

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit demam tifoid merupakan suatu penyakit bersifat sistemik yang disebabkan oleh infeksi gram-bakteri negatif *Salmonella typhi*. Penyebaran penyakit demam tifoid ditransmisikan melalui fecal dan oral yang berasal dari air minum atau makanan yang terkontaminasi.<sup>1</sup>

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2018 menyatakan angka kejadian demam tifoid di seluruh dunia terdapat 11 hingga 20 juta kejadian dengan kisaran 128.000 hingga 161.000 orang meninggal dunia tiap tahunnya. Termasuk kelompok anak-anak dan masyarakat miskin yang berada pada risiko tertinggi dengan populasi yang mengalami kekurangan dalam pemasukan air bersih dan higienis yang buruk. Kejadian demam tifoid menjadi masalah di bidang kesehatan dalam masyarakat pada daerah Asia Tenggara, Amerika, Afrika dan Pasifik Barat.<sup>2</sup>

Menurut hasil *Laporan Kinerja Instansi Pemerintah (LKIP) Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara* pada tahun 2020 menyatakan dari sepuluh penyakit terbesar di ruang rawat inap fasilitas kesehatan tingkat lanjutan (FKTL) kejadian demam tifoid atau typhoid fever menempati peringkat ketiga sebanyak 15.233 kejadian.<sup>3</sup> Sedangkan pada tahun 2021 kejadian demam tifoid didapatkan sebanyak 11.550 kejadian.<sup>4</sup>

Keluhan yang paling banyak dijumpai pada pasien demam tifoid adalah demam.<sup>5</sup> Pada tahap invasi, didapatkan suhu tubuh mengalami turun naik secara bertahap-tahap. Terkadang suhu tubuh saat pagi hari mengalami penurunan dan peningkatan saat malam hari. Pada akhir minggu ke-1, intensitas demam telah mencapai suhu tubuh tertinggi dan akan terus-menerus tinggi selama minggu ke-2. Pada tahap evolusi, intensitas demam mulai turun secara perlahan dalam waktu yang cukup lama.<sup>6</sup>

Demam tidak diartikan sebagai suatu penyakit, melainkan diartikan sebagai keluhan dari suatu penyakit sebagai reaksi tubuh dalam melawan penyakit atau infeksi.<sup>7</sup> Pada manusia memiliki suhu tubuh normal berkisar 36,5°C hingga 37,5°C.<sup>8</sup> Demam disebabkan karena adanya mikroorganisme atau merupakan suatu reaksi imun yang tidak berasal dari suatu infeksi pada tubuh yang dimana dalam leukosit terjadi suatu proses pengeluaran pirogen yang sudah terangsang sebelumnya oleh pirogen eksogen.<sup>9</sup>

Pemeriksaan laboratorium salah satunya yaitu pemeriksaan darah tepi dapat digunakan sebagai penunjang untuk menegakkan diagnosis pada pasien demam tifoid.<sup>10</sup> Meskipun pada pemeriksaan darah perifer lengkap sering didapatkan pasien mengalami leukopenia. Dapat juga didapatkan pasien mengalami kadar leukosit normal atau leukositosis.<sup>11</sup> Pada pasien dengan leukopenia dan limfositosis dapat menjadi dugaan yang kuat diagnosis demam tifoid.<sup>10</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gayatari pada tahun 2018, bahwa terdapat hubungan antara tingkat demam dengan hasil pemeriksaan leukosit pada penderita demam tifoid anak di RSUD Tabanan Kabupaten Tabanan Provinsi Bali.<sup>12</sup> Namun, berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Selawati pada tahun 2016, bahwa tidak terdapat hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit pada penderita demam tifoid anak di Rumah Sakit Umum Daerah Labuang Baji Makassar.<sup>13</sup>

Berdasarkan survey pendahuluan yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan didapatkan jumlah data penderita demam tifoid tahun 2019 sebanyak 200 anak, tahun 2020 sebanyak 48 anak dan tahun 2021 sebanyak 54 anak.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit pada penderita demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan penjelasan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan suatu masalah pada penelitian yang akan dilakukan yaitu “Apakah terdapat hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit pada penderita demam tifoid anak di RSUD Pirngadi Medan?”

## **1.3 Hipotesis**

Ha = Terdapat hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit pada penderita demam tifoid anak di RSUD Pirngadi Medan.

Ho = Tidak terdapat hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit pada penderita demam tifoid anak di RSUD Pirngadi Medan.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit penderita demam tifoid anak di RSUD Pirngadi Medan pada tahun 2019 – 2021.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

Yang menjadi tujuan khusus dalam penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui karakteristik penderita demam tifoid anak berdasarkan jenis kelamin di RSUD Pirngadi Medan pada tahun 2019 - 2021.
2. Untuk mengetahui gambaran tingkat demam pada penderita demam tifoid anak di RSUD Pirngadi Medan pada tahun 2019 - 2021.
3. Untuk mengetahui gambaran kadar leukosit pada penderita demam tifoid anak di RSUD Pirngadi Medan pada tahun 2019 - 2021.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat yaitu:

### **1.5.1 Bagi peneliti**

Sebagai sarana untuk menambah atau meningkatkan pengetahuan bagi peneliti tentang hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit penderita demam tifoid anak di RSUD Pirngadi Medan.

### **1.5.2 Bagi Instansi Kesehatan**

Penelitian ini dapat menjadi bahan masukan atau sumber pengetahuan khususnya mengenai hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit demam tifoid.

### **1.5.3 Bagi Institusi**

Penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber atau bahan referensi di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen mengenai demam tifoid dan sebagai bahan referensi untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan terhadap kadar leukosit penderita demam tifoid anak.

