

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam Tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh *Salmonella enterica serovar Thyphi (S.thyphi)*¹, Demam tifoid masih menjadi insidensi global, peningkatan jumlah penderita demam tifoid terus meningkat beberapa dekade terakhir, dengan perhitungan rata-rata kejadian 100.000 penduduk per tahun yang menderita demam tifoid. Penyakit ini sering terjadi di negara beriklim tropis, negara dengan jumlah kepadatan penduduk yang tinggi seperti asia selatan-tengah, asia tenggara dan afrika selatan.

Kasus demam tifoid di Indonesia sendiri pada tahun 2012 dilaporkan berada di menempati tingkatan 3 dari 10 kejadian penyakit terbanyak di Indonesia, dimana jumlah pasien rawat inap di rumah sakit akibat demam tifoid terdapat sebanyak 41.081 kasus dan pasien meninggal akibat demam tifoid sebanyak 274 jiwa dengan Case Fatality Rate (CFR) sebanyak 0,67%.² Kasus demam tifoid di Provinsi Sumatera Utara pada tahun 2020 dilaporkan sebagai penyakit dengan kejadian terbanyak yang termasuk ke dalam 10 kasus penyebab kejadian penyakit terbanyak di provinsi Sumatera Utara. Dengan angka rawat inap pasien mencapai 15.233 kasus, kemudian pada tahun 2021 mengalami sedikit penurunan dan mencapai angka di 11.550 kasus.³

Berdasarkan beberapa penelitian perjalanan penyakit ini awal penyebabnya karena sanitasi lingkungan yang buruk, kontaminasi makanan dan sumber air bersih, lalu bakteri *Salmonella enterica serovar Thyphi* kemudian tertelan/masuk secara oral kebanyakan kasus tidak menunjukkan gejala selama masa inkubasi 7-14 hari, kuman kemudian menginfeksi dan bereplikasi di mukosa usus kecil dan sistem retikuloendotelial. Setelah bakteri tersebut melekat dan bereplikasi, bakteri tersebut akan menimbulkan gejala-gejala seperti demam, sakit kepala, *malaise*, *myalgia*, *dyspepsia*, diare, kehilangan nafsu makan bahkan dapat menyebabkan sampai terjadi penurunan berat badan yang signifikan dan jika terus berlanjut tidak ditangani dengan segera dapat menyebabkan berbagai komplikasi serius.^{4,5}

Untuk dapat menegakkan diagnosa demam tifoid didapati karakteristik gejala demam dengan gambaran khas *step-ladder* dimana demam naik secara bertahap tiap harinya sampai mencapai titik tertinggi pada akhir minggu pertama, kemudian temperatur demam akan bertahan dengan suhu tinggi hingga pada minggu ke-4 suhu demam turun secara perlahan secara lisis. Ciri lainnya karakteristik demam pada demam tifoid ini juga dimana temperatur tubuh tinggi terjadi pada sore dan malam hari dibandingkan dengan pagi hari. Jika temperatur suhu tubuh anak terlalu tinggi dapat ditemui gejala gangguan pada sistem saraf pusat seperti delirium, atau penurunan kesadaran mulai dari apatis sampai koma. Gejala lain yang mungkin dapat timbul yaitu nyeri kepala, malaise, nausea mialgia, bagian tengah lidah yang tampak putih, radang tenggorokan, nyeri perut dan masalah gastrointestinal lainnya.⁶

Pada pemeriksaan hasil laboratorium pada penderita demam tifoid biasanya didapati profil hematologi dengan jumlah leukosit dapat menurun (leukopenia) ataupun normal, jumlah trombosit biasanya menurun (trombositopenia). Hal ini dibuktikan melalui beberapa penelitian mengenai gambaran hasil laboratorium pada pasien demam tifoid seperti dibawah berikut.

Penelitian Dea Putri Handayani tahun 2013 dengan judul “Karakteristik Usia, Jenis Kelamin, Tingkat Demam, Kadar Hemoglobin, Leukosit, dan Trombosit Penderita Demam Tifoid Pada Pasien Anak di RSUD Anutapura” di dapati hasil penelitian yang menyatakan jumlah trombosit normal sebanyak 73,3%.⁷

Penelitian yang dilakukan Riza Oktafiani tahun 2019 dengan judul “Gambaran Jumlah Leukosit Dan Trombosit Pada Pasien Suspek Demam Tifoid Di RSUD DR M. Zein Painan” didapati kesimpulan dari 30 sampel yang dilakukan penelitian dimana 26,67% pasien demam tifoid terjadi leukopenia dengan rasio perempuan 66,67% dan laki-laki 33,34% dan pasien dengan trombosit normal dengan rasio 53,33%.⁸

