pengambilannya karena bisa terdapat perbedaan sekitar 0,5°C, misalnya suhu rektal lebih tinggi dari suhu oral. Lalu ada hiperpireksia yaitu keadaan kenaikan suhu tubuh lebih dari sama dengan 41°C.<sup>16</sup>

**Tabel 2.2 Nilai Suhu Tubuh Berdasarkan Lokasi Pengukuran<sup>3</sup>**

| Metode Pengukuran | Suhu Normal |
|-------------------|-------------|
| Rektal            | 36,8-38°C   |
| Membran Timpani   | 35,7-37,5°C |
| Oral              | 35,5-37,5°C |
| Aksila            | 34,7-37,3°C |

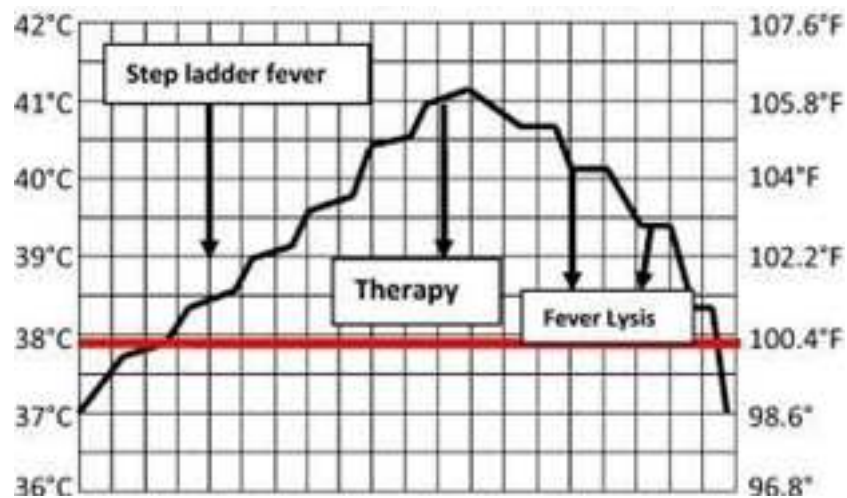
**Tabel 2.3 Derajat Demam<sup>23</sup>**

| Derajat Demam | °C        |
|---------------|-----------|
| Normal        | 35,8-36,9 |
| Ringan        | 37,6-38   |
| Sedang        | 38,1-38,5 |
| Tinggi        | 38,6-39,4 |

|               |         |
|---------------|---------|
| Sangat Tinggi | 39,5-42 |
|---------------|---------|

#### 2.2.4 Pola Demam pada Anak dengan Demam Tifoid

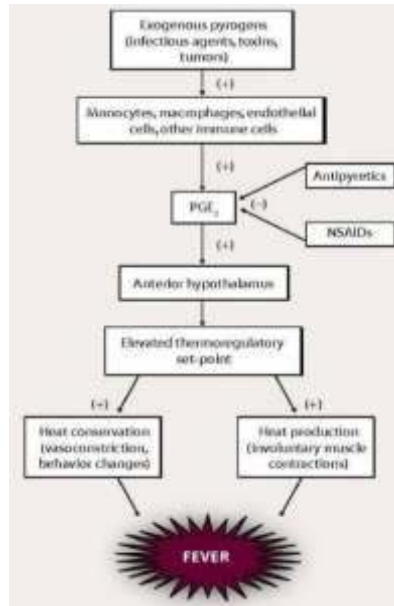
Demam kontinyu adalah karekteristik dari demam tifoid, dan dikenal juga dengan kenaikan suhu secara lambat dan bertahap atau *step ladder fever*.<sup>2</sup> Demam ditandai dengan naiknya suhu tubuh setiap hari yang turun pada pagi hari di hari berikutnya, dan puncak demam akan meningkat secara progresif dari hari ke hari.<sup>12</sup> Demam yang meningkat setiap hari dari rendah menjadi tinggi pada hari ketiga hingga keempat penyakit. Demam biasanya paling rendah pada pagi hari dan memuncak pada sore atau malam hari dan terjadi pada minggu pertama dan minggu kedua sejak timbulnya gejala. Pada pasien anak dan dewasa dengan demam tifoid pola demam yang ditemukan sama.<sup>24</sup>



Gambar 2.5 Pola Demam pada Demam Tifoid<sup>2</sup>

### 2.2.5 Patogenesis Demam

Demam muncul akibat senyawa yang dinamakan pirogen. Pirogen eksogen adalah senyawa yang bersumber dari luar tubuh pejamu, biasanya merangsang demam setelah 2 jam terpapar. Bakteri gram negatif memproduksi pirogen eksogen dalam bentuk kompleks lipopolisakarida yang disebut endotoksin yang menyebabkan meningkatnya suhu tergantung dari dosis endotoksin tersebut. Pirogen eksogen akan merangsang pelepasan pirogen endogen. Pirogen endogen (sitokin) tersebut diduga mencapai sirkumventrikular otak yang tidak memiliki sawar darah otak, sehingga pirogen endogen dapat masuk. Didalam pusat pengendalian suhu tubuh di hipotalamus pirogen endogen menimbulkan perubahan metabolik, yaitu sintesis prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) yang memengaruhi pusat pengendalian suhu tubuh sehingga meningkatkan termoregulasi *set point*.



Gambar 2.6 Patogenesis Demam<sup>3</sup>

## 2.3 Leukosit

### 2.3.1 Definisi Leukosit

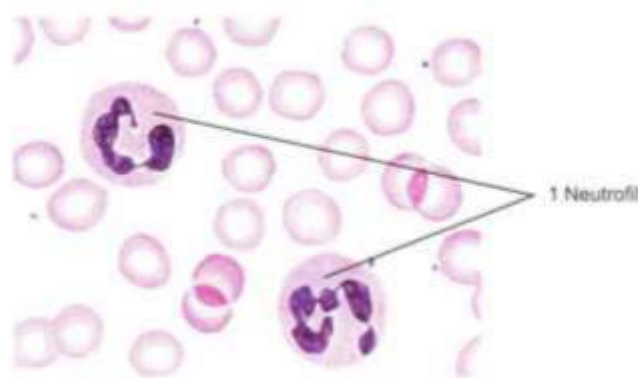
Leukosit adalah unit sel darah yang dapat bergerak pada sistem pertahanan imun tubuh, yaitu suatu sistem pertahanan internal yang mengenali dan menghancurkan benda-benda asing yang berada di dalam tubuh.<sup>25</sup>

### 2.3.2 Jenis Leukosit

Terdapat lima jenis leukosit yang berbeda di dalam darah yaitu neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit. Kelima jenis leukosit dibagi menjadi 2 jenis. Jenis pertama, yaitu granulosit yaitu sel yang mengandung granula dan polimorfonukleus atau bentuk ini beragam, jenis leukosit yang masuk kedalam jenis ini yaitu neutrofil, eosinofil dan basofil. Jenis yang kedua adalah agranulosit atau selnya tidak memiliki granula dan mononukleus yang artinya satu inti, yang masuk ke dalam kategori yaitu monosit dan limfosit.<sup>25</sup>

1. Granulosit :
  - a. Neutrofil

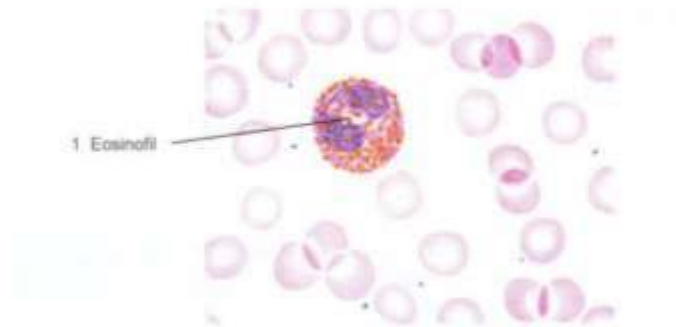
Terdapat 50-70% dari total sel darah putih. Berfungsi menelan dan menghancurkan bakteri secara intraseluler dan selalu menjadi pertahanan pertama terhadap adanya invasi bakteri. Peningkatan neutrofil darah atau neutrofilia biasanya terjadi infeksi bakteri akut. Penurunan neutrofil disebabkan karena proses kemoterapi untuk mengatasi penyakit kanker.<sup>25,26</sup>



**Gambar 2.7 Neutrofil**<sup>27</sup>

b. Eosinofil

Memiliki butiran berwarna gelap dengan eosin, pewarna merah. Umumnya memiliki 2-4% dari sel darah putih yang berada di sirkulasi. Peningkatan eosinofil dalam darah berkaitan dengan munculnya keadaan alergik dan berkaitan dengan adanya parasit internal. Penurunan eosinofil terjadi karena adanya infeksi yang berat.<sup>25,26</sup>



**Gambar 2.8 Eosinofil<sup>27</sup>**

c. Basofil

Berjumlah 1% populasi sel darah putih yang bersirkulasi. Mekanisme kerja basofil yaitu akan ke tempat cedera dan melintasi endotelium kapiler untuk menumpuk di jaringan yang rusak, tempat mereka mengeluarkan granula ke dalam cairan interstitial, selanjutnya mensintesis dan menyimpan histamin untuk vasodilatasi dan heparin yang salah satu fungsinya untuk mencegah pembekuan darah. Penurunan basofil





disebabkan karena adanya infeksi kuman, virus dan parasit.<sup>25,26</sup>

### Gambar 2.9 Basofil<sup>27</sup>

## 2. Agranulosit :

### a. Monosit

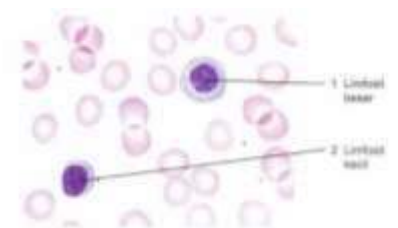
Berbentuk sferis dan nukleus berukuran besar dan cenderung berbentuk oval. Monosit dengan berjumlah 2-8% dari sel darah putih yang bersirkulasi. Bekerja sebagai fagosit, di jaringan akan melakukan pematangan dan membesar yang dikenal dengan nama makrofag. Peningkatan monosit terjadi karena gejala seperti demam, penurunan berat badan, keringat di malam hari dan kanker. Penurunan monosit terjadi karena adanya toksin dan kemoterapi.<sup>25,26</sup>



Gambar 2.10 Monosit<sup>27</sup>

### b. Limfosit

Biasanya memiliki nukleus bulat dan besar yang di kelilingi oleh lingkaran tipis sitoplasma dan menempati 20-30% dari jumlah leukosit yang bersirkulasi.<sup>26</sup>



Gambar 2.11 Limfosit<sup>27</sup>

Darah yang bersirkulasi mengandung tiga kelas limfosit fungsional, dan ketiganya tidak dapat dibedakan dengan mikroskop cahaya, yaitu :

a. Sel B (Limfosit B)

Limfosit B menghasilkan antibodi, dan berperan dalam imunitas humoral. Antibodi ini didistribusikan oleh darah, getah bening, dan cairan interstitial, antibodi akan mengikat benda asing yang mengandung antigen spesifik, misalnya bakteri yang memicu produksi antibodi tersebut dan menandainya untuk dihancurkan. Sel B teraktivasi dan akan berdiferensiasi menjadi sel plasma, yang dikhususkan untuk mensintesis dan mengeluarkan antibodi.<sup>25,26</sup>

b. Sel T (Limfosit T)

Limfosit T berfungsi untuk menghancurkan sel sasaran dengan mengeluarkan zat kimia untuk melubangi sel target, dinamakan imunitas selular.<sup>25,26</sup>

c. Sel-sel (NK)

Sel ini bertanggung jawab dalam pengawasan kekebalan yaitu mendeteksi dan menghancurkan sel-sel abnormal berikutnya. Sel-sel NK kadang dikenal sebagai limfosit granular besar dan penting dalam mencegah kanker.<sup>26</sup>

### 2.3.3 Nilai Normal

Leukosit pada orang dewasa dikatakan normal jika jumlahnya 4500-11000/ $\mu$ L.<sup>1</sup> Leukosit pada anak diklasifikasikan berdasarkan interval usia. Jumlah total leukosit pada anak yaitu<sup>28</sup>

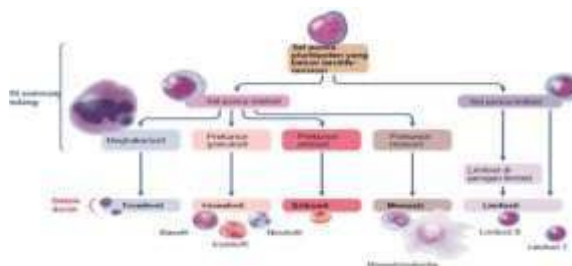
**Tabel 2.4 Nilai normal leukosit**

| No | Usia         | Konvensional  |        |
|----|--------------|---------------|--------|
|    |              | Nilai Rujukan | Satuan |
| 1  | Lahir        | 9000 – 30000  |        |
| 2  | 1 Hari       | 9400 – 30000  |        |
| 3  | 1 Bulan      | 5000 - 19500  | μL     |
| 4  | 1 – 3 Tahun  | 6000 - 17500  |        |
| 5  | 5 – 7 Tahun  | 5500 - 15500  |        |
| 6  | 8 – 18 Tahun | 4500 - 13500  |        |

Kondisi seperti infeksi, peradangan dan reaksi alergi menyebabkan perubahan karakteristik pada jumlah darah putih atau leukosit yang bersirkulasi. Dengan memeriksa apusan darah diperoleh jumlah hitung jenis dari sel darah putih. Istilah leukopenia yaitu menunjukkan jumlah leukosit yang kurang dari normal. Sedangkan leukositosis mengacu pada jumlah leukosit yang lebih dari normal.<sup>26</sup>

### 2.3.4 Leukopoiesis

Semua jenis leukosit berasal dari prekursor umum sel punca pluripoten yang juga menghasilkan sel darah lainnya, yaitu eritrosit dan trombosit. Sel-sel yang menjadi leukosit akan berdiferensiasi menjadi berbagai turunan sel dan melakukan proliferasi yang dipengaruhi oleh faktor stimulatorik yang sesuai.<sup>25</sup>



## **Gambar 2.12 Hemopoiesis<sup>25</sup>**

### **2.3.5 Hubungan Jumlah Leukosit pada Anak dengan Demam Tifoid**

Leukopenia sebagai salah satu ciri utama demam tifoid, leukopenia terjadi karena metabolisme bakteri dan toksinnya di sumsum tulang yang mengakibatkan supresi sumsum tulang tempat utama mielopoiesis dan terjadi hemofagositosis yaitu temuan patologis berupa adanya makrofag yang teraktivasi dan memfagosit leukosit dan sel – sel prekursorinya. Hal tersebut dianggap mekanisme penting dalam perubahan leukosit pada pasien demam tifoid. Namun, penelitian yang telah dilakukan oleh Ifeanyi (2014) dan Uplaonkar dkk (2017) menunjukkan keadaan leukopenia hanya terjadi pada 20-25% kasus.<sup>29,30</sup>

Menurut Bruschi (2019), Leukositosis sering terjadi pada 10 hari pertama anak-anak dan dapat juga disebabkan oleh bakteremia, infeksi lokal, perforasi usus, atau komplikasi lain.<sup>12</sup> Pada penelitian yang dilakukan Uplaonkar (2017) ditemukan 77,59% penderita demam tifoid memiliki hasil jumlah leukosit yang normal.<sup>29</sup>

Pada penelitian Ozougwu (2016) ditemukan penurunan jumlah leukosit pada pasien demam tifoid pria dan wanita dibandingkan dengan pria dan wanita yang tidak mengalami demam tifoid. Rata-rata leukosit pria tanpa demam tifoid 7.100 $\mu$ L sedangkan pada pria dengan demam tifoid ditemukan rata-rata leukosit sebesar 5.500 $\mu$ L. Pada wanita tanpa demam tifoid 9.100 $\mu$ L dan wanita dengan demam tifoid leukositnya 4.500 $\mu$ L.<sup>31</sup>