### **1.5.4 Bagi masyarakat**

Penelitian ini dapat menjadi sumber pengetahuan bagi masyarakat dan diharapkan dapat mengetahui keluhan demam tifoid terutama keluhan demam sedini mungkin, agar dapat dilakukan penatalaksanaan yang tepat sehingga mencegah terjadinya keparahan dan komplikasi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Demam

##### 2.1.1 Definisi Demam

Kejadian demam yang dialami pada anak-anak termasuk salah satu kejadian atau gejala yang paling sering ditemukan di praktik sehari-hari.<sup>14</sup> Demam merupakan kondisi dimana suhu tubuh di atas suhu normal diakibatkan karena pusat pengatur suhu tubuh mengalami peningkatan di hipotalamus yang dipengaruhi oleh interleukin-1 (IL-1).<sup>8</sup> Anak dapat dikatakan demam bila dilakukan pengukuran suhu tubuh didapatkan  $>37,5^{\circ}\text{C}$  atau suhu pada bagian oral  $>37,8^{\circ}\text{C}$ , suhu pada bagian aksila  $>37,2^{\circ}\text{C}$ , dan suhu pada bagian rectal  $>38^{\circ}\text{C}$ .<sup>15</sup>

Metabolisme tubuh, aliran darah, dan hasil pengukuran yang sesuai dengan tempat pengukurannya sangat memengaruhi suhu tubuh manusia. Pengukuran suhu tubuh umumnya dilakukan pada bagian rektal, oral, aksila serta membran timpani. Pada pengukuran suhu tubuh didapatkan hasil yang berbeda disebabkan karena tempat pengukurannya.<sup>8</sup> Perbedaan ini sekitar  $0,5^{\circ}\text{C}$  pada pengukuran suhu di bagian rektal lebih tinggi daripada pengukuran suhu di bagian oral.<sup>14</sup>

**Tabel 2.1** Kisaran Suhu Tubuh Normal Berdasarkan Tempat Pengukurannya<sup>16</sup>

Tempat Pengukuran	Suhu Tubuh Normal
Bagian Rektal	Berkisar $36,6 - 38^{\circ}\text{C}$
Bagian Telinga	Berkisar $35,8 - 38^{\circ}\text{C}$
Bagian Oral	Berkisar $35,5 - 37,5^{\circ}\text{C}$
Bagian Aksila	Berkisar $34,7 - 37,3^{\circ}\text{C}$

**Tabel 2.2** Tingkat Demam<sup>17</sup>

Tingkat Demam	Suhu Tubuh (°C) Suhu
Tubuh Normal	Berkisar 35,8 - 36,9°C
Demam Ringan	Berkisar 37,6 - 38°C
Demam Sedang	Berkisar 38,1 - 38,5°C
Demam Tinggi	Berkisar 38,6 - 39,4°C
Demam Sangat Tinggi	Berkisar 39,5 - 42°C

Pusat pengatur suhu tubuh diatur oleh hipotalamus yang mengatur dalam keseimbangan antara produksi panas dan pelepasan panas. Di dalam tubuh, produksi panas dihasilkan oleh gerakan otot, asimilasi makanan, dan semua proses vital yang berperan penting dalam menghasilkan laju metabolisme basal pada tubuh. Tubuh mengalami pelepasan panas terjadi dengan berbagai cara seperti melalui radiasi, konduksi, konveksi, serta penguapan air di kanal napas dan kulit.<sup>18</sup>

Hipotalamus posterior merupakan pusat pengatur yang berfungsi dalam meningkatkan produksi panas dan mengurangi pelepasan panas. Bila hipotalamus posterior mendapat sinyal suhu luar lebih rendah dibandingkan dengan suhu tubuh maka pembentukan produksi panas ditambah dengan cara metabolisme tubuh dan aktivitas otot rangka ditingkatkan dalam bentuk tubuh mengalami keluhan menggigil dan pelepasan panas dikurangi dengan cara vasokonstriksi kulit dan pengurangan produksi keringat sehingga suhu tubuh dapat tetap dipertahankan. Sedangkan hipotalamus anterior berfungsi dalam mengatur suhu tubuh dengan cara melepaskan panas. Bila hipotalamus anterior mendapat sinyal dari suhu luar lebih tinggi dibandingkan dengan suhu tubuh maka pelepasan panas ditingkatkan dengan cara vasodilatasi kulit dan menambah produksi keringat.<sup>19</sup>

Demam terjadi karena adanya bakteri atau kuman pada tubuh yang menimbulkan rangsangan sintesis dan pengeluaran zat pirogen oleh sel leukosit pada jaringan yang meradang.<sup>5</sup> Pada bakteri tersebut didapatkan

endotoksin yang dapat merangsang sel PMN untuk membuat pirogen endogen. Zat ini bekerja di hipotalamus dengan mendapat bantuan dari enzim siklooksigenase untuk membentuk protaglandin kemudian protaglandin akan membuat set point hipotalamus mengalami peningkatan.<sup>19</sup> Demam bisa berasal dari pirogen eksogen maupun pirogen endogen. Pirogen eksogen berasal dari luar tubuh yang memiliki kemampuan dalam merangsang IL-1 berupa pirogen mikrobial maupun pirogen non mikrobial. Sedangkan pirogen endogen seperti IL-1, tumor necrosis factor dan interferon (IFN).<sup>8</sup>

Terdapat beberapa faktor fisiologis yang memengaruhi suhu tubuh adalah waktu dalam pengukuran suhu tubuh (suhu tubuh diukur saat pagi hari berbeda dengan saat sore hari), makanan yang dikonsumsi, tingkatan aktivitas, usia (bayi dan anak yang lebih muda biasanya didapatkan suhu tubuh yang lebih tinggi daripada anak yang lebih besar), dan siklus menstruasi (suhu tubuh lebih tinggi sekitar 0,4°C pada tahap luteal dibandingkan pada tahap folikuler).<sup>14</sup>

Pada usia anak, demam biasanya disebabkan oleh infeksi (virus, kuman atau bakteri, parasit dan jamur) dan juga disebabkan oleh paparan panas yang berlebihan ke tubuh, dehidrasi atau kekurangan cairan tubuh, alergi maupun dikarenakan terdapat gangguan sistem imun tubuh.<sup>20</sup>

## **2.2 Leukosit**

Leukosit atau sel darah putih merupakan kumpulan unit yang bergerak pada sistem pertahanan tubuh. Sistem pertahanan tubuh atau disebut dengan imunitas merupakan kemampuan tubuh dalam menahan maupun menyingkirkan sel-sel abnormal dan benda asing yang berbahaya dalam tubuh.<sup>18</sup>

Bila seseorang mengalami kondisi dimana kadar leukosit lebih rendah dari batas normalnya, maka seseorang tersebut mengalami leukopenia. Hal tersebut dapat terjadi karena seseorang mengalami infeksi virus atau kondisi lain seperti LES (Lupus Eritematosus Sistemik). Bila

seseorang mengalami kondisi dimana kadar leukosit terutama pada neutrofil lebih tinggi dari batas normalnya, maka seseorang tersebut mengalami leukositosis. Hal tersebut umumnya terjadi karena respon imun terhadap inflamasi seperti infeksi dan juga terjadi selama infeksi parasit atau leukemia. Pada neutrofil bagian dari granulosit juga dapat mengalami peningkatan disebabkan karena kondisi lain seperti stress.<sup>21</sup>

Berdasarkan bentuk struktur nuklirnya dan jenis butiran pada sitoplasma, leukosit dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu:

#### 1. Granulosit

##### - Neutrofil

Neutrofil berkisar 60-70% dari total jumlah leukosit.<sup>18</sup> Terdapat dua jenis neutrofil yaitu neutrofil batang (stab) dan neutrofil segmen. Neutrofil batang sering dikenal dengan neutrofil tapal kuda karena memiliki inti yang berwujud tapal kuda. Seiring dengan berjalannya waktu pada proses pematangan, wujud intinya akan bersegmen dan akhirnya akan menjadi neutrofil segmen. Neutrofil segmen sering dikenal dengan sebutan neutrofil polimorfonuklear karena inti selnya terdapat banyak segmen (lobus) yang wujudnya bervariasi dan dihubungkan dengan benang kromatin.<sup>22</sup>

Neutrofil berfungsi dalam memfagositosis dan mematikan bakteri atau kuman secara intraseluler.<sup>18</sup>

##### - Eosinofil

Eosinofil berkisar 1-4% dari total jumlah leukosit. Eosinofil berfungsi dalam membunuh atau menghancurkan cacing dan berperan dalam kondisi alergi.<sup>18</sup>

##### - Basofil

Basofil berkisar 0,25-0,5% dari total jumlah leukosit.<sup>18</sup> Secara struktur dan fungsi sel ini sangat mirip dengan sel mast, beredar di jaringan ikat di seluruh bagian tubuh.<sup>21</sup> Basofil maupun sel mast mengandung banyak histamin dan heparin (antikoagulan).



Basofil maupun sel mast dapat mengeluarkan histamin selama tubuh mengalami alergi, sedangkan heparin dapat mempercepat pembersihan pada partikel-partikel lemak dalam aliran darah setelah seseorang mengonsumsi makanan yang mengandung lemak.<sup>18</sup>

## 2. Arganulosit

- Monosit berkisar 2-6% dari total jumlah leukosit.<sup>18</sup> Monosit berfungsi sebagai sel prekursor dari makrofag untuk memfagosit sel mononuklear seperti osteoklas, makrofag, sel mikroglia yang berada di jaringan ikat dan organ.<sup>21</sup>
- Limfosit berkisar 25-33% dari total jumlah leukosit.<sup>18</sup> Limfosit mengalami peningkatan atau limfositosis bila seseorang mengalami infeksi virus.<sup>22</sup>

Berdasarkan ukurannya, limfosit terdiri dari 3 jenis yaitu:

- a. *Resting lymphocyte*: umumnya berukuran kecil yaitu berkisar 7-10  $\mu\text{m}$  yang intinya selnya berwujud oval atau bulat.
- b. *Reactive lymphocyte*: berukuran paling besar dan jumlahnya akan mengalami peningkatan bila seseorang mengalami infeksi, seperti mononukleosis.
- c. *Large granular lymphocyte*: berukuran lebih besar dibandingkan limfosit dengan ukuran kecil yang mengandung granula kasar azurofilik.<sup>22</sup>

Berdasarkan fungsinya, limfosit terdiri dari 2 jenis yaitu sel B yang akan memproduksi antibodi dan sel T dengan cara langsung dapat memusnakan atau menghancurkan sel yang telah terinfeksi virus dan sel mutan disebut sebagai imunitas seluler.<sup>18</sup>

## 2.3 Demam Tifoid

### 2.3.1 Definisi

Penyakit demam tifoid merupakan suatu penyakit sistemik bersifat akut yang disebabkan oleh infeksi bakteri gram-negatif *Salmonella typhi*. Gejala akut yang didapatkan dari pasien demam tifoid adalah ditandai dengan demam yang berkepanjangan, bakteremia serta invasi bakteri gram-negatif *Salmonella typhi* sekaligus multiplikasi ke dalam sel-sel fagosit mononuklear dari hepar, limpa, kelenjar limfe, usus dan *peyer's patch*.<sup>23</sup>

### 2.3.2 Epidemiologi

Kejadian demam tifoid bersifat endemik dan sporadis. Terdapat dua sumber penularan bakteri *S. Typhi*, yaitu pasien dengan diagnosis demam tifoid dan *carrier*. Transmisi berlangsung melalui air minum yang yang terkontaminasi oleh *S. Typhi* pada daerah endemik, sedangkan yang terjadi pada daerah non-endemik melalui makanan yang sudah terkontaminasi *carrier* sehingga dapat dipastikan sebagai sumber utama penularan. Tifoid *carrier* yaitu pasien dengan diagnosis demam tifoid yang sudah sembuh tanpa gejala klinis yang kotorannya (tinja atau air kemih) mengandung *S. Typhi* selama lebih dari satu tahun.<sup>24</sup>

Pada tahun 2015, didapatkan kejadian demam tifoid berkisar 17 juta kejadian yang terjadi secara global terutama di bagian Asia Selatan, Asia Tenggara dan Afrika sub-Sahara, dengan kejadian terbesar di Asia Selatan. Bila tidak ditangani dengan baik penyakit demam tifoid kemungkinan akan berakibat fatal dengan angka kematian 178.000 di seluruh dunia.<sup>25</sup>

Prevalensi kejadian demam tifoid berkisar 1,60% yang terdapat di Indonesia. Pada usia anak sekolah berkisar 5-14 tahun merupakan kelompok yang memiliki risiko tinggi mengalami demam tifoid, dimana pada usia tersebut anak kurang menjaga kebersihan diri maupun kebiasaan

jajan sembarangan atau makan diluar rumah yang dapat menimbulkan penyebaran penyakit demam tifoid. Pada tahun 2012 didapatkan kejadian demam tifoid sebanyak 55.098 yang menjalani rawat inap di rumah sakit hingga berkisar 2,06% angka kematian.<sup>26</sup>

### 2.3.3 Etiologi

*Salmonella typhi* yang termasuk dalam *Salmonella sp*, merupakan bakteri basil gram-negatif, tidak berwujud spora, berflagela, fakultatif anaerob, berkemampuan untuk invasi, suhu tertinggi untuk tumbuh atau berkembang biak adalah 37°C dalam pH antara 6-8 pada berbagai perbenihan sederhana. Bakteri ini memiliki beberapa antigen, yaitu antigen O (somatik), antigen H, antigen Vi, dan *outer membrane protein* (OMP).<sup>27</sup> Antigen O (somatik) berada pada tubuh bakteri terutama di bagian lapisan luar yang bertahan hidup terhadap suhu 100°C selama 2-5 jam; antigen H berada di flagela yang berstruktur kimia protein yang nonaktif pada suhu diatas 60°C; antigen Vi berada di bagian lapisan terluar dari bakteri *Salmonella typhi* (kapsul) yang akan musnah dalam suhu 60°C selama 1 jam; dan *outer membrane protein* (OMP) merupakan bagian dari dinding sel yang berada di bagian luar membran sitoplasma.<sup>10</sup>

### 2.3.4 Patogenesis

Bakteri *Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh manusia ditransmisikan melalui air minum atau makanan yang terkontaminasi. Sebagian bakteri atau kuman dimusnahkan di lambung oleh asam lambung (pH < 2) dan sebagian yang berhasil melewati lambung akan masuk ke dalam usus halus dan kemudian akan berkembang biak atau tumbuh.

Bila imunitas humoral mukosa (IgA) usus dalam kondisi kurang baik atau tidak dapat mengeliminasi bakteri, maka bakteri *S. Typhi* yang mencapai usus halus akan menembus sel-sel epitel terutama sel microfold (sel M) dan kemudian akan berlanjut menuju ke lamina propia. Di lamina propia bakteri akan bertumbuh atau berkembang biak dan difagosit oleh

sel-sel fagosit yang utamanya oleh sel makrofag. Bakteri ini dapat bertahan hidup dan berkembang biak dalam makrofag dan kemudian dibawa ke *Peyer's patch* ileum distal dan selanjutnya akan mengikuti aliran ke kelenjar limfe mesenterika. Selanjutnya melalui duktus torasikus bakteri yang berada di dalam makrofag masuk ke dalam aliran darah sehingga terjadilah bakteremia pertama yang asimtomatik dan menyebar ke semua organ retikuloendotel dalam tubuh terutama di hati dan limpa. Di organ-organ ini, bakteri akan meninggalkan sel fagosit, berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan kemudian masuk kembali ke dalam aliran darah lagi sehingga terjadilah bakteremia kedua kalinya yang disertai dengan munculnya tanda-tanda dan gejala infeksi sistemik seperti gejala demam, sakit kepala dan nyeri pada bagian abdomen.

*Salmonella* dapat masuk ke dalam kandung empedu, berkembang biak, dan bersama cairan empedu diekskresikan secara intermiten menuju lumen usus. Sebagian bakteri diekskresikan melalui tinja dan sebagian masuk lagi ke dalam aliran darah setelah menembus usus. Proses yang sama terulang kembali disebabkan karena makrofag yang telah teraktivasi dan overaktivitas. Maka saat fagositosis bakteri *Salmonella* terjadi pelepasan beberapa mediator inflamasi yang kemudian akan memunculkan tanda reaksi inflamasi sistemik seperti gejala demam, malaise, sakit kepala, mialgia, sakit perut, mental, gangguan vaskular, dan koagulasi.

Makrofag yang berada di *Peyer's patch* hiperaktif menimbulkan respon hiperplasia jaringan. Akumulasi sel-sel mononuklear di dinding usus menyebabkan nekrosis dan hiperplasia sekitar *Peyer's patch*, sehingga dapat menyebabkan erosi pada pembuluh darah dan perdarahan saluran cerna.<sup>11</sup>

Endotoksin dari bakteri *S. Typhi* diduga menstimulasi makrofag di dalam hepar, limpa, dan kelenjar limfe mesenterika untuk menghasilkan sitokin dan zat-zat lainnya.<sup>23</sup>

### 2.3.5 Gejala Klinis

Pada pasien anak, masa inkubasi penyakit demam tifoid berlangsung kisaran 5 hingga 40 hari dengan rata-rata antara 10 hingga 14 hari.<sup>23</sup> Demam tifoid memiliki keluhan atau gejala klinis yang sangat bervariasi, mulai dari keluhan ringan yang ditandai dengan demam ringan dan malaise, hingga keluhan sistemik yang mengancam nyawa manusia dengan berbagai komplikasi seperti perforasi usus, perdarahan usus, dan ensefalopati.<sup>28</sup>

Pada tahap invasi, pasien demam tifoid didapatkan keluhan berupa demam, nyeri kepala, terasa tidak nyaman pada saluran cerna, rasa mual, muntah, sakit perut, batuk, lemas serta konstipasi. Selanjutnya, pada minggu kedua pasien demam tifoid didapatkan keluhan menjadi lebih jelas yaitu demam, bradikardi relatif, lidah tifoid (didapatkan kotor pada bagian tengah lidah, tepi lidah dan ujung lidah yang berwarna merah), splenomegali, hepatomegali, meteorismus, serta obstipasi (diare) dan konstipasi.<sup>6</sup>

Pada anak yang berusia dibawah 5 tahun dapat juga ditemukan gejala klinis berupa kejang. Umumnya pasien anak dengan diagnosis demam tifoid berobat ke rumah sakit dengan bergejala demam, memiliki gejala yang sama dengan influenza, anoreksia, nyeri kepala, nyeri bagian abdomen, diare, hepatomegali serta splenomegali sering didapatkan.

Muntah pada pasien bayi dan anak dapat terjadi secara regurgitasi dari isi lambung sebagai tanda dari refluks gastroesofageal yang menimbulkan rasa mual, terdapat kontraksi dari diafragma, interkostal serta otot abdomen bagian anterior maupun pengeluaran isi lambung melalui mulut. Nyeri abdomen pada pasien anak disebabkan oleh gastroenteritis yang merupakan kejadian yang paling banyak terjadi pada anak-anak. Meteorism atau sering disebut dengan perut kembung yang terjadi pada pasien anak menunjukkan terdapat udara atau gas pada rongga abdomen atau usus yang menimbulkan abdomen menjadi membesar. Diare

yang terjadi pada pasien bayi, dimana BAB terjadi lebih dari 4 kali dan pada pasien anak-anak lebih dari 3 kali berwarna hijau, bercampur lendir, darah ataupun keduanya.

Splenomegali terjadi karena fungsi limpa mengalami peningkatan yang akhirnya terjadi pembesaran menyebabkan pasien mengeluh cepat kenyang dan mual. Hal ini terjadi karena pembesaran tersebut akan mendesak lambung. Dan hepatomegali disebabkan oleh sel leukosit immature secara berlebihan hingga menekan produksi darah normal dan akhirnya terjadi pembesaran hati.<sup>29</sup>

### 2.3.6 Pemeriksaan Penunjang

Untuk menunjang diagnosis demam tifoid dapat dilakukan melalui sejumlah pemeriksaan laboratorium, yaitu:

#### 1. Pemeriksaan Darah Tepi

Dari hasil pemeriksaan darah tepi, pasien demam tifoid didapatkan berbagai gambaran dari hasil pemeriksaannya. Didapatkan gambaran anemia, kadar leukosit normal, leukositosis maupun leukopenia dan dapat juga didapatkan trombositopenia.<sup>10</sup> Kemungkinan pada pasien demam tifoid didapatkan hasil gambaran aneosinofilia dan limfositosis relatif. Pada laju endap darah tidak mempunyai harga sensitifitas dan spesifisitas untuk digunakan dalam menegakkan sebuah diagnosis demam tifoid.<sup>10</sup>

#### 2. Uji Widal

Uji widal dipakai untuk mendeteksi antibodi dari bakteri gram-negatif *Salmonella typhi* tetapi bukan menjadi acuan dalam kesembuhan pasien demam tifoid.<sup>30</sup> Pada uji widal terjadi adanya reaksi aglutinasi antara antigen bakteri *S. Typhi* dengan aglutinin.<sup>10</sup> Hasil uji widal dikatakan positif bila didapatkan aglutinasi. Semakin tinggi hasil titer aglutininnya, semakin besar kemungkinan pasien terdiagnosis demam tifoid.<sup>31</sup>

Uji widal dilakukan untuk memastikan adanya aglutinin dalam serum pasien dengan demam tifoid, yaitu dari aglutinin O (dari tubuh bakteri atau kuman), aglutinin H (flagella) dan aglutinin Vi (karier). Di antara ketiganya, hanya aglutinin O dan H yang dipakai untuk menegakkan diagnosis penyakit demam tifoid. Pembentukan aglutinin ini bisa terjadi di akhir minggu ke-1 keluhan demam terjadi, selanjutnya meningkat dengan cara cepat dan ujungnya pada minggu ke-4, dan akan bertahan dalam beberapa minggu. Pada tahap akut, keluhan mula-mula timbul aglutinin O, selanjutnya akan diikuti dengan aglutinin H. Pada pasien demam tifoid yang telah sembuh, aglutinin O masih tetap didapatkan setelah 4 hingga 6 bulan, sedangkan aglutinin H akan tetap bertahan lebih lama berkisar 9 hingga 12 bulan.<sup>11</sup>

### 3. Uji Tubex

Didapatkan hasil pemeriksaan positif menunjukkan adanya bakteri *Salmonella serogroup D* dan tidak spesifik *Salmonella typhi*. Uji ini dapat menjadi pemeriksaan penunjang yang ideal karena dapat digunakan dengan cepat, mudah, serta sederhana. Uji ini mempunyai sensitivitas 75% sampai 80% dan spesifitas 75% sampai 90%.<sup>10</sup>

### 4. Isolasi dan Biakan

Pada pemeriksaan isolasi bakteri gram-negatif *Salmonella typhi* dapat dilakukan dengan sampel darah, tinja, air kemih, cairan doudenum dan sumsum tulang belakang. Pemeriksaan ini membutuhkan waktu selama 2 hingga 5 hari. Berdasarkan patogenesis penyakit, bakteri lebih gampang didapatkan dalam darah dan sumsum tulang belakang pada keluhan awal dari penyakit, sementara pada fase selanjutnya dapat didapatkan dalam air kemih dan tinja.<sup>10</sup>

### 5. Uji typhidot

Uji ini dilakukan untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG yang berada pada protein membran luar bakteri gram-negatif *Salmonella typhi*. Hasil pemeriksaan uji typhidot dikatakan positif 2-3 hari setelah pasien terinfeksi demam tifoid dan spesifik mengidentifikasi antibodi

IgM dan IgG terhadap bakteri *S. Typhi*. Uji ini mempunyai sensitivitas 98% dan spesifitas 76,6%.<sup>11</sup>

#### 6. Kultur darah

Demam tifoid memiliki pemeriksaan kultur darah yang merupakan pemeriksaan gold standard. Namun, pemeriksaan ini memiliki harga yang mahal dan waktu pemeriksaan yang lama membuat pemeriksaan ini tidak sering dipakai.<sup>30</sup> Pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas berkisar 40 hingga 70%.<sup>10</sup>

### 2.3.7 Penatalaksanaan

Kebanyakan pasien dengan demam tifoid dapat diobati di rumah dengan cara tirah baring, pemenuhan kebutuhan cairan, nutrisi, pemberian antiperik, antibiotik serta steroid. Sedangkan pada kejadian demam tifoid yang berat perlu dirawat di rumah sakit agar pemenuhan kebutuhan cairan, elektrolit, nutrisi serta observasi kemungkinan timbul penyulit.<sup>32,33</sup> Terapi non farmakologi yang dilakukan pada pasien demam tifoid adalah *bed rest* atau tirah baring sangat direkomendasikan, menjaga kebersihan tempat makan pasien, minum, BAB serta BAK dan memperhatikan higienitas dan sanitasinya terjamin sehingga dapat membantu dan mempercepat pasien dalam masa penyembuhannya.<sup>11</sup>

Pada kejadian demam tifoid terapi awal yang umumnya diberikan pada pasien adalah antibiotik. Terapi antibiotik yang kurang tepat dapat menimbulkan resistensi antibiotik dan akan berisiko timbulnya efek samping. Beberapa antibiotik yang umumnya digunakan dan masih banyak dikonsumsi oleh pasien demam tifoid adalah kloramfenikol, ciprofloxacin, amoksisilin, dan kotrimoksazol. Pilihan utama untuk pengobatan pasien dengan demam tifoid sampai saat ini adalah kloramfenikol karena murah, mudah diperoleh, efektif, dan dapat digunakan secara oral. Selain itu, kandungan yang didapatkan pada kloramfenikol mampu menghambat sintesis protein bakteri. Namun, obat kloramfenikol mempunyai kelemahan yaitu angka kekambuhan yang



tinggi, angka terjadinya *carrier* juga tinggi, dan toksis pada sumsum tulang belakang. Selain kloramfenikol, obat amoksisilin, kotrimoksazol, dan ciprofloxacin sangat direkomendasikan untuk pasien dengan demam tifoid karena lebih diterima, relatif murah, dan lebih cepat memunculkan dampak yang baik.<sup>32</sup>

Sifat kerja amoksisilin yaitu mampu mencegah pembentukan membran sel bakteri atau kuman. Ciprofloxacin juga dapat bekerja secara bersama-sama dengan  $\beta$ -laktam seperti obat amoksisilin dan obat kotrimoksazol sebagai penghambat enzim dihidrofolat reduktase yang kuat dan selektif yang berfungsi dalam mereduksi dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat.<sup>32</sup>

Pada kejadian pasien anak demam tifoid, antibiotik lini pertama dengan golongan fluoroquinolone (ciprofloxacin, ofloxacin, dan pefloxacin) perlu dihindari karena dapat mengakibatkan erosi *cartilago articular* dan gangguan pertumbuhan sendi atau tulang rawan pada anak. Pada obat ciprofloxacin banyak dipakai oleh pasien demam tifoid di Indonesia, namun pada pasien anak penggunaan obat dapat menimbulkan efek samping yang serius yaitu lempeng epifisis dapat mengalami penurunan. Sehingga jenis antibiotik lini pertama yang dipakai pada pasien anak dalam mengatasi penyakit demam tifoid adalah antibiotik golongan sefalosporin. Sefalosporin mampu menghambat sintesis dinding sel bakteri atau mikroba. Ceftriaxone, cefotaxime, cefixime dan cefadroxil termasuk golongan sefalosporin generasi ke-3.<sup>33</sup>

### 2.3.8 Komplikasi

Terdapat dua bagian komplikasi yang dapat dialami pada pasien dengan diagnosis demam tifoid, yaitu:

#### A. Komplikasi intestinal

##### 1. Perdarahan Intestinal

Sekitar 25% dari pasien dengan diagnosis demam tifoid menderita perdarahan minor. Secara klinis, perdarahan akut darurat dapat ditegakkan bila didapatkan perdarahan berkisar 5 ml/kgBB/jam.

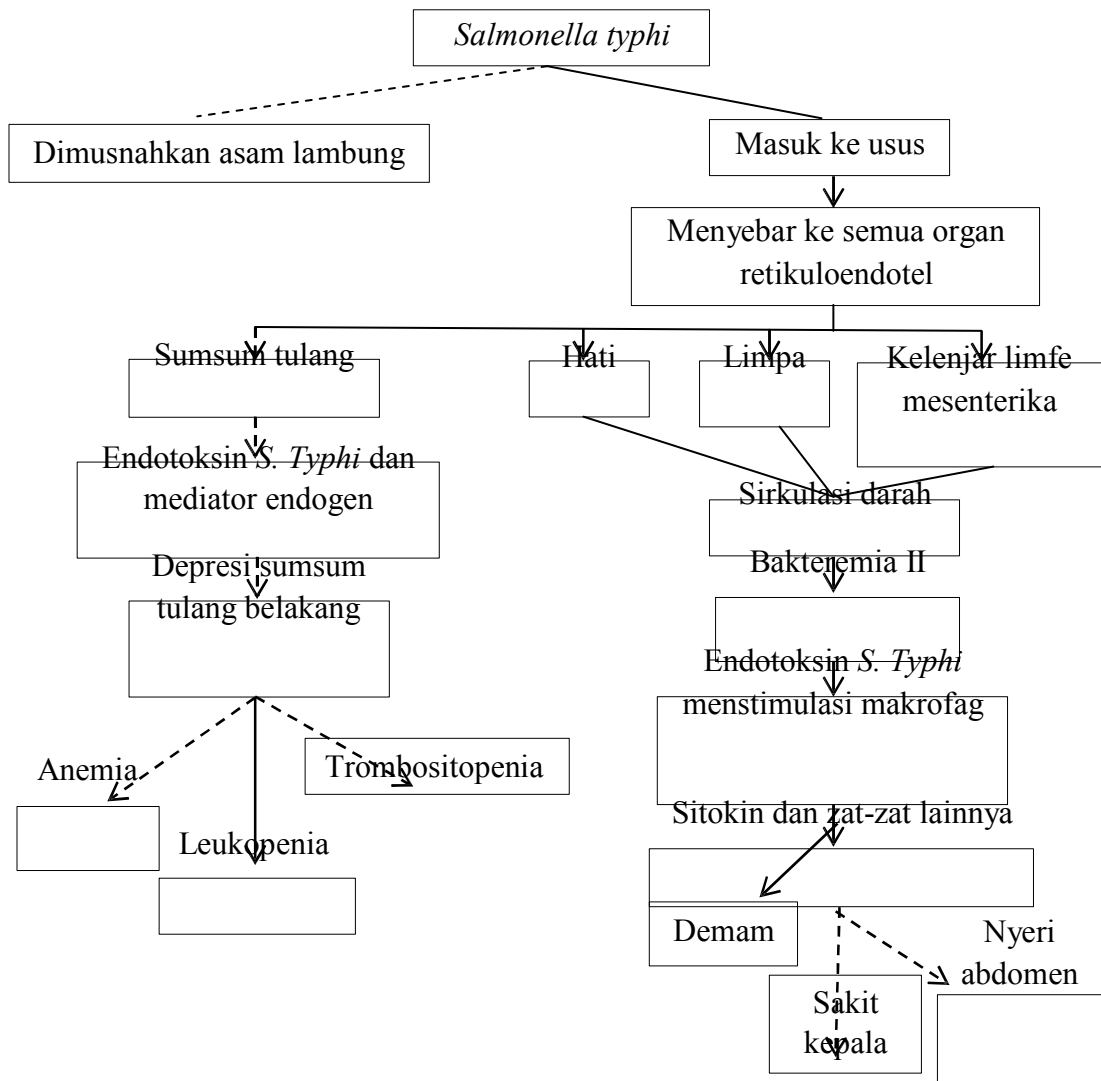
## 2. Perforasi Usus

Sekitar 3% dari pasien dengan diagnosis demam tifoid menderita perforasi usus yang dirawat. Umumnya muncul pada minggu ke-3, namun dapat juga muncul pada minggu ke-1. Pasien demam tifoid dengan komplikasi perforasi usus dapat muncul keluhan nyeri pada bagian perut yang hebat terutama pada regio inguinalis dextra yang akan menyebar ke seluruh bagian perut dan disertai dengan tanda-tanda ileus.

## B. Komplikasi ekstra-intestinal

1. Komplikasi kardiovaskular, seperti: kegagalan sirkulasi perifer, miokarditis, tromboflebitis.
2. Komplikasi darah, seperti: trombositopenia, anemia hemolitik, KID (Koagulasi Intravaskuler Diseminata), trombosis.
3. Komplikasi paru, seperti: empiema, pneumonia, pleuritis.
4. Komplikasi hepatobilier: hepatitis, kolesistitis.
5. Komplikasi ginjal, seperti: pielonefritis, perinefritis, glomerulonefritis
6. Komplikasi tulang, seperti: artitis, osteomyelitis, spondilitis, periostitis
7. Komplikasi neuropsikiatrik, seperti: meningitis, polineuritis perifer, sindrom Guillain-Barre, meningismus, psikosis.<sup>11</sup>

2.4 Kerangka Teori



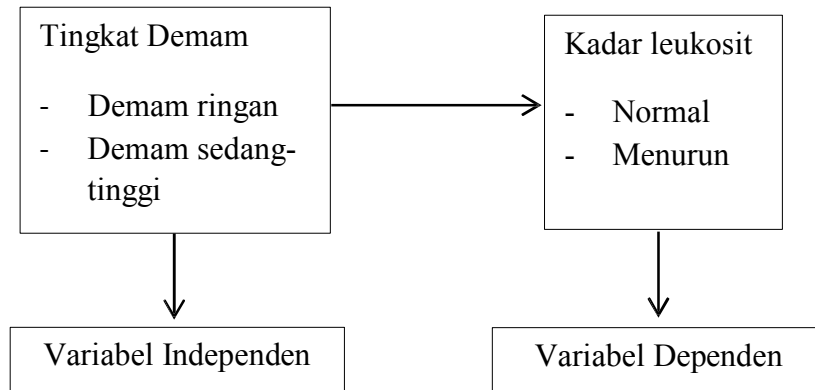
Keterangan:

————> : Diteliti

- - - -> : Tidak diteliti

Gambar 2.1 Kerangka Teori

## 2.5 Kerangka Konsep



**Gambar 2.2** Kerangka Konsep

## **BAB III METODOLOGI PENELITIAN**

### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit pada penderita demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

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

#### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

#### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2022 - Desember 2022.

### **3.3 Populasi Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi Target**

Populasi target pada penelitian ini adalah data rekam medik penderita demam tifoid anak.

#### **3.3.2 Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah data rekam medik penderita demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan periode tahun 2019 - 2021.

### 3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

#### 3.4.1 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini diambil dari data rekam medik (data sekunder) penderita demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2019 - 2021, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### 3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Teknik pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan teknik *purposive sampling*

### 3.5 Estimasi Besar Sampel

Besar sampel minimal diperoleh dengan menggunakan rumus penelitian analitik kategorik tidak berpasangan sebagai berikut:

$$\frac{\sqrt{Z_{\alpha}} \sqrt{P_2} + \sqrt{Z_{\beta}} \sqrt{P_1 - P_2}}{\sqrt{P_1 - P_2} + \sqrt{P_2}}$$

$$= 41,33 = 42$$

Keterangan:

= Jumlah sampel minimal

$Z_{\alpha}$  = Nilai standar alpha = 1,96 ( $\alpha = 5\%$ )

$Z_{\beta}$  = Nilai standar beta = 0,84 ( $\beta = 20\%$ )

$P_2$  = Proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya = 0,3.<sup>34</sup>

$P_1 - P_2$  = Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna

$P_1 - 0,3 = 0,3$

$P_1 = 0,6$

$Q_1: 1 - P_1 = 1 - 0,6 = 0,4$

$Q_2: 1 - P_2 = 1 - 0,3 = 0,7$

$P$  = Proporsi total =  $\frac{0,3 + 0,6}{0,3 + 0,6} = 0,45$

$Q$  =  $1 - P = 1 - 0,45 = 0,55$

Berdasarkan perhitungan tersebut, besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 84 pasien demam tifoid anak sebagai subjek penelitian.

### 3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

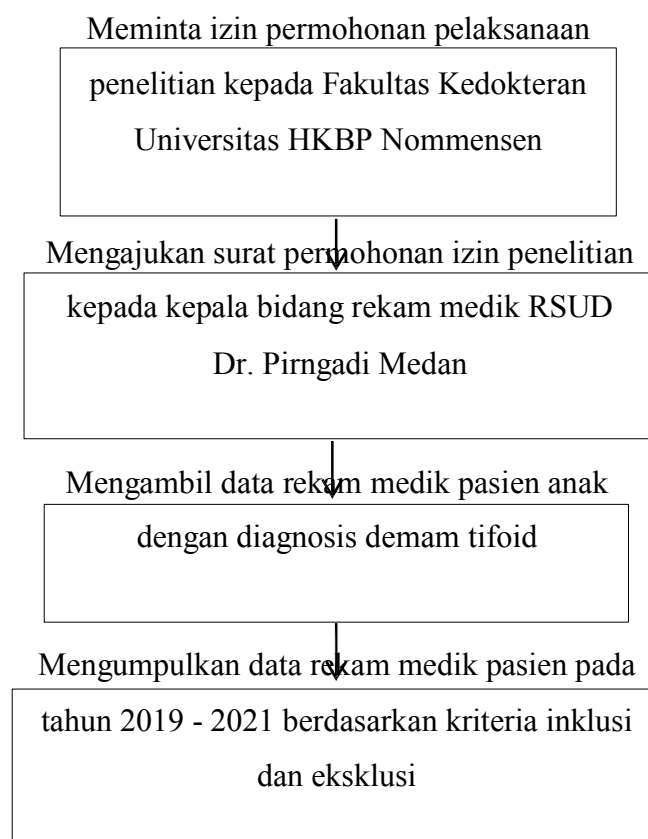
#### 3.6.1 Kriteria Inklusi

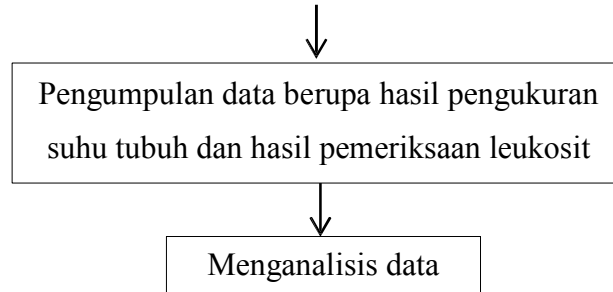
1. Pasien anak demam tifoid yang skor uji TUBEX TF  $\geq 4$
2. Pasien anak demam tifoid dengan data rekam medis lengkap (nama, umur 7-12 tahun, jenis kelamin, hasil pengukuran suhu tubuh ketika pasien masuk ke rumah sakit, dan hasil pemeriksaan leukosit). Hasil pemeriksaan yang digunakan pada penelitian ini adalah hasil pemeriksaan hematologi pertama kali yang dilakukan dalam minggu ke-1 setelah pasien anak masuk rumah sakit.

#### 3.6.2 Kriteria Eksklusi

Pasien anak dengan diagnosis demam tifoid yang skor uji TUBEX TF  $\geq 4$  yang disertai komplikasi dan penyakit penyerta, serta penyakit infeksi lain seperti tuberkulosis, pneumonia, imunodefisiensi.

### 3.7 Prosedur Kerja





### 3.8 Identifikasi Variabel

1. Variabel *Independen* (bebas): Tingkat demam pada penderita demam tifoid anak.
2. Variabel *Dependen* (terikat): Kadar leukosit pada penderita demam tifoid anak.

### 3.9 Definisi Operasional

**Tabel 3.1** Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Tingkat demam	Tingkat demam yang dikelompokkan berdasarkan suhu tubuh penderita demam tifoid anak yang tercatat dalam data rekam medis ketika penderita masuk ke rumah sakit.	Rekam Medis	Ordinal Kategorik	1. Demam ringan: 37,6°C - 38 °C 2. Demam sedang: 38,1°C - 38,5°C. 3. Demam tinggi: 38,6°C - 39,4 °C. <sup>17</sup>



Kadar leukosit	Kadar penderit tifoid anak yang tercatat dalam data rekam medis	leukosit demam anak yang dalam	Rekam Medis	Ordinal Kategorik	1. Normal: 4.000 - 11.000 $\mu$ L 2. Menurun: < 4.000 $\mu$ L
----------------	---	--------------------------------	-------------	-------------------	--

### 3.10 Analisis Data

#### 3.10.1 Analisis Univariat

Data yang diperoleh akan dikelompokkan sesuai dengan variabel yang akan diteliti dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi masing-masing sesuai dengan tujuan penelitian yang akan diolah oleh komputer. Variabel yang diteliti antara lain jenis kelamin, tingkat demam dan kadar leukosit.

#### 3.10.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara masing-masing variabel independen (bebas) dengan dependen (terikat). Untuk mengetahui hubungan tingkat demam dengan kadar leukosit penderita demam tifoid anak menggunakan uji Analisa *Chi-square*.

Interpretasi pada uji *chi square* yaitu:

1. Nilai  $p < 0,05$  yang berarti  $H_0$  ditolak (signifikan)
2. Nilai  $p > 0,05$  yang berarti  $H_0$  gagal ditolak (tidak signifikan)

Pada variabel tingkat demam didapatkan hasil uji *chi square*  $3 \times 2$  tidak terdistribusi dengan normal, dilakukan penyederhanaan menjadi  $2 \times 2$  yakni demam ringan dan demam sedang-tinggi.