Pada penelitian yang dilakukan Heni Oktaviani tahun 2019 mengenai “Hubungan Derajat Kepositifan TUBEX TF (IgM *salmonella typhi*) dengan Angka Leukosit pada Pasien Demam Tifoid” mendapat kesimpulan terdapat

hubungan antara pemeriksaan tubex TF dengan jumlah leukosit pada pasien tifoid.⁹ Sedangkan Penelitian yang dilakukan oleh Amalia Afiyatun Nazilah tahun 2013 mengenai “Hubungan Derajat Kepositifan TUBEX TF dengan Angka Leukosit pada Pasien Demam Tifoid”, kesimpulan yang didapat tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid.¹⁰

Masih minimnya penelitian mengenai hubungan *tubex test* dengan berbagai kelainan hematologi pada pasien demam tifoid karena pemeriksaan *tubex test* ini juga merupakan pemeriksaan terbaru untuk menegakkan diagnosa demam tifoid seperti penelitian Renowati tahun 2019 yang berjudul “Hubungan Uji Diagnostik Widal Salmonella typhi Dengan Hitung Leukosit Pada Suspek Demam Tifoid”. Didapati kesimpulan adanya hubungan signifikan antara uji widal dengan hitung jumlah leukosit sebanyak 56,7%.¹¹

Kemudian penelitian yang dilakukan oleh Fitriyani tahun 2022 yang berjudul “Hubungan Titer Widal Dengan Jumlah Limfosit Dan Trombosit Pada Pasien Demam Typhoid Di Puskesmas Gunungsari Lombok Barat”. Menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan titer widal dengan jumlah limfosit dan trombosit.¹²

Maka diperlukan pemeriksaan lebih banyak mengenai hal ini karena pada perbandingannya kedua uji ini menunjukkan spesifitas dan sensitivitas yang berbeda seperti pada penelitian Rachmajati tahun 2011 menunjukkan bahwa sensitivitas dan spesifitas uji tubex lebih tinggi dibandingkan uji widal sebesar 81,6%.¹³

Penelitian yang sama mengenai evaluasi uji widal dan tubex untuk diagnosis tifoid dan paratifoid A, Cao Yang tahun 2016 juga bahwa deteksi demam tifoid dengan uji tubex lebih tinggi dibandingkan uji widal.¹⁴

Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang adanya hubungan skor positif hasil pemeriksaan *tubex test* dengan jumlah leukosit dan trombosit pada anak penderita demam tifoid, karena gejala hematologi yang paling khas pada pasien penderita tifoid yaitu ditemukan kelainan pada jumlah leukosit dan trombosit. Hal ini berguna sebagai prediktor ketika dilakukannya

pemeriksaan *tubex test* maka apakah jumlah leukosit dan trombosit pasien tifoid memburuk atau tidak sehingga penelitian ini dapat menambah referensi mengenai hubungan *tubex test* dengan jumlah leukosit dan trombosit pada pasien tifoid.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan interpretasi skor positif *tubex test* dengan jumlah leukosit dan trombosit pada anak dengan kasus demam tifoid?

1.3 Hipotesis

Ha: Terdapat hubungan antara skor positif *tubex test* dengan jumlah leukosit dan trombosit pada kasus demam tifoid anak.

Ho: Tidak terdapat hubungan antara skor positif *tubex test* dengan jumlah leukosit dan trombosit pada kasus demam tifoid anak.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

- a) Untuk mengetahui rasio insidensi demam tifoid berdasarkan usia dan jenis kelamin anak
- b) Untuk rasio mayoritas hasil skor positif *tubex test*, jumlah leukosit dan jumlah trombosit penderita demam tifoid anak.

1.4.2 Tujuan Khusus

- a) Untuk mengetahui apakah ada hubungan skor positif hasil *tubex test* dengan jumlah leukosit dan trombosit pada anak dengan kasus demam tifoid.
- b) Untuk mengetahui apakah hal ini dapat menjadi prediktor apakah semakin tinggi hasil skor positif pada *tubex test* maka jumlah leukosit dan trombosit nya makin buruk atau tidak.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Mahasiswa/i

Sebagai referensi informasi mahasiswa/i mengenai ada/tidak-nya hubungan skor positif *tubex test* dengan jumlah leukosit dan trombosit pada anak penderita demam tifoid.

1.5.2 Instansi Pendidikan

Untuk menambah referensi penelitian di Fakultas Kedokteran Nommensen Medan dan dapat menjadi data rujukan jika dilakukan penelitian lanjutan.

1.5.3 Instansi Kesehatan

Untuk memberikan referensi baru atau menambah referensi mengenai hubungan skor positif *tubex test* dengan jumlah leukosit dan trombosit pasien anak penderita demam tifoid.

BAB II TINJAUAN

PUSTAKA

2.1 Definisi demam tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik bersifat akut yang disebabkan oleh bakteri gram-negatif *salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar *typhi* (*s. Typhi*). Bakteri tersebut memasuki tubuh manusia melalui sistem pencernaan. Kuman tersebut masuk lalu diserap oleh usus halus bersamaan dengan makanan kemudian menyebar ke seluruh organ tubuh menyebabkan infeksi sistemik⁴.