Ditemukan bahwa endotoksin menyebabkan perubahan pada sel-sel sumsum tulang dan penurunan signifikan dalam jumlah sel darah merah, sel darah putih, jumlah trombosit, kadar hemoglobin dan persentase hematokrit.<sup>32</sup>

## **2.4 Limfosit**

### **2.4.1 Definisi**

Limfosit adalah salah satu jenis leukosit dan secara spesifik berguna untuk membentuk pertahanan imun terhadap benda asing.<sup>25</sup>

### 2.4.2 Nilai Normal

Kumpulan limfosit darah pada orang dewasa sekitar 60 hingga 80% terdiri dari limfosit T dan sekitar 20% terdiri dari limfosit B. Kadar limfosit darah total sangat bervariasi sesuai usia.<sup>33</sup>

**Tabel 2.5 Nilai Normal Persentase Limfosit Berdasarkan Usia<sup>28</sup>**

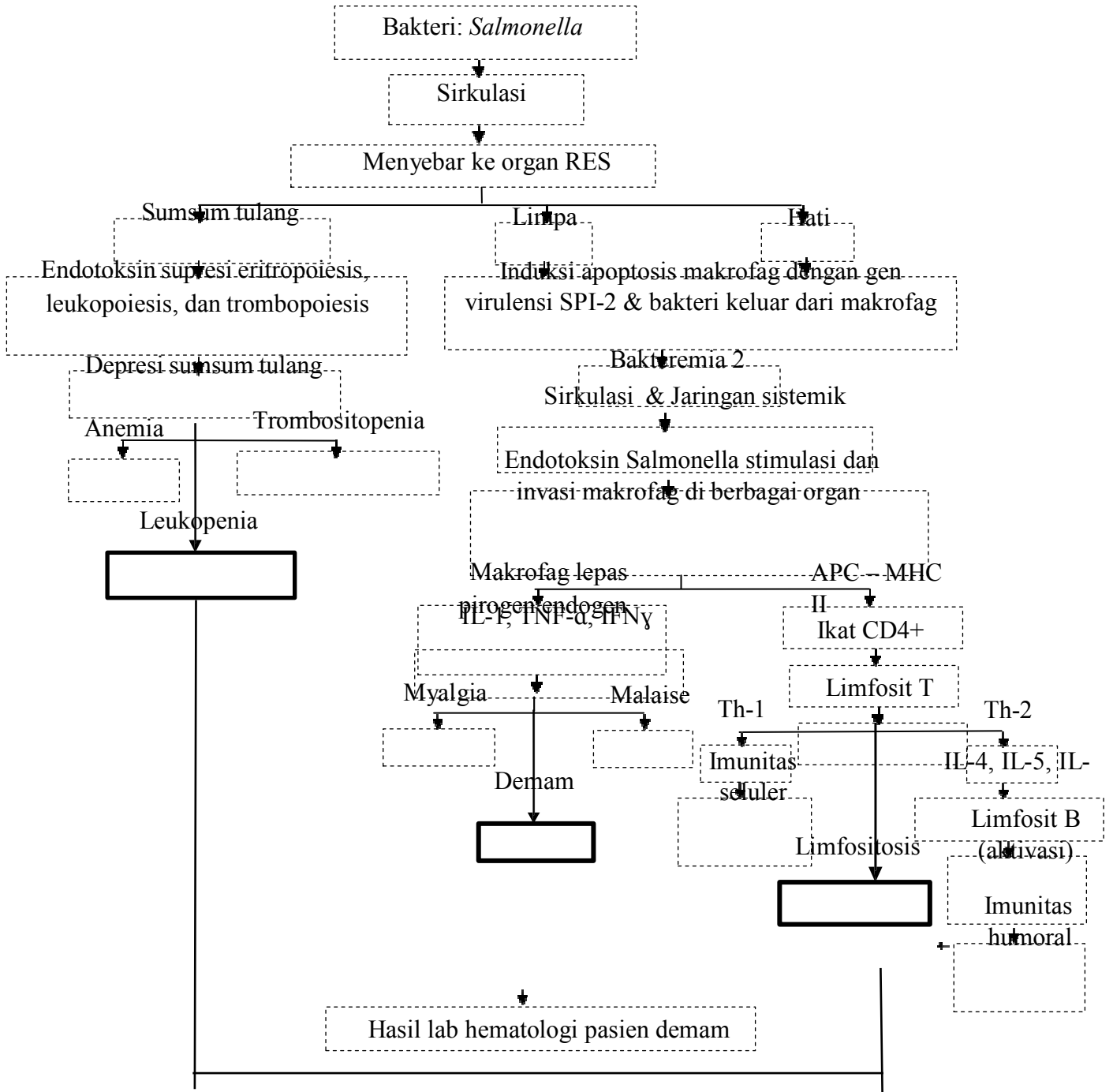
| No | Usia   | Konvensional  |        |
|----|--------|---------------|--------|
|    |        | Nilai Rujukan | Satuan |
| 1  | Anak   | 25-33         | %      |
| 2  | Dewasa | 25-50         | %      |

### 2.4.3 Hubungan Persentase Limfosit pada Anak dengan Demam Tifoid

Penelitian Uplaonkar dkk (2017) mengatakan bahwa parameter non-spesifik dari demam tifoid biasanya limfositosis relatif.<sup>29</sup> Pada penelitian Rachman dkk (2017) mengatakan limfositosis relatif adalah jika persentase limfosit dari hasil hitung jenis leukosit diatas normal sesuai usia, sedangkan jumlah leukosit keseluruhan normal atau leukopenia merupakan salah satu pendukung diagnosis demam tifoid dimana penyebab demam sangat bervariasi khususnya pada anak.<sup>34</sup>

Pada penelitian Ifeanyi (2014) menunjukkan terdapat perbedaan persentase limfosit pada orang dengan demam tifoid dan pada orang tanpa demam tifoid, pada orang dengan demam tifoid dengan rata-rata persentase limfosit adalah 61% dan pada orang tanpa demam tifoid dengan rata-rata persentase limfosit adalah 42%.<sup>30</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Shrivastava dkk (2015) menunjukkan hasil limfositosis relatif dengan persentase limfosit rata-rata adalah 59%.<sup>35</sup>

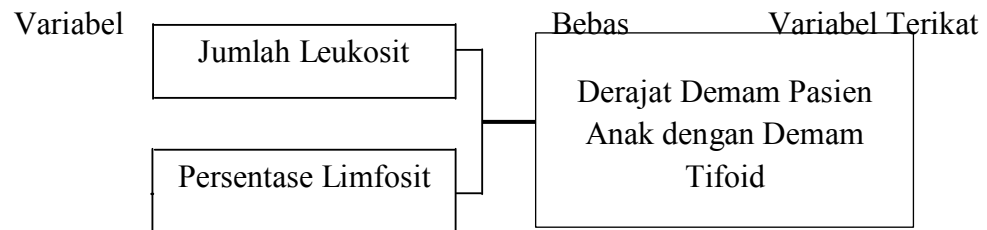
### 2.5 Kerangka Teori



 Tidak diteliti



Diteliti

**2.6 Kerangka Konsep****Bagan 2.1 Kerangka Teori****Bagan 2.2 Kerangka Konsep**

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di RS Advent jalan Gatot Subroto Km 4, Sei Sikambing D, Kec. Medan Petisah, Kota Medan, Sumatera Utara.

##### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober – Desember 2022

#### **3.3 Populasi Penelitian**

##### **3.3.1 Populasi Target**

Populasi target pada penelitian ini adalah anak dengan demam tifoid yang dirawat inap di RS Advent Medan.

##### **3.3.2 Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah anak dengan demam tifoid yang dirawat inap di RS Advent Medan periode Maret 2021 – Juni 2022.



### 3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

#### 3.4.1 Sampel

Sampel penelitian ini adalah anak dengan demam tifoid yang dirawat inap di RS Advent periode Maret 2021 – Juni 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### 3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Pemilihan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *Purposive Sampling*.

### 3.5 Estimasi Besar Sampel

Sampel untuk penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus Slovin :

\_\_\_\_\_

Keterangan :

= Besar Sampel

N = Besar Populasi

= Tingkat kesalahan dalam penelitian yang dapat ditolerir = 0,05

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Jadi besar sampel yang akan di teliti dalam penelitian ini sebanyak 127 orang.

### **3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

#### **3.6.1 Kriteria Inklusi**

1. Pasien anak dengan demam yang skor uji TUBEX TF  $\geq$  4.
2. Pasien anak dengan demam yang berusia 0-18 tahun yang rawat inap dan suhu dicek pada pengukuran axilla.
3. Pemeriksaan temperatur dan laboratorium dilakukan dihari yang sama.

#### **3.6.2 Kriteria Eksklusi**

1. Pasien yang mempunyai komplikasi, penyakit penyerta, penyakit infeksi lain dan penyulit (misal : Infeksi pernafasan dan Imunodefisiensi)
2. Pasien yang data rekam mediknya tidak lengkap (misal : identitas pasien, tanggal dan waktu opname, hasil anamnesis, hasil pemeriksaan jumlah leukosit, persentase limfosit dan TUBEX TF).

### **3.7 Prosedur Kerja**

#### **3.7.1 Instrumen Penelitian**

Instrumen pada penelitian ini adalah data sekunder yaitu rekam medik.

#### **3.7.2 Cara Kerja**

Langkah – langkah penelitian yang akan dilakukan adalah sebagai berikut :

1. Mengajukan surat izin melakukan penelitian kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.
2. Mengajukan Permohonan izin penelitian kepada RS Advent Medan.
3. Pengambilan data rekam medik yang memuat informasi mengenai derajat demam, jumlah leukosit dan persentase limfosit pada pasien anak dan menentukan sampel yang termasuk dalam kriteria inklusi dan eksklusi.
4. Peneliti melakukan analisa data dan membuat laporan penelitian.

### 3.8 Identifikasi Variabel

#### 3.8.1 Variabel Bebas

Jumlah leukosit dan persentase limfosit pada pasien anak dengan demam tifoid.

#### 3.8.2 Variabel Terikat

Derajat demam pada pasien anak dengan demam tifoid.

### 3.9 Definisi Operasional

| Variabel                               | Definisi operasional   | Alat ukur   | Hasil ukur  | Skala ukur |
|--|--|-------------|---|------------|
| Derajat demam pada pasien demam tifoid | Meningkatnya suhu tubuh dari suhu normal sehari-hari yang berhubungan dengan meningkatnya <i>set point</i> di hipotalamus yang disebabkan adanya infeksi akibat bakteri <i>Salmonella Typhi</i> . Derajat Demam diambil saat suhu paling tinggi. | Rekam medik | 1. Demam Ringan (37,6 – 38 °C)<br>2. Demam Sedang (38,1 – 38,5 °C)<br>3. Demam Tinggi (38,6-39,4°C)<br>4. Demam Sangat Tinggi (39,5-42,0°C) | Ordinal    |
| Jumlah Leukosit                        | Leukosit adalah unit sel darah yang dapat bergerak dan berperan dalam sistem pertahanan imun tubuh. Jumlah   | Hasil Lab   | 1. Leukositosis : (>13500/ $\mu$ L)<br>2. Normal : (9000-13500/ $\mu$ L)<br>3. Leukopenia : (<9000/ $\mu$ L)                                | Ordinal    |

---

|                     |  |           |  |
|---------------------|--|-----------|--|
|                     | leukosit diambil   |           |  |
|                     | pada saat pasien masuk rawat inap.   |           |  |
| Persentase Limfosit | Limfosit adalah sel darah putih yang spesifiknya berguna untuk membentuk pertahanan imun terhadap benda asing. Persentase limfosit diambil pada saat pasien masuk rawat inap | Hasil Lab | 1. Limfositosis: Ordinal (>33%)<br>2. Normal: (25 – 33 %)<br>3. Limfopenia: (<25%) |

---

### 3.10 Analisa Data

#### 1. Analisis Univariat

Analisis Univariat dilakukan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik atau distribusi dari setiap variabel yang digunakan pada penelitian, baik variabel bebas maupun variabel terikat.

#### 2. Analisis Bivariat

Analisis Bivariat dilakukan untuk melihat hubungan dari variabel bebas dengan variabel terikat. Analisis bivariat yang dipakai dalam penelitian ini menggunakan uji *Chi-Square*.