

**LEMBAR PENGESAHAN**

Judul : Analisis Hubungan Durasi Demam Dengan Kadar Leukosit Dan Kadar  
Trombosit Pada Pasien Anak Demam Tifoid DI RSUD Dr. Pirngadi Medan  
Nama: Ade Maria Sibarani  
NPM: 20000043

---

Dosen Pembimbing I



(dr. David M. T Simangunsong, M.Kes)

Dosen Pembimbing II



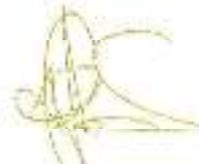
(dr. Renatha Nainggolan, Sp.FK)

Dosen Penguji



(dr. Leonardo Basa Dairi, Sp. PD, KGEH, FVAST/6)

Ketua PSSK



(dr. Ade P Simamane, M. Biomed)

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas HKBP Nommensen



(Dr. dr. Leo Simanjuntak, Sp. OG)

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### 1.1 Latar Belakang

Demam tifoid adalah infeksi sistemik yang menyebabkan demam dan nyeri abdominal yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*.<sup>1</sup> Bakteri *Salmonella typhi* umumnya menyebar melalui minuman dan makanan yang telah tercemar. Bakteri *Salmonella typhi* berkembang biak dan menyebar ke seluruh pembuluh darah bila dikonsumsi secara oral atau diminum. Penyakit demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan global yaitu kasus demam tifoid dapat meningkat karena perpindahan penduduk dari pedesaan ke perkotaan serta perubahan iklim. Peningkatan resistensi antibiotik serta perilaku hidup sehat atau upaya menjaga kebersihan lingkungan masyarakat yang masih kurang dapat menyebabkan penyebaran demam tifoid di masyarakat. Tingkat morbiditas demam tifoid menurun di negara maju karena keadaan hidup yang lebih baik dan munculnya obat-obatan. Tetapi, penyakit ini terus menjadi bahaya bagi kesehatan masyarakat di negara-negara terbelakang termasuk di Afrika, Amerika, Asia Tenggara, dan Pasifik Barat. Demam tifoid menyerang 17 juta orang di dunia tahun 2015, yaitu Asia Selatan memiliki frekuensi terbesar (Asia Tenggara dan Afrika sub-Sahara) demam tifoid mengakibatkan kematian sekitar 178.000 orang di seluruh dunia.<sup>1</sup>

Menurut WHO (*World Health Organization*) 2018 demam tifoid terjadi di seluruh dunia dengan 11–20 juta kasus/tahun, yang menyebabkan kisaran 128.000–161.000 kematian/tahun. Resiko demam tifoid lebih tinggi di populasi tanpa air bersih serta perilaku hidup yang tidak sehat. Kelompok masyarakat yang miskin serta rentan terhadap penyakit, mencakup anak-anak paling berisiko terinfeksi bakteri *Salmonella typhi*.<sup>2</sup> Kemenkes RI melaporkan ada 81,7 kasus demam tifoid per 100.000 penduduk Indonesia di tahun 2018. Pada tahun 2018, terdapat 279 kasus fatal dan 41.081 kasus demam tifoid rawat inap, menurut profil kesehatan Indonesia. Di Indonesia, demam tifoid memiliki angka penyakit 500/100.000 dan angka kematian 0,6-5%. Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 Kementerian Kesehatan di Indonesia, demam tifoid

terjadi dari waktu usia 5-14 tahun (1,9%), 1-4 tahun (1,6%), 15-24 tahun (1,5%), dan di bawah 1 tahun (0,8%) memiliki distribusi prevalensi terbesar. Sebagian besar pasien demam tifoid di Indonesia adalah anak-anak antara usia 0 dan 19 tahun.<sup>3</sup> Angka kejadian demam tifoid termasuk dalam sepuluh besar penyakit di Departemen Fasilitas Kesehatan Lanjutan (FKTL), menurut temuan Laporan Kinerja Instansi Pemerintah (LKIP) Dinas Kesehatan Sumut tahun 2020. Penyakit demam tifoid menduduki peringkat ketiga dengan 15.233 kasus, pada tahun 2021 terdapat 11.550 kasus demam tifoid.<sup>4</sup>

memiliki angka penyakit 500/100.000 dan angka kematian 0,6-5%. Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 Kementerian Kesehatan di Indonesia, demam tifoid terjadi dari waktu usia 5-14 tahun (1,9%), 1-4 tahun (1,6%), 15-24 tahun (1,5%), dan di bawah 1 tahun (0,8%) memiliki distribusi prevalensi terbesar. Sebagian besar pasien demam tifoid di Indonesia adalah anak-anak antara usia 0 dan 19 tahun.<sup>3</sup> Angka kejadian demam tifoid termasuk dalam sepuluh besar penyakit di Departemen Fasilitas Kesehatan Lanjutan (FKTL), menurut temuan Laporan Kinerja Instansi Pemerintah (LKIP) Dinas Kesehatan Sumut tahun 2020. Penyakit demam tifoid menduduki peringkat ketiga dengan 15.233 kasus, pada tahun 2021 terdapat 11.550 kasus demam tifoid.<sup>4</sup>

Bakteri *Salmonella typhi* hanya terdapat pada manusia. Seseorang yang menderita demam tifoid membawa bakteri di usus dan aliran darahnya.<sup>2</sup> Gejalanya meliputi demam tinggi terus-menerus, sakit perut, mual, dan konstipasi atau diare. Pada beberapa gejala klinis yang berat dapat terjadi demam naik turun setiap hari meskipun belum mencapai batas suhu normal, tingkat kesadaran yang menurun serta dapat menimbulkan dehidrasi yang berat dan asidosis (penumpukan asam dalam darah).<sup>5</sup>

Melalui pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, demam tifoid dapat didiagnosis, pemeriksaan fisik didapatkan tanda berupa demam. Jenis demam tifoid ditandai dengan pola suhu naik-turun yang stabil. Identifikasi bakteri *Salmonella typhi* memberikan diagnosis pasti demam tifoid. Tes darah laboratorium juga dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit demam tifoid.<sup>1</sup>

Pengobatan yang tidak tepat serta keterlambatan mendiagnosis penyakit dapat menyebabkan pendarahan pada saluran cerna yang dapat mengakibatkan kematian.<sup>5</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya telah meneliti hubungan durasi demam dengan profil darah. Menurut penelitian Rosinta Lina tahun 2015, anak dengan demam tifoid usia 5 sampai 10 tahun di RS Al-Ihsan memiliki kaitan antara lama demam dengan jumlah leukosit. Berbeda dengan penelitian Shintia Febriani *et al*, tahun 2019 menunjukkan bahwa hubungan durasi demam dengan jumlah leukosit dan trombosit tidak bermakna secara signifikan.<sup>1</sup>

Berdasarkan survey pendahuluan yang telah dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Medan didapatkan jumlah data pasien anak demam tifoid yang dirawat inap dimulai dari usia 0-18 tahun pada tahun 2022 yaitu 309 pasien.

Berdasarkan latar belakang yang telah dicantumkan diatas penulis tertarik melakukan penelitian di RSUD Dr. Pirngadi Medan yang bermaksud untuk mengetahui hubungan durasi demam dengan kadar leukosit dan kadar trombosit pada anak demam tifoid.

## 1.2 Rumusan Masalah

Pertanyaan “Adakah hubungan antara durasi demam dengan kadar leukosit dan kadar trombosit pada pasien demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan?” akan terbentuk berdasarkan informasi latar belakang yang telah diberikan di atas.

## 1.3 Hipotesis

Ha : Terdapat hubungan antara durasi demam dengan kadar leukosit dan kadar trombosit pada pasien anak demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

Ho : Tidak terdapat hubungan antara durasi demam dengan kadar leukosit dan kadar trombosit pada pasien anak demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

## 1.4 Tujuan Penelitian

### 1.4.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan durasi demam anak terhadap kadar leukosit dan trombosit pada anak demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

#### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik pasien demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2022 berdasarkan jenis kelamin.
2. Untuk mengetahui durasi demam terhadap pasien anak demam tifoid di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2022.
3. Untuk mengetahui gambaran kadar leukosit pasien demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2022.
4. Untuk mengetahui gambaran kadar trombosit pasien demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2022.

#### 1.5 Manfaat penelitian

##### 1.5.1 Bagi peneliti

Penelitian ini sebagai sarana dan wadah untuk mengetahui hubungan antara durasi demam dengan kadar leukosit dan kadar trombosit di RSUD Dr. Pringadi Medan.

##### 1.5.2 Bagi instansi Kesehatan

Penelitian ini bisa memberi informasi dan wawasan terkait hubungan durasi demam dengan kadar leukosit dan kadar trombosit pada anak yang mengalami demam tifoid.

##### 1.5.3 Bagi institusi

Penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber referensi untuk informasi demam tifoid serta untuk studi masa depan tentang kadar leukosit dan kadar trombosit pada demam tifoid pediatrik.

##### 1.5.4 Bagi masyarakat

Penelitian ini dapat menambah wawasan untuk masyarakat yang di harapkan bisa mengetahui tentang bakteri *Salmonella typhi* yang sering mengkontaminasi makanan dan minuman dan masyarakat diharapkan agar lebih menjaga kebersihan diri dan kebersihan lingkungan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Demam**

##### **2.1.1 Definisi Demam**

Setiap anak di dunia pernah mengalami demam. Salah satu tanda dan gejala penyakit pada anak adalah demam. Tubuh menggunakan demam sebagai salah satu mekanisme pertahanannya melawan banyak bakteri penyebab penyakit. Ketika suhu tubuh melebihi kisaran biasanya, yaitu lebih besar dari 37,5 °C, maka akan disebut demam. Infeksi ataupun peradangan, yang mungkin disebabkan oleh bakteri, virus, atau patogen lainnya, menyebabkan peningkatan suhu tubuh.<sup>6</sup>

Demam disebabkan oleh zat pirogen, pirogen dibagi dalam dua jenis yaitu pirogen eksogen dan pirogen endogen. Pirogen eksogen ialah pirogen yang muncul dari lingkungan eksternal pasien yaitu mikroba seperti racun dan mikroba lainnya. Pirogen endogen ialah pirogen yang muncul dari tubuh pasien. Contoh pirogen endogen yaitu IL1, IL6, TNF- $\alpha$ , dan IFN11. Monosit, neutrofil, dan limfosit merupakan sumber pirogen endogen.<sup>7</sup>

Pusat pengatur suhu tubuh yaitu hipotalamus, tubuh manusia secara alami dapat menciptakan panas dengan menggigil dan menahan panas dengan mengencangkan pembuluh darah. Pusat kendali suhu hipotalamus akan menunjukkan pelebaran pembuluh darah saat panas di luar, dan sebaliknya. Tubuh dapat memancarkan panas dalam berbagai cara, termasuk radiasi, konveksi, dan konduksi.<sup>8</sup>

Perubahan suhu tubuh yang sering terjadi, kemampuan tubuh untuk mengatur suhunya dapat dipengaruhi oleh berbagai variabel. Suhu tubuh harus dikontrol saat seseorang dalam kondisi stabil. Mekanisme umpan balik mempengaruhi seberapa panas atau dinginnya seseorang. Titik setel suhu tubuh akan dipertahankan, menjaga suhu tubuh internal pada 37<sup>0</sup>C. Hipotalamus diaktifkan ketika suhu tubuh melebihi tingkat yang telah ditetapkan dan melakukan berbagai fungsi pengaturan suhu untuk menurunkan produksi panas dan meningkatkan tenaga panas sehingga suhu kembali ke tingkat yang telah ditetapkan.<sup>9</sup>

## 2.2 Leukosit

Leukosit adalah unsur dari komposisi sel darah yang mempunyai fungsi utama pada sistem pertahanan tubuh yang berfungsi melindungi tubuh dari penyakit.<sup>10</sup> Jumlah leukosit normal dalam darah yaitu 4.000 sampai 11.000/mm<sup>3</sup>. Jika manusia mengalami kadar leukositnya lebih rendah pada batas normal maka akan mengalami leukopenia.<sup>10</sup> Kemudian jika sel darah putih tinggi hingga melewati batas normal maka disebut leukositosis. Leukositosis terbentuk karena berbagai kondisi seperti radang, infeksi, alergi, maupun kanker darah.<sup>11</sup>

Leukosit terbagi jadi 2 golongan yaitu:

### 1. Granulosit

#### a. Eosinofil

Eosinofil bervariasi dari 1-4 % dari jumlah total leukosit. Eosinofil meningkat jika seseorang mengalami alergi atau mengalami infeksi parasit (misalnya cacing). Eosinofil akan membunuh atau menghancurkan cacing dan parasit lainnya.

#### b. Neutrofil

Neutrofil membentuk 60-70% dari jumlah total leukosit. Neutrofil terbagi atas 2 jenis yaitu neutrofil batang atau spike serta neutrofil segment. Neutrofil batang kerap disebut sebagai neutrofil tapal kuda karena mempunyai nukleus berbentuk tapal kuda. Berjalannya waktu, selama tahapan pematangan, bentuk nukleus menjadi tersegmentasi, akhirnya terbentuk neutrofil segment. Neutrofil segment kerap disebut sebagai neutrofil polimorfonuklear karena memiliki banyak segmen pada nukleusnya yang terlihat berbeda serta dikaitkan oleh untaian kromatin.

#### c. Basofil

Jumlah basofil adalah 0,25-0,5 % dari jumlah total leukosit. Sel ini berupa struktur pada sel mast, yang menyebar pada jaringan ikat seluruh tubuh. Basofil dan sel mast berisi histamin serta heparin (antikoagulan) yang tinggi. Basofil dan sel mast dapat menghasilkan histamin saat tubuh sedang merasakan alergi, sementara heparin bisa memberi kecepatan

pembuangan partikel lemak pada aliran darah sesudah orang mengkonsumsi makanan berlemak.

## 2. Arganulosit

### a. Monosit

Bervariasi dari 2-6% dari jumlah leukosit, monosit berguna menjadi sel progenitor makrofag yang berfungsi sebagai fagositosis sel mononuklear, contohnya osteoklas, makrofag, sel pada jaringan ikat dan organ.

### b. Limfosit

Bervariasi antara 25 dan 33% dari jumlah leukosit, limfosit mengalami proliferasi, atau limfositosis, ketika seorang merasakan leukemia, infeksi virus, reaksi hipersensitivitas, dan limfoma. Kadar limfosit yang didapat pada anak biasanya lebih banyak. Limfositosis biasanya terjadi pada anak karena berhubungan dengan pertumbuhan dan perkembangan sistem imun yang cepat. Limfosit berfungsi sebagai sel pengatur dan sel efektor pada imun adaptif sistem,<sup>12</sup> lebih besar dari limfosit kecil yang dikandung butiran kasar azurofilik. Berdasarkan fungsinya, limfosit tersusun atas dua macam yaitu sel B yang menghasilkan antibodi serta sel T yang dapat merusak maupun menguraikan sel yang sudah terinfeksi virus serta sel mutan yang dikaitkan dengan imunitas seluler.<sup>13</sup>

## 2.3 Trombosit

### 2.3.1 Pengertian Trombosit

Trombosit (keping darah) adalah fragmen sel atau potongan kecil sitoplasma megakariosit.<sup>14</sup> umumnya trombosit normal berkisar antara 150.000-400.000/ $\mu$ L atau sekitar  $250 \times 10^9 /L$  ( $150- 400 \times 10^9 /L$ ).<sup>14</sup> Seseorang akan mengalami trombositopenia, atau kekurangan trombosit jika jumlah trombosit darahnya kurang dari 150.000. Dan jika lebih dari 150.000 trombosit dalam darah, seseorang akan mengalami trombositosis, atau memiliki terlalu banyak trombosit.<sup>15</sup> Kadar trombosit dibagi menjadi tiga kategori, menurut Durachim dan

Dewi (2018), jika  $<150.000 /\mu\text{L}$  maka dinyatakan rendah, jika  $150.000-400.000 /\mu\text{L}$  dinyatakan normal dan jika  $> 400.000 /\mu\text{L}$  dinyatakan tinggi.

### 2.3.2 Fungsi Trombosit

Trombosit memiliki peran pada proses koagulasi dengan berkumpul di tempat cedera, dengan cara menempel pada pembuluh darah yang rusak dan membentuk platform koagulasi. Hasilnya adalah sumbat fibrin yang dapat menutup luka dan mencegah pendarahan.<sup>16</sup> Hitung jumlah trombosit merupakan salah satu cara untuk memperkuat diagnosis, perjalanan penyakit, kemudian untuk memantau hasil terapi, serta penentuan ada tidaknya suatu penyakit.  $\text{mm}^3$  atau  $\text{sel}/\mu\text{L}$  adalah satuan yang sering digunakan untuk hitung jumlah trombosit.<sup>14</sup>

### 2.3.3 Struktur Trombosit

Besar trombosit mulai kisaran  $1-4 \mu$ , beberapa sel membentuk cakram (piringan) serta tidak memiliki nukleus. Trombosit dengan diameter  $0,75 - 2,25 \mu\text{m}$ , meskipun trombosit tidak memiliki inti, namun bisa melaksanakan sintesis protein walau sangat terbatas, karena masih ada sebagian RNA di dalam sitoplasma. Struktur trombosit tersusun dari membran trombosit yang bersumber dari fosfolipid. Fosfolipid berfungsi menjadi permukaan yang berhubungan bersama protein plasma yang berpartisipasi pada proses pembekuan darah. Sitoskeleton yang merupakan hasil dari pembentukan mikrotubulus dan mikrofilamen trombosit akan bertanggung jawab mempertahankan bentuk dan melakukan pelepasan pada trombosit. Struktur trombosit adalah glikoprotein yang menutupi permukaan trombosit. Terdapat 3 macam granula dalam sitoplasma trombosit, yaitu granula  $\alpha$ , granula padat, serta lisosom. Granula  $\alpha$ , mengandung banyaknya faktor pembekuan. Butiran padat mengandung amat sedikit adenosin difosfat (ADP), serotonin, adenosin trifosfat (ATP) serta kalsium, sedangkan butiran lisosom mengandung banyak enzim hidrolitik.<sup>16</sup>

## 2.4 Demam Tifoid

### 2.4.1 Definisi

*Salmonella typhi* adalah bakteri yang menyebabkan penyakit radang akut pada sistem pencernaan yang dikenal dengan demam tifoid. Makanan dan

minuman yang telah tercemar bakteri *Salmonella typhi* merupakan sumber utama penularan demam tifoid. Cara penularan lain melibatkan kontak langsung dengan feses, urine atau sekret penderita demam tifoid. Dengan kata lain, sarana penularan utama adalah kebersihan. Presentasi klinis demam tifoid yang paling khas berkisar dari sedang hingga berat. Tanda dan gejala spesifik demam tifoid meliputi demam, malaise, dan sembelit.<sup>9</sup>

#### 2.4.2 Epidemiologi

Demam tifoid adalah penyakit menular yang tersebar luas, terutama di negara-negara terbelakang.<sup>9</sup> Peran air dalam penularan demam tifoid telah diketahui sejak akhir abad ke-19 dan peran makanan segera setelahnya.<sup>17</sup> *Salmonella typhi* yang disebarkan melalui jalur fecal-oral (feces-up to the mouth), hanya dapat ditemukan pada manusia. Mengonsumsi makanan atau minuman yang telah terkontaminasi bakteri *Salmonella typhi* sering menjadi cara penyebarannya.<sup>18</sup>

Demam tifoid menyerang 17 juta orang pada tahun 2015 di Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Afrika Sub-Sahara, dengan Asia Selatan memiliki prevalensi tertinggi, demam tifoid mengakibatkan 178.000 kematian secara global.<sup>18</sup>

Demam tifoid merupakan penyakit endemik (penyakit yang menyebar di suatu wilayah atau antar populasi) di Indonesia tersebar luas di perkotaan, sekitar 350–810 kasus demam tifoid per 100.000 penduduk. 1,6% penduduk Indonesia menderita demam tifoid, yang menempati urutan ke-15 penyebab kematian penduduk segala usia dan peringkat ke-5 penyakit menular yang menyerang semua usia (6,0%). Kasus demam tifoid lebih banyak terjadi pada orang berusia 3 hingga 19 tahun.<sup>19</sup>

#### 2.4.3 Etiologi

*Salmonella typhi* merupakan bakteri gram negatif berbentuk batang (basil) yang menyebabkan penyakit demam tifoid. Jika seseorang tidak mempraktekkan kebersihan diri dan lingkungan yang tidak baik, maka akan berisiko tertular demam tifoid baik secara langsung (jika kuman ditemukan di feses, urin, atau

muntahan orang tersebut), maupun secara tidak langsung (melalui makanan dan minuman).

*Salmonella typhi* mendorong pelepasan pirogen dan leukosit ke dalam jaringan yang meradang, yang akan menyebabkan demam, dan berkontribusi terhadap peradangan lokal yang terbentuk di jaringan tempat bakteri tumbuh. Demam tifoid ditularkan oleh sejumlah faktor, antara lain polusi udara, perilaku kesehatan masyarakat yang buruk, kualitas air yang buruk, suhu yang tinggi, populasi padat, dan kemiskinan. Pria lebih banyak terkena demam tifoid dibandingkan dengan wanita, menurut beberapa penelitian yang dilakukan di seluruh dunia, ini disebabkan karena pria sering makan di luar ruangan yang standar kebersihannya tidak terjamin. Tetapi, karena perbedaan sistem kekebalan tubuh, wanita lebih mungkin menderita komplikasi demam tifoid daripada pria, menurut penelitian, hormon estrogen wanita akan bekerja keras saat *Salmonella typhi* mencapai sel hati.<sup>18</sup>

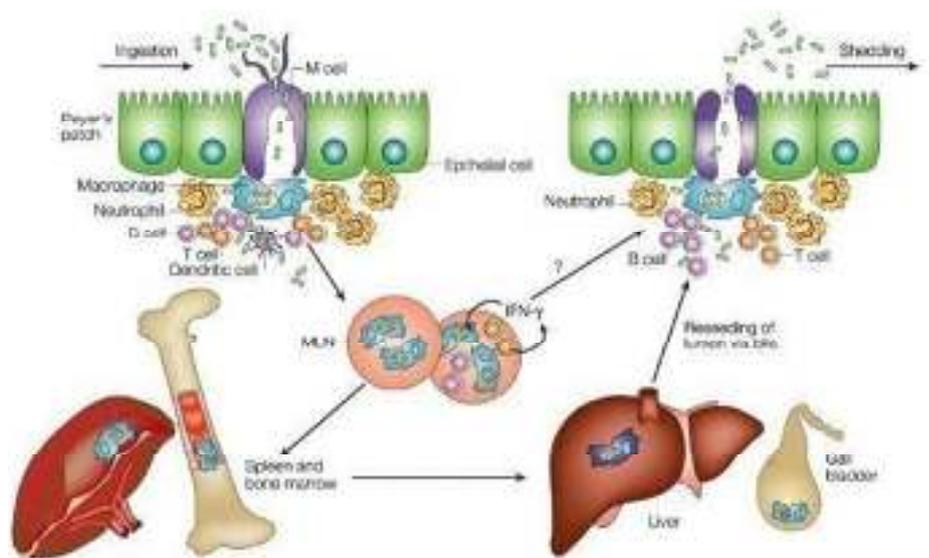
#### 2.4.4 Patogenesis

Infeksi bakteri *Salmonella typhi* dapat menyebabkan demam tifoid bervariasi dari 1.000 hingga 1.000.000 organisme. Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang ditularkan melalui makanan atau minuman. Bakteri melewati lambung kemudian menembus lapisan epitel usus dan tumbuh lebih lanjut di dalam makrofag. Bakteri yang telah berkembang biak di dalam makrofag masuk ke kelenjar getah bening mesenterika, lalu masuk ke aliran darah dan akan terjadi sepsis asimtomatik pertama yang belum menimbulkan gejala. Kemudian bakteri dalam darah masuk ke dalam organ, yaitu hati dan sumsum tulang, diikuti dengan pelepasan bakteri dan endotoksin dalam darah yang menyebabkan sepsis kedua di hati yang sudah menimbulkan gejala lalu akan kembali ke usus kecil, menyebabkan infeksi seperti semula dan beberapa bakteri akan dikeluarkan saat mengeluarkan feses. Waktu masa inkubasi *Salmonella typhi* adalah dari 12 jam hingga 36 jam, dan gejala muncul pada masa inkubasi yaitu demam, sakit perut, dan diare.

Limfosit T dan limfosit B melakukan perjalanan ke kelenjar getah bening dan ke hati dan limpa melalui sistem retikuloendotelial. Di organ ini, bakteri akan

difagositosis melalui sistem makrofag. *Salmonella typhi* mampu bertahan hidup dan berkembang biak dalam monosit di bawah fagositosis. Pada awal infeksi, tergantung pada jumlah bakteri, faktor virulensi bakteri dan respon imun inang, bakteri dilepaskan dari intraseluler di dalam darah. Tahap infeksi demam tifoid ditandai dengan penyebaran *Salmonella typhi* ke berbagai organ tubuh seperti hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu, dan peyer patch di ileum terminal. Di hati, *Salmonella typhi* akan merangsang aktivasi sel kupffer. Sel kupffer memiliki sifat bakterisida dan akan menetralkan bakteri dengan mengoksidasi radikal bebas seperti nitrat oksida aktif pada pH asam. Bakteri yang dapat bertahan hidup akan menyerang hepatosit dan menginduksi kematian sel apoptosis.

Dalam 1-3 minggu, bakteri akan berkembang biak di hati, limpa dan sistem endotel. Sel yang terinfeksi akan rusak dan akan menyebabkan bakteri masuk ke kantong empedu dan menyebabkan infeksi sekunder dari usus halus di ileum. Pada stadium infeksi berat, masuknya sel mukosa menyebabkan sel epitel memproduksi dan melepaskan sitokin tertentu proinflamasi termasuk IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\beta$ , INF, GM-CSF. Di hati, *Salmonella typhi* akan merangsang proliferasi sel radang, penyakit radang usus yang disebabkan oleh endotoksin *Salmonella typhi*.<sup>20</sup>



Gambar 2. 1 Mekanisme infeksi *Salmonella typhi* secara molekuler (Dian & Normaidah, 2020)

#### 2.4.5 Gejala Klinis

Bakteri *Salmonella typhi* ialah patogen penyebab demam tifoid yang durasinya lama, adapun penumpukan bakteri, dan kondisi inflamasi yang menyebabkan dinding usus dan organ hati akan rusak.<sup>18</sup> Di minggu ke-1, timbul tanda infeksi akut contohnya sakit kepala, demam, pusing, kehilangan nafsu makan, nyeri otot, mual, sembelit, muntah ataupun diare, sakit perut, batuk bahkan mimisan. Di minggu ke-2, gejala diperparah seperti demam, bradikardia relatif (respon detak jantung yang relatif rendah terhadap kenaikan suhu tubuh), lidah tifoid (kotor di tengah, tepi serta ujungnya berwarna merah, diikuti dengan adanya tremor), hepatomegali (pembesaran hati), splenomegali (pembesaran limpa) dan gangguan kesadaran.<sup>21</sup> Demam akan meningkat secara perlahan saat sore ataupun malam dan akan menurun pada siang hari. Demam akan terus meninggi yaitu sekitar 39 hingga 40<sup>0</sup>C serta bertetapan di minggu ke-2, masa inkubasi demam tifoid yaitu sekitar 7-14 hari. Tanda dan gejala klinis demam tifoid yaitu keluhan ringan seperti malaise hingga gejala sistemik yang parah dengan sejumlah konsekuensi, termasuk pendarahan usus, perforasi usus, dan ensefalopati (kondisi otak yang merusak fungsi otak). Dalam kasus tertentu, ruam bisa muncul, penyakit serius akan mengakibatkan komplikasi dan kematian.<sup>2</sup>

#### 2.4.6 Pemeriksaan Penunjang

Demam tifoid dapat didiagnosis dengan tes laboratorium, seperti yang tercantum di bawah ini:

##### 1. Pemeriksaan darah tepi

Hasil pemeriksaan darah tepi, diperoleh foto pada pasien demam tifoid. Seperti gambaran anemia, kadar leukosit yang normal, menurun atau meningkat, leukositosis, leukopenia bahkan trombositopenia. Aneosinofilia relatif dan limfositosis dapat terjadi, terutama pada pasien demam tifoid. Untuk diagnosis demam tifoid, laju endap darah tidak memiliki nilai sensitivitas dan spesifitas, leukopenia dan limfositosis adalah dua gejala demam tifoid.<sup>22</sup>

##### 2. Uji TUBEX

Uji TUBEX adalah tes paling akurat saat mendiagnosis infeksi. Uji TUBEX memiliki sensitivitas 75-80% serta spesifitas 75-90%. Uji TUBEX adalah tes

aglutinasi yang kompetitif cepat mudah semi-kuantitatif (sekitar 2 menit). Partikel berwarna dapat digunakan untuk meningkatkan sensitivitas, sedangkan antigen O9 tertentu dapat digunakan untuk meningkatkan spesifisitas untuk *Salmonella typhi*.

Hasil pemeriksaan dengan cara menentukan warnanya pada akhir dari pemeriksaan kemudian akan dibandingkan oleh skor yang terdapat di *color scale*. Skor <2 menyatakan hasil negatif, skor 3 dinyatakan *borderline* (pengukurannya belum bisa dinyatakan harus diulang beberapa hari kedepan), skor 4-5 dinyatakan infeksi demam tifoid aktif, dan skor >6 dinyatakan indikasi terkuat terdapat infeksi demam tifoid.<sup>23</sup>

Uji TUBEX dapat digunakan untuk pengecekan ideal serta dipakai rutin karena cepat dan sederhana. Keunggulan uji TUBEX dibanding tes lainnya salah satunya adalah deteksi infeksi *Salmonella typhi* lebih awal karena antibodi IgM timbul di hari ke-3 saat demam terjadi. timbul rasa sensitif tinggi terhadap bakteri *Salmonella typhi*, cukup memerlukan sampel darah yang sedikit dan hasil yang diterima dengan cepat.<sup>21</sup>

### 3. Ujiwidal

Uji widal mempunyai prinsip memeriksa aglutinin di serum yang telah terjadi pengenceran antigen somatic (O) dan flagella (F) yang telah diberi sehingga terjadi aglutinasi. Pada minggu pertama demam aglutinin mulai terbentuk, pada minggu kedua memuncak dan pada beberapa minggu akan meninggi. Muncul pertama aglutinin O dan diikuti dengan aglutinin H. Titer antibodi O > 1/320 maupun antibodi H > 1/640 akan menentukan diagnosis dari gambaran klinis yang khas.

Uji widal dilaksanakan untuk mendeteksi antibodi pada bakteri *Salmonella typhi*. Aglutinasi antara antibodi yang disebut aglutinin dan bakteri *Salmonella typhi* terjadi pada pemeriksaan uji widal. Antigen yang dipakai saat pengujian widal adalah suspensi *Salmonella typhi* yang telah mati serta selanjutnya akan di cek di laboratorium. Pasien demam tifoid yang sudah sembuh, aglutinin O 4 sampai 6 bulan masih tetap didapatkan, sementara aglutinin H yang berkisar 9 sampai 12 bulan akan tetap bertahan lebih lama.<sup>13</sup>

#### 4. Isolasi biakan & kultur darah

Pemeriksaan isolasi dan biakan dapat menggunakan sampel darah, urin, feses dan sumsum tulang belakang. Pemeriksaan isolasi dan biakan memerlukan waktu 2 sampai 5 hari, pemeriksaan isolasi dan biakan ini mempunyai prosedur yang mahal dan memerlukan keahlian teknis yang mahir. Bakteri *Salmonella typhi* lebih mudah ditemukan dalam darah dan sumsum tulang belakang pada awal penyakit, menurut etiologi penyakit, kemudian, pada tahap selanjutnya, lebih mudah ditemukan dalam feses dan urin.

Pemeriksaan kultur darah pada umumnya menjadi pemeriksaan standar untuk diagnosa bakterimia. Pada awal penyakit, pemeriksaan kultur adalah metode yang akurat yang berfungsi mendiagnosis demam tifoid menggunakan sampel darah. Setelah pasien terkena demam tifoid, sampel darah yang diambil 6 hari setelah waktu demam kemudian deteksi kultur 65,9%. Kemudian pada minggu pertama sensitifitas pemeriksaan kultur darah lebih tinggi dan akan berkurang jika menggunakan antibiotik.

Kultur darah bisa mendeteksi 40-70% kisaran sensitivitas dengan jumlah sampel darah, jenis media yang digunakan dan masa inkubasi. Kultur darah mampu mendeteksi 60-80% kasus demam tifoid, namun, kisaran angka keberhasilan kultur darah ini bervariasi, terutama di daerah endemik titer antibodi normal dalam suatu populasi diketahui dengan pasti, interpretasi hasil menjadi sulit karena tidak ada kesepakatan tentang nilai aglutinasi standar (titik akhir) dalam mengemukakan dengan standar nilai aglutinasi 200 untuk aglutinin O atau 100 untuk aglutinin H uji Widal bersifat diagnostik kultur darah positif pada 74% kasus demam tifoid.

#### 5. Uji Typhidot

Uji Typhidot bertujuan untuk mendeteksi adanya Ig M dan Ig G di protein dalam membran luar (outer membran protein) pada bakteri *Salmonella typhi*. Uji Typhidot memerlukan waktu 2-3 hari sesudah pasien menderita demam typhoid serta spesifik mengidentifikasi IgG serta IgM dengan bakteri *Salmonella typhi*. Uji ini memiliki sensitifitas 98%, spesifitas 76,6%.

#### 2.4.7 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan demam tifoid yaitu dengan terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi. Pengobatan nonfarmakologi dapat dilakukan dengan tirah baring, makanan lunak rendah serat, dan menjaga kebersihan selama perawatan. Sedangkan pengobatan farmakologi yaitu pengobatan antibiotik dan kortikosteroid. Penggunaan antibiotik dan kortikosteroid yang sembarangan mengakibatkan peningkatan dalam kejadian demam tifoid resisten terhadap antibiotik dan akan menimbulkan efek samping.<sup>24</sup> Pasien demam tifoid dengan gejala awal umumnya diberikan obat antibiotik.<sup>25</sup> Kloramfenikol, Ciprofloxacin, amoksisilin, dan kotrimoksazol merupakan pilihan antibiotik yang biasa dipakai oleh pasien demam tifoid. Untuk pilihan utama pengobatan yang sering digunakan adalah kloramfenikol karena harga yang terjangkau, mudah ditemukan serta bisa dipakai dengan cara oral. Bahan dalam obat kloramfenikol dapat mencegah bakteri mensintesis protein. kloramfenikol memiliki kelemahan, yaitu sering kambuh. Pasien dengan demam tifoid dapat diresepkan amoksisilin, kotrimoksazol, dan siprofloksasin selain kloramfenikol karena harganya terjangkau dan memiliki dampak yang baik lebih cepat.<sup>25</sup>

Antibiotik golongan Fluoroquinolone (ciprofloxacin, floxacin, dan pefloxacin) sebaiknya dihindari pada anak penderita demam tifoid karena dapat mempengaruhi perkembangan tulang rawan pada anak dan mengikis tulang rawan artikular. Pasien dengan demam tifoid sering minum obat ciprofloxacin, tetapi jika diberikan kepada anak, mungkin ada efek samping yang besar, termasuk pengurangan ukuran pelat epifisis. Sefalosporin adalah antibiotik pilihan untuk pasien demam tifoid anak. Kelas antibiotik yang dikenal sebagai sefalosporin digunakan untuk mengobati infeksi bakteri dengan mencegah produksi dinding sel bakteri.<sup>25</sup>

Ceftriaxone lebih sering digunakan dibandingkan dengan kloramfenikol karena ceftriaxone memiliki efek samping yang rendah, resistansi antibiotik yang rendah dan penurunan yang lebih cepat. Namun, kloramfenikol memiliki harga yang murah dibandingkan dengan harga ceftriaxone yang relatif lebih mahal.<sup>25</sup>

#### 2.4.8 Komplikasi

Pada pasien demam tifoid terdapat 2 komplikasi yaitu:

##### 1. Komplikasi intestinal

###### a. Perforasi usus

Perforasi usus dapat terjadi pada pasien demam tifoid dan akan mengalami keluhan nyeri yang hebat pada bagian perut terutama di bagian regio inguinalis dextra dan bisa menyebar ke seluruh bagian perut. Pada umumnya, lebih sering timbul di minggu ke-3 tetapi bisa timbul di minggu ke-1. Umumnya sekitar 3% pasien demam tifoid yang mengalami perforasi usus harus segera di rawat.

###### b. Pendarahan intestinal

Pasien demam tifoid yang mengalami pendarahan akut bisa dikatakan jika pendarahan berkisar 5 ml/kgBB/jam. Pada pasien demam tifoid 25% mengalami pendarahan minor.

##### 2. Komplikasi Ekstra-intestinal

1. Komplikasi dalam darah yaitu trombositopenia, anemia hemolitik, dan trombosis.
2. Komplikasi di kardiovaskular yaitu miokarditis dan tromboflebitis.
3. Komplikasi pada paru yaitu empiema, pneumonia, dan pleuritis.
4. Komplikasi di ginjal yaitu pielonefritis, perinefritis, dan glomerulonephritis.
5. Komplikasi pada tulang yaitu artritis, osteomielitis, dan periostitis.
6. Komplikasi pada neuropsikiatrik yaitu meningitis, polineuritis perifer, meningismus, dan psikosis.<sup>13</sup>

#### 2.5 Hubungan durasi demam dengan kadar leukosit pada demam tifoid

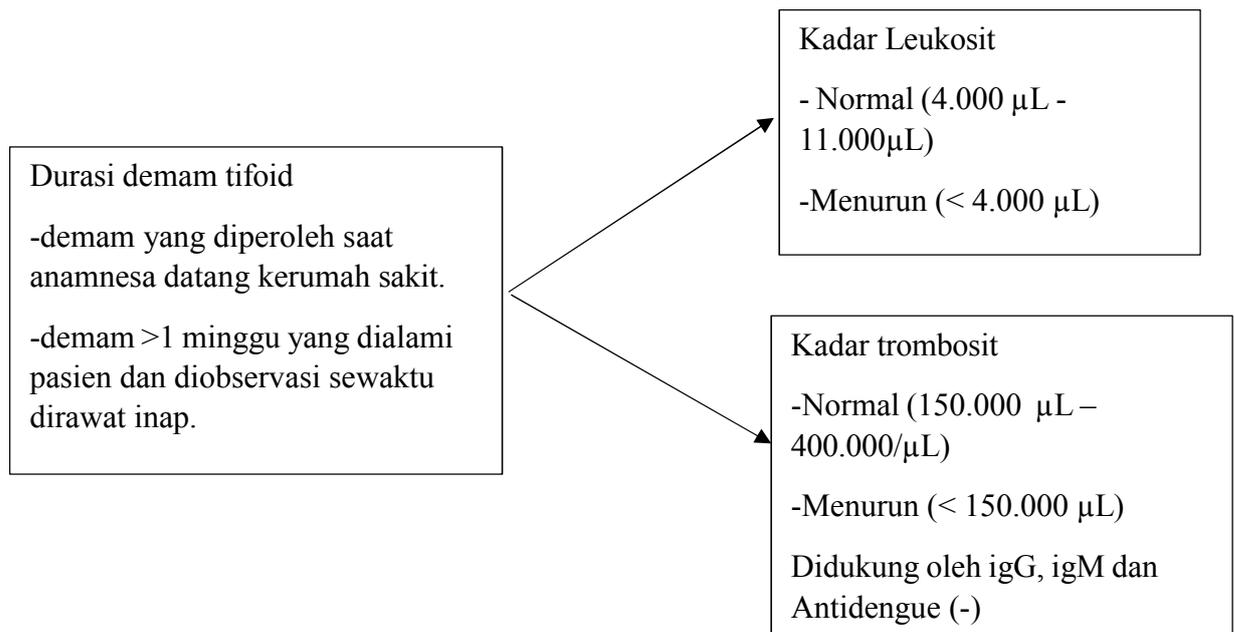
Leukosit diproduksi di sumsum tulang dan berfungsi untuk melindungi tubuh dari infeksi. Jika bakteri ini masuk ke sumsum tulang, maka dapat mencegah pembentukan leukosit, yang juga disebabkan oleh endotoksin yang terkandung dalam bakteri, sehingga jumlah leukosit sering berkurang pada kasus demam tifoid. Selain itu, jumlah leukosit pada demam tifoid dapat normal, hal ini disebabkan oleh patogenesis demam tifoid itu sendiri. *Salmonella typhi*

menembus lapisan mukosa usus, setelah itu *Salmonella typhi* difagositosis. Bakteri ini justru bertahan hidup di dalam sel fagosit, yang dapat melindungi bakteri agar tidak menyebar di dalam tubuh dan dilindungi oleh antibodi dan agen antimikroba, sehingga respon tubuh tidak berubah dan jumlah leukosit meningkat. Infeksi demam tifoid dapat menurunkan produksi neutrofil, sehingga hasil laboratorium menunjukkan neutropenia. Leukopenia adalah penurunan jumlah sel darah putih pada darah tepi, yang dapat disebabkan oleh penurunan suatu jenis leukosit, biasanya karena penurunan neutrofil (neutropenia). Ini mungkin karena granulopoesis yang tidak mencukupi atau penghancuran neutrofil yang berlebihan dan dipercepat. Pembesaran limpa juga dapat menyebabkan percepatan pembuangan sel darah putih.<sup>16</sup>

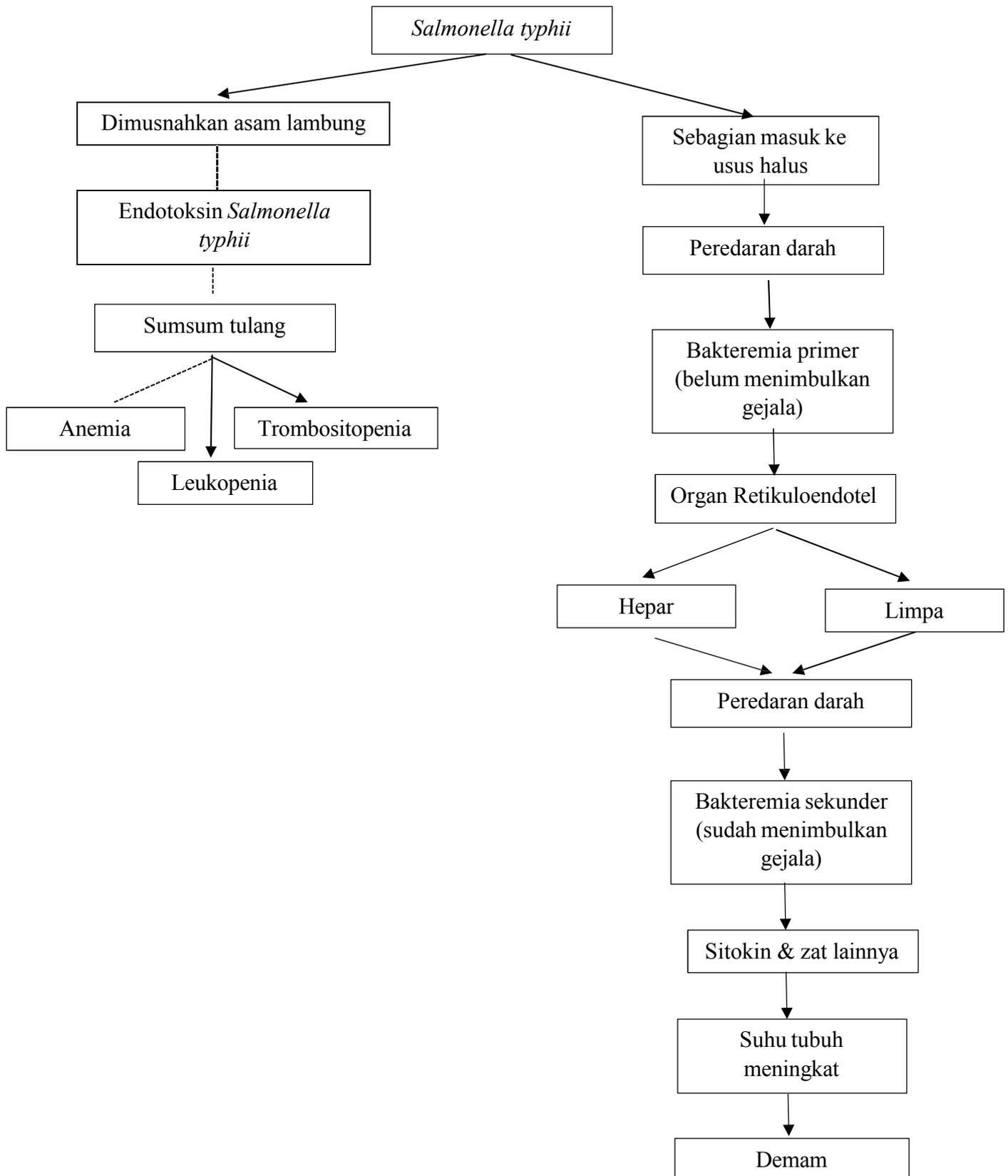
## 2.6 Hubungan durasi demam dengan kadar trombosit pada demam tifoid

Demam tifoid dapat menyebabkan trombositopenia. trombositopenia akan memperpanjang waktu penyembuhan penyakit. Trombositopenia relatif umumnya ditemukan pada anak dengan demam tifoid dengan tingkat 26%, selain itu trombositopenia juga merupakan temuan penting bagi wisatawan yang kembali dalam keadaan demam setelah bepergian dari daerah endemis demam tifoid.<sup>1</sup> Kejadian trombositopenia dikaitkan dengan penurunan produksi dan peningkatan destruksi sel sistem retikuloendotelial seminggu pada pertumbuhan demam tifoid.<sup>26</sup> Trombosit pasien demam tifoid rendah disebabkan oleh endotoksin bakteri *Salmonella typhi* yang merangsang makrofag untuk mengeluarkan sitokin (interleukin dan TNF) dan mediator (serotonin histamin) hal tersebut akan menyerang sumsum tulang yang akan mengakibatkan kadar trombosit dan pematangan trombosit menjadi berkurang yang akan menyebabkan trombositopenia yaitu jumlah trombosit kurang dari 150.000  $\mu\text{L}$ .<sup>27</sup>

## 2.7 Kerangka Konsep



## 2.8 Kerangka Teori



## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### 3.1 Desain Penelitian

Untuk mengetahui hubungan durasi demam dengan kadar leukosit dan kadar trombosit pada pasien demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan, penelitian ini menggunakan desain analitik observasional *cross-sectional*.

#### 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

##### 3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

##### 3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan agustus 2023.

#### 3.3 Populasi Penelitian

##### 3.3.1 Populasi Target

Populasi target di penelitian adalah data rekam medik pasien demam tifoid anak.

##### 3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah data rekam medik pasien demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2022.

#### 3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

##### 3.4.1 Sampel Penelitian

Pasien demam tifoid anak di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2022 yang rekam medisnya (data sekunder) memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi menjadi sampel penelitian.

##### 3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

proses pemilihan sampel penelitian ini dilakukan dengan menggunakan strategi *purposive sampling*.

### 3.5 Estimasi Besar Sampel

Rumus penelitian analitik kategorikal tak berpasangan berikut digunakan untuk menentukan ukuran sampel minimal:

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$n_1 = n_2 = \frac{(1,96\sqrt{2(0,69)(0,31)} + 0,84\sqrt{(0,37)(0,63) + (0,64)(0,36)})^2}{(0,37 - 0,64)^2}$$

$$n_1 = n_2 = 47,14 = 47$$

Keterangan:

$n_1 = n_2$  = Jumlah sampel minimal

$Z\alpha$  = Nilai standar alpha = 1,96 ( $\alpha = 5\%$ )

$Z\beta$  = Nilai standar beta = 0,84 ( $\beta = 20\%$ )

$P_1$  = proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya = 0,37

$P_2$  = Proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya = 0,64

$Q_1$ :  $1 - P_1 = 1 - 0,37 = 0,63$

$Q_2$ :  $1 - P_2 = 1 - 0,64 = 0,36$

$P$  = Proporsi total =  $\frac{P_1+P_2}{2} = \frac{0,37+0,64}{2} = 0,69$

$Q$  =  $1 - P = 1 - 0,69 = 0,31$

Berdasarkan perhitungan di atas, dibutuhkan 94 pasien anak dengan demam tifoid sebagai ukuran sampel minimal.

### 3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

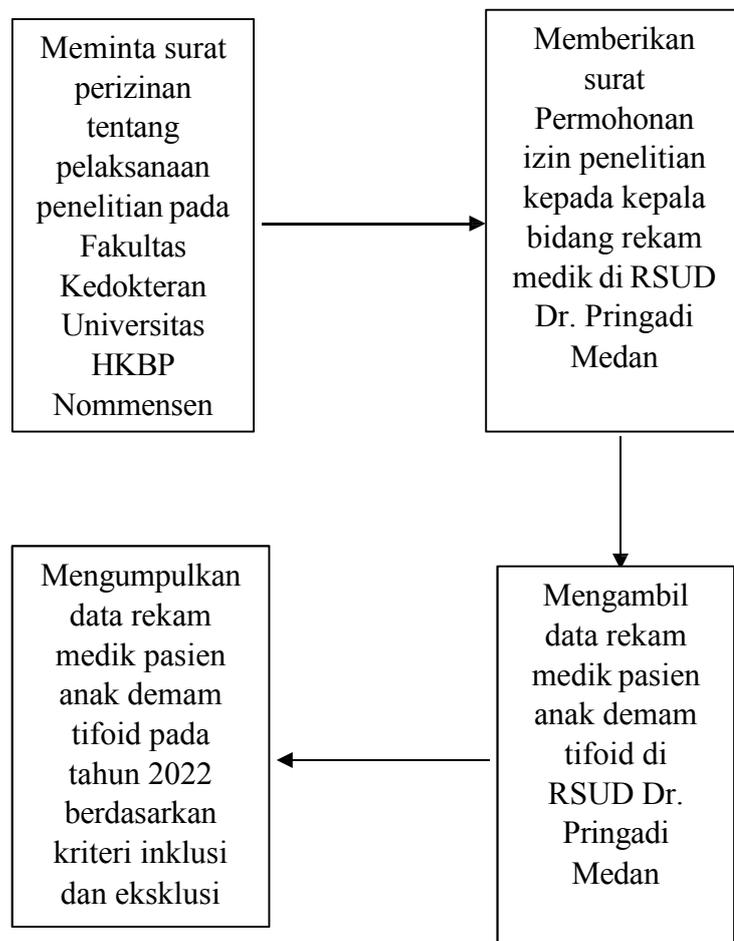
#### 3.6.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien anak demam tifoid yang skor uji TUBEX TF  $\geq 4$
2. Pasien demam tifoid anak dengan informasi rekam medis lengkap (nama, usia dibawah 18 tahun,<sup>28</sup> jenis kelamin, durasi demam anak, hasil pemeriksaan kadar leukosit dan kadar trombosit). Temuan pemeriksaan hematologi pada saat demam yang diperoleh <1 minggu pada saat anamnesa dan sewaktu dirawat inap di rumah sakit.

### 3.6.2 Kriteria Ekslusi

Pasien yang didiagnosis demam tifoid anak yang juga memiliki gangguan infeksi lain termasuk Tuberculosis dan Pneumonia serta hasil uji TUBEX TF < 4

### 3.7 Prosedur Kerja



### 3.8 Identifikasi Variabel

1. Variabel Independen (bebas): Durasi demam pada pasien demam tifoid anak.

2. Variabel Dependen (terikat): Kadar Leukosit dan Kadar Trombosit pada pasien anak demam tifoid.

### 3.9 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Durasi demam tifoid	Durasi demam yang dikelompokkan berdasarkan lama pasien demam tifoid yang dirawat dan tercatat dalam data rekam medik.	Rekam Medik	Ordinal Kategorik	<ol style="list-style-type: none"> <li>demam yang diperoleh &lt;1 minggu pada saat anamnesa dan sewaktu dirawat inap di rumah sakit.</li> <li>demam yang diperoleh &gt;1 minggu pada saat anamnesa dan sewaktu dirawat inap di rumah sakit.</li> </ol>
Kadar leukosit	Kadar leukosit pasien demam tifoid anak yang tercatat di dalam data rekam medik	Rekam Medik	Ordinal Kategorik	<ol style="list-style-type: none"> <li>Turun &lt; 4.000 <math>\mu\text{l}</math></li> <li>Normal 4.000 sampai 11.000<math>\mu\text{l}</math></li> <li>Naik &gt; 11.000 <math>\mu\text{l}^{10}</math></li> </ol>
Kadar Trombosit	Kadar trombosit pasien demam tifoid anak yang tercatat di dalam	Rekam Medik	Ordinal Kategorik	<ol style="list-style-type: none"> <li>Turun &lt; 150.000 <math>\mu\text{L}</math></li> <li>Normal 150.000-</li> </ol>

data	rekam	400.000/ $\mu$ L. <sup>15</sup>
medik		

### 3.10 Analisis Data

#### 3.10.1 Analisis Univariat

Data yang terkumpul disusun dalam kelompok-kelompok sama seperti variabel yang akan diteliti dan ditampilkan sebagai tabel distribusi frekuensi sesuai dengan tujuan kajian yang diolah komputer. Usia, jenis kelamin, lama demam, kadar leukosit, dan kadar trombosit adalah beberapa faktor yang diperiksa.

#### 3.10.2 Analisis Bivariat

Keterkaitan pada masing-masing variabel independen (bebas) dan dependen (terikat) diperiksa dengan menggunakan analisis bivariat. Untuk mengetahui hubungan durasi demam dengan kadar leukosit dan kadar trombosit pasien demam tifoid anak menggunakan uji *Chi square*.