2.2 Epidemiologi Demam Tifoid

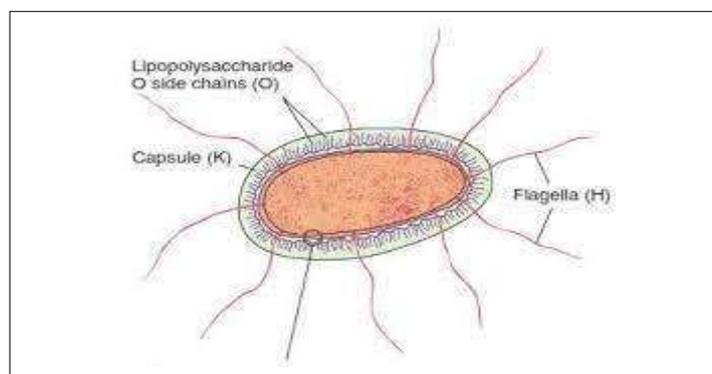
Demam Tifoid masih menjadi insidensi global, peningkatan jumlah penderita demam tifoid terus meningkat beberapa dekade terakhir, dengan perhitungan rata-rata kejadian 100.000 penduduk per tahun yang menderita demam tifoid. Penyakit ini sering terjadi di negara beriklim tropis, negara dengan jumlah kepadatan penduduk yang tinggi seperti Asia Selatan-Tengah, Asia Selatan dan Afrika Selatan². WHO memperkirakan beban penyakit demam tifoid global pada 11-20 juta kasus per tahun, mengakibatkan sekitar 128.000-161.000 kematian per tahun.¹⁵

Diperkirakan angka kejadian demam tifoid di Amerika Selatan 150/100.000 kejadian per tahun, dan 900/100.000 kejadian per tahun terjadi di Asia. Di Indonesia dilaporkan penderita demam tifoid sekitaran kurang lebih sama dengan angka kejadian di Amerika Selatan dimana usia penderita demam tifoid yang dilaporkan antara usia 3-19 tahun, dengan isiden sebanyak 91% kasus dari total keseluruhan kasus penderita demam tifoid.⁵

2.3 Etiologi demam tifoid

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri batang gram negatif dengan ciri bakteri mempunyai flagela, tidak berkapsul, tidak membentuk spora, fakultatif anaerob. Mempunyai antigen somatik (O) yang merupakan lapisan terluar dari lipopolisakarida dinding sel dan terdiri dari oligosakarida, bersifat tahan panas dan alkohol, antibodi terhadap antigen O ini merupakan IgM, *flagelar antigen* (H) yang terdiri dari protein, antibodi terhadap antigen H ini merupakan IgG dan *envelope antigen* (K) atau antigen kapsular dan disebut juga antigen Vi yang terletak diluar antigen O, terdiri dari polisakarida berbentuk makromolekular lipopolisakarida kompleks yang membentuk lapis luar dari dinding sel atau yang disebut lapisan endotoksin. Antigen K ini merupakan faktor virulensi yang menyebabkan perlekatan bakteri pada sel epitel sebelum invasi ke saluran cerna. *Salmonella thypi* juga dapat memperoleh plasmid faktor-R yang berkaitan dengan resistensi terhadap beberapa antibiotik. Sumber-sumber infeksi yang umum terkontaminasi oleh kuman ini adalah:

1. Air dikarenakan mudahnya terkontaminasi oleh feses dan sering menimbulkan epidemik yang meluas.
2. Susu, keju, puding dan produk susu lainnya dikarenakan adanya kontaminasi dengan feses hewan, dan pasteurisasi yang tidak adekuat atau penanganannya salah.
3. Telur, Daging atau produk daging yang dimana di duga dapat terkontaminasi dari hewan ternak atau kontaminasi feses melalui lalat atau manusia.^{5,16}



Gambar 2.1 Struktural Bakteri Salmonella Thypi.¹⁶

2.4 Faktor resiko demam tifoid pada anak

Faktor resiko terjadinya demam tifoid pada anak yaitu keramaian atau kepadatan penduduk menyebabkan transmisi *salmonella typhi* lebih mudah terjadi, sanitasi yang buruk, air yang terkontaminasi, dan penanganan atau pembuatan makanan yang kurang bersih yang dimana makanan yang terkontaminasi kontak dengan carrier penderita, kondisi iklim cuaca penghujan dengan peningkatan suhu lingkungan berhubungan dengan peningkatan kasus demam tifoid; hal tersebut terjadi dikarenakan meningkatnya transmisi patogen terbawa air selama musim hujan yang menyebabkan juga kontaminasi air di sumber air seperti sungai yang terkadang menjadi sumber konsumsi air seperti memasak, mandi, dll oleh masyarakat *salmonella typhi*.^{17,18}

Faktor resiko lain penyebab demam tifoid yaitu peningkatan perpindahan penduduk dari suatu wilayah ke wilayah lainnya, meningkatkan beban global penyakit ini. Selain itu meningkatnya resistensi terhadap pengobatan antibiotik menyebabkan demam tifoid lebih mudah menyebar melalui populasi yang padat. Kondisi sosio-ekonomi masyarakat menengah ke bawah dan kelompok usia rentan dan anak-anak beresiko tinggi terkena demam tifoid.¹⁵

2.5 Patogenesis *Salmonella Typhi*

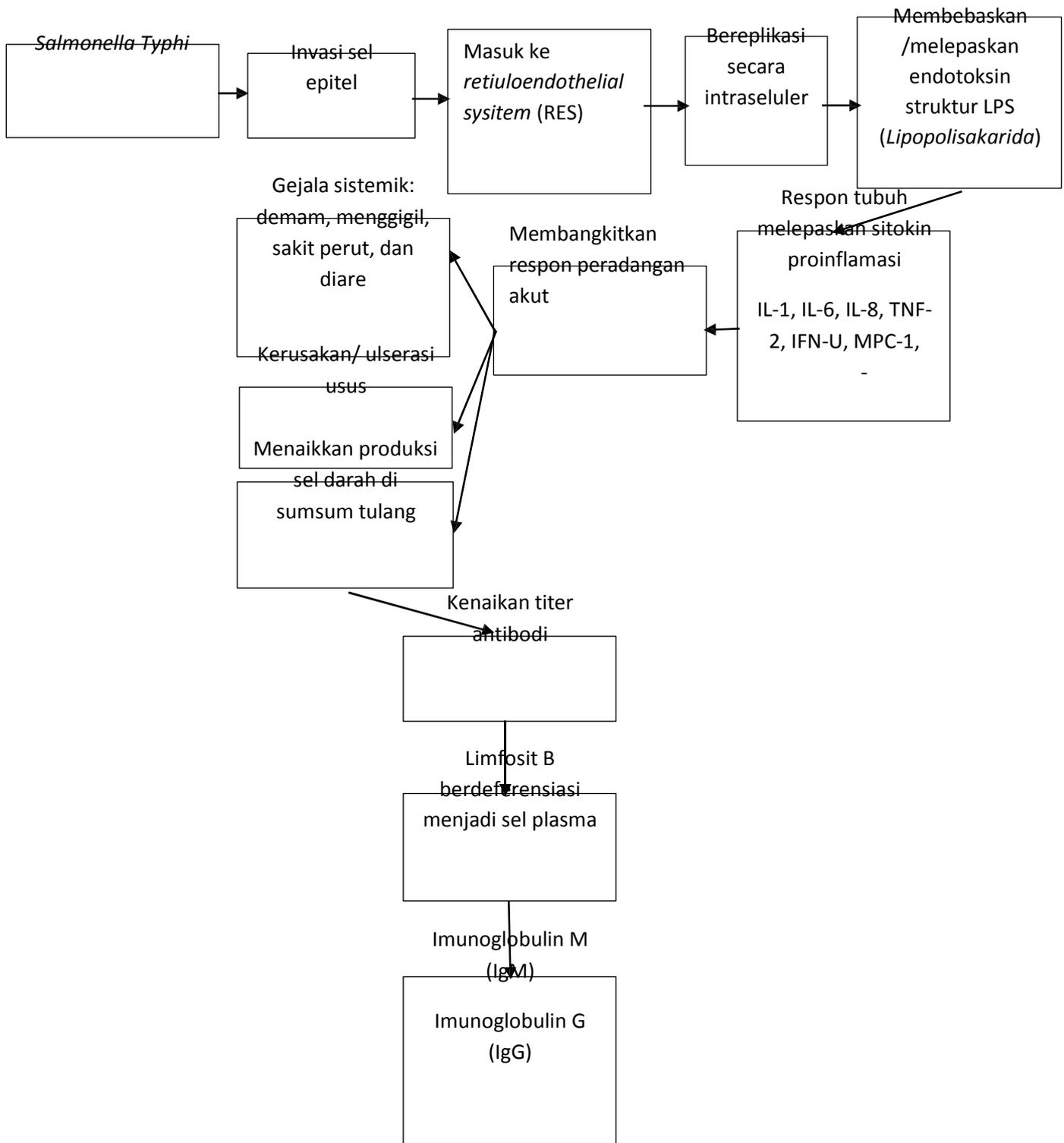
Demam tifoid adalah infeksi enterik yang disebabkan oleh bakteri *salmonella enterica serovar typhi*. Manusia merupakan satu-satunya reservoir bakteri *salmonella typhi* dengan penularan penyakit melalui rute *fecal-oral*, biasanya melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi kotoran manusia¹⁷

Mekanisme patogen *salmonella typhi* menginfeksi tubuh berawal dari bakteri *salmonella thypi* masuk ke dalam tubuh, masuk bersamaan dengan makanan menuju saluran pencernaan. Ketika makanan yang mengandung bakteri *salmonella thypi* masuk ke lambung dengan suasana asam lambung (pH <2), banyak bakteri yang mati. Kemudian bakteri yang masih bertahan hidup selanjutnya akan mencapai usus halus, di dalam usus halus bakteri *salmonella thypi* akan melekat pada mukosa usus halus kemudian menginvasi mukosa dan kemudian berusaha menembus dinding mukosa usus tepatnya di yeyenum dan

ileum, sebagian kuman dikeluarkan melalui feses dan sebagian masuk lagi ke dalam sirkulasi setelah menembus usus.^{5,6,19}

Proses yang sama terulang kembali, *Salmonella Typhi* menginvasi epitel usus halus, kemudian bakteri berkembangbiak secara intraseluler di dalam RES (*Reticuloendothelial System*) kemudian patogen membebaskan atau melepaskan endotoksin pada antigen O yaitu *lipopolisakarida* (LPS) ke epitel usus halus, lalu tubuh merespon karena makrofag yang telah teraktivasi, hiperaktif; maka fagositosis kuman *salmonella* terjadi pelepasan beberapa mediator inflamasi. Dengan cara mengeluarkan mediator sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, TNF-2, IFN-U, MPC-1, dan GM-CSF. Hal ini menyebabkan bangkitnya respon peradangan akut, yang mengakibatkan munculnya gejala sistemik seperti demam, menggigil, sakit perut dan diare, terjadi juga kerusakan usus (ulserasi usus) yang mengakibatkan pendarahan pada saluran cerna sampai pendarahan pada feses pada kasus berat, kuman juga dapat masuk ke dalam kandung empedu, berkembang biak, dan bersama cairan empedu diekskresikan secara intermiten ke dalam lumen usus. Terjadi juga produksi sel darah secara besar-besaran sehingga terjadi untuk merespon terjadinya peradangan, hal ini berfungsi untuk menaikkan titer antibodi, mengaktifkan respon humoral kemudian melalui limfosit B yang kemudian akan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan merangsang terbentuknya imunoglobulin, yang pertama terbentuk yaitu imunoglobulin M dan kemudian pada infeksi kronik memunculkan imunoglobulin G (IgG). Jika antibodi, plasma darah kalah dalam menyerang patogen maka hal ini lah yang akan menyebabkan terjadi hancurnya pertahanan imun tubuh dan menyebabkan kelainan pada sel darah seperti leukositopenia, dan trombositopenia pada pasien demam tifoid.^{20,21}

Bagan 2.1 Patogenesis *Salmonella Typhi*



2.6 Gejala demam tifoid pada anak

Mengetahui gambaran klinis pada demam tifoid ini sangat penting untuk dapat menegakkan diagnosa demam tifoid. Pada masa awal infeksi demam tifoid terjadi masa inkubasi yang berlangsung selama 10-14 hari. Gejala-gejala klinis yang timbul sangat bervariasi ringan hingga berat, dari asimtomatik hingga gambaran penyakit khas disertai komplikasi hingga kematian.

Pada minggu pertama ditemukan gejala klinis sistemik berupa demam, nyeri kepala, *myalgia*, anoreksia, malaise, mual, terkadang disertai batuk hingga bronkitis dan epistaksis. Pada kelainan gastrointestinal dijumpai perasaan tidak enak diperut (*meteorismus*), obstipasi atau diare, serta dapat dijumpai kotor berupa bercak putih dibagian tengah lidah dengan bagian pinggiran/tepi lidah berwarna kemerahan pada sebagian pasien dan dapat dijumpai hepatomegali dan splenomegali pada kondisi parah.

Pada pemeriksaan fisik dijumpai suhu badan meningkat. Demam pada penderita demam tifoid cukup khas memiliki julukan "*step leader temperature chart*" yang ditandai dengan demam yang timbul secara insidius, kemudian naik secara bertahap tiap harinya dan mencapai titik tertinggi pada akhir minggu pertama, setelah itu demam akan bertahan tinggi, kemudian pada minggu ke 4 demam turun secara lisis. Ciri khas demam lainnya yaitu ketika demam yang terjadi pada sore hingga malam hari temperaturnya lebih tinggi dibandingkan sore hari. Pada saat demam sudah terlalu tinggi terkadang timbul gejala sistem saraf pusat seperti kesadaran menurun mulai dari delirium, obtunasi, apatis hingga koma. Pemeriksaan fisik lain dapat dijumpai ruam makulopapular eritem dengan ukuran 1-5 mm, sering dijumpai pada daerah abdomen, toraks, ekstremitas dan punggung pada orang dengan kulit putih. Ruam ini muncul pada hari 7-10 dan bertahan selama 2-3 hari.¹⁹

2.7 Pemeriksaan penunjang demam tifoid pada anak

Pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosa demam tifoid terdiri dari:

1. Pemeriksaan darah rutin

Pada pemeriksaan darah rutin dapat ditemukan

Pada sel darah merah dapat ditemukan mengalami penurunan (anemia). Jumlah normal jumlah hemoglobin pada anak:

Usia 0-2 minggu: 13,7-20,1 g/dl

Usia 3 bulan: 9,5-15,5 g/dl

Usia 6 bulan- 6 tahun: 10,5-14,0g/dl

Usia 7-12 tahun: 11,0-16,0 g/dl

Diatas 12 tahun: Pada perempuan = 12,0-16,0 g/dl, dan pada Laki-laki: 14,0-18,0g/dl.²²

Pada sel darah putih (leukosit) pasien mengalami leukopenia, normal maupun leukositosis, pada hitung jenis leukosit dapat ditemukan aneosinofilia maupun limfopenia. Jumlah normal leukosit pada anak adalah sebaagai berikut:

Lahir: (9000-30.000) sel/mm³

Usia 2 minggu: (5000-21.000) sel/mm³

Usia 3 bulan: (6000-18.000) sel/mm³

Usia 6 bulan- 6 tahun: (6000-15.000) sel/mm³

Usia 7-12 tahun: (4.500-13.500) sel/mm³

Diatas 12 tahun: (5.000-10.000) sel/mm³.²²

Pada platelet / trombosit ditemukan juga jumlahnya menurun yaitu terjadi trombositopenia. Trombosit normal pada anak adalah 150.000/mL-450.000/mL.

Trombositopenia merupakan jumlah trombosit kurang dari 150.000/mL. Dengan ukuran trombositopenia ringan dengan jumlah trombosit berkisar (100.000-150.000)/mL, Trombositopenia sedang (50.000-99.999)/mL, dan trombositopenia berat <50.000/mL. Trombositopenia sering terjadi pada anak

dengan kasus demam tifoid, insiden ini dilaporkan sekitar 26% pada anak-anak, dan digunakan sebagai biomarker keparahan demam tifoid dengan resiko komplikasi yang tinggi. Walaupun bukti insidensi trombositopenia pada demam tifoid sering ditemui, patofisiologi dan manajemennya belum diketahui pasti. Mekanisme terjadinya trombositopenia ini mungkin terjadi karena beberapa sebab seperti supresi sumsum tulang, destruksi perifer oleh sistem retikuloendotelial, destruksi yang diinduksi autoimun, dan trombositopenia yang diinduksi oleh endotoksin kuman salmonella. Jika terjadi kelainan pada 3 sel darah maka memungkinkan jikalau penyebabnya merupakan supresi/ penekanan sumsum tulang.²³

Pada kasus demam tifoid anak kecil/ jarang kemungkinan ditemukan kejadian trombositosis. Trombositosis yang terjadi merupakan trombositosis sekunder akibat infeksi bakteri dan virus akut ataupun adanya infeksi kronis seperti TBC. Trombositosis ini diartikan sebagai jumlah trombosit yang meninggi yang tidak normal $> 450.000/\text{mL}$ karena adanya kejadian yang mendasarinya seperti penyakit tertentu atau penggunaan obat tertentu seperti obat aztreonam, ceftazidime, ibuprofen, epinefrin, glukokortikoid. Patofisiologi terjadinya trombositosis ini adalah proliferasi megakariosit. Trombositosis sekunder biasanya bersifat sementara atau dapat sembuh sendiri ketika kondisi yang mendasarinya ditangani.²⁴

Laju endap darah (LED) ditemukan peningkatan. Laju Endap Darah normal pada bayi baru lahir adalah 0-2mm/1jam, pada anak usia 1-17 tahun adalah 3-13mm/1jam. Peningkatan LED ini di duga karena adanya inflamasi/ peradangan yang kemudian menyebabkan eritrosit yang abnormal dimana makrosit mengendap lebih cepat sedangkan mikrosit lebih lambat dari sel normal.^{25,26}

2. Pemeriksaan faal hati dapat ditemui kadar SGOT dan SGPT meningkat tetapi kembali normal setelah sembuh. Hal ini tidak memerlukan penanganan khusus.
3. Pemeriksaan uji serologi seperti:

Uji widal adalah tes serologis yang mendeteksi antibodi aglutinasi terhadap LPS (antigen O) dan flagela (antigen H). Uji widal adalah tes alternatif yang digunakan secara luas tetapi tidak sensitif atau spesifik. Karena dalam pemeriksaan uji widal memerlukan sampel serum fase akut dan fase penyembuhan yang diambil dengan jarak waktu 10 hari. Pengujian widal dilakukan dengan menggunakan alat uji aglutinasi kualitatif Sanofi (Bio-Rad) dengan dua metode yang berbeda. Dalam kedua metode, serum diencerkan secara berurutan, mulai dari 1/10, dalam salin fisiologis dan selanjutnya diencerkan 1/10 dalam suspensi yang mengandung antigen serotipe Typhi O dan H, secara terpisah.²⁷ Kelemahan pemeriksaan ini bakteri *S. enterica* serotype typhi berbagi antigen ini dengan serotipe salmonella lainnya serta plasmodium dan berbagi eritrop yang bereaksi silang dengan enterobacteriaceae lainnya, sehingga pasien dengan tifus mungkin tidak menunjukkan respon antibodi yang terdeteksi atau tidak menunjukkan peningkatan titer antibodi dan dapat juga menunjukkan hasil tes positif palsu.²⁸

Tubex test pemeriksaan untuk antibodi terhadap antigen S. Typhi Lipopolysaccharide (LPS) sebagai reagen kemudian dengan mengukur penghambatan pengikatan antara antibodi monoklonal O9 spesifik *salmonella typhi* dan partikel magnetik yang digabungkan dengan LPS. Dekolorisasi serum pasien terlihat secara makroskopis dalam larutan reagen uji melalui pemisahan partikel magnetik menunjukkan hasil positif. Sampel dinilai sebagai 0-10 sesuai dengan warna campuran reaksi pada akhir prosedur. Jika skor yang diperoleh lebih dari 4 maka hasilnya dianggap positif.²⁹

Prosedur penggunaan *tubex test*.³⁰

1. Setetes (25 μ l) reagen A ditempatkan di salah satu tabung di set.
2. Setetes (25 μ l) serum yang tidak diketahui (murni) atau antibodi kontrol (diencerkan dalam buffer GBS-BSA) ditambahkan dan dicampur langsung dengan reagen
3. Dua tetes (50 μ l) reagen B kemudian ditambahkan.
4. Ketika tabung lain di set diisi dengan cara yang sama (enam tes per set), mulut seluruh perangkat ditutup dengan pita perekat untuk memberikan penutupan.
5. Tabung ditempatkan pada pengocok orbital alas datar

6.



Gambar 2.2 *Tubex Test*

Interpretasi Hasil.³⁰

1. Warna merah (diberi skor 0) menunjukkan reaksi paling negatif (tidak ada penghambatan).
2. Warna biru (dengan skor 10) menunjukkan reaksi yang paling positif.

3. Di antara warna merah dan biru dapat ditemukan berbagai tingkat kebiruan (atau kemerahan), yang diberi skor 2, 4, 6, dan 8 yang sesuai.
4. Skor bernomor ganjil diberikan untuk warna menengah jika sesuai.

Mayoritas 7 dari 9 penelitian yang dilakukan di Asia menunjukkan pemeriksaan *tubex test* ini lebih tinggi tingkat spesifisitas dan sensitivitas nya dibandingkan uji widal.²⁸

Skor	Interpretasi	
< 2	Negatif	Tidak menunjukkan infeksi aktif
3	Borderline	Pengukuran tidak dapat disimpulkan. Ulangi pengujian, apabila masih meragukan lakukan pengulangan beberapa hari kemudian.
4-5	Positif lemah	Menunjukkan infeksi tifoid aktif
>6	Positif kuat	Indikasi kuat infeksi tifoid

Tabel 2.1 Interpretasi *tubex test*.¹⁹

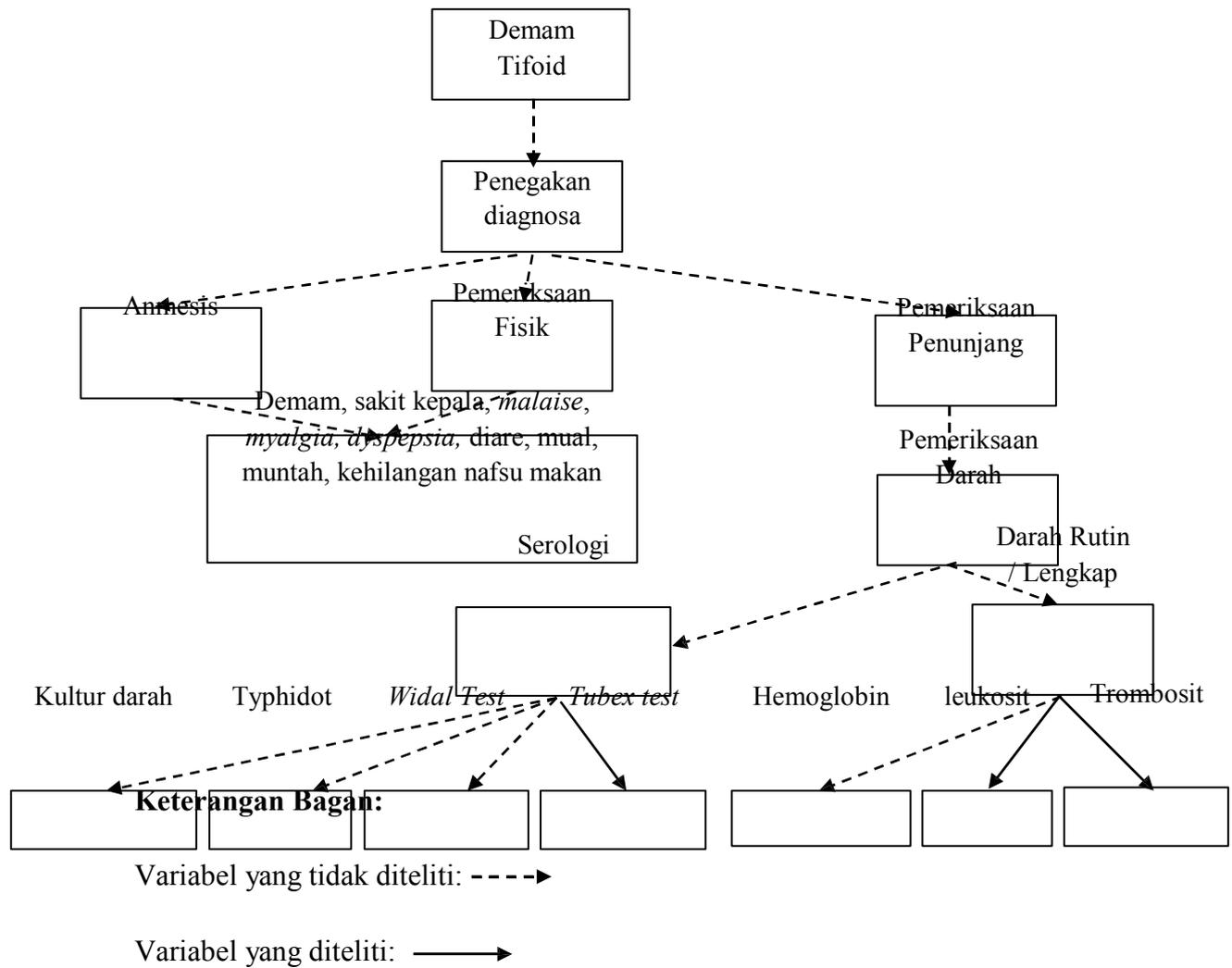
Thyphidot prinsip kerja pemeriksaan ini adalah dengan cara mengukur antibodi IgM dan IgG terhadap antigen *outer membrane protein* (OMP) 50kDa dalam format miniatur dot-blot *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Tes ini dinyatakan positif jika IgM positif dan tidak pasti jika IgG positif tetapi IgM negatif. Sedangkan Tes Thyphidot-M prinsip kerjanya yaitu mengukur IgM

terhadap antigen 50kDa yang sama dalam format dot-blot yang sama setelah penghapusan total IgG.

Kultur darah adalah *gold standart* untuk menentukan diagnosa demam tifoid. Prinsip kerjanya dengan cara mengembangbiakan bakteri penyebab demam tifoid dalam darah di dalam sediaan untuk dapat melihat bakteri yang menginfeksi darah pasien. Kekurangan pemeriksaan ini adalah dibutuhkan waktu yang lama untuk mengembangbiakan bakteri dalam kultur sekitar 24-48 jam yang mengakibatkan tertundanya penegakan diagnosis mengenai penyakit ini, selain itu pada pemeriksaan ini dapat memberikan hasil negatif palsu jika pasien sebelumnya telah mengonsumsi antibiotik.³¹

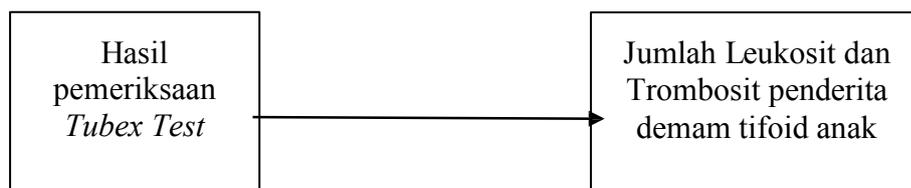
2.10. Kerangka Teori

Bagan 2.2 Kerangka Teori



2.11. Kerangka Konsep

Bagan 2.3 Kerangka Konsep



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik deskriptif dengan desain penelitian *cross-sectional*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RS Advent Medan yang ber-alamat di jalan Gatot Subroto No.Km 4, Sei, Sikambing D, Kec. Medan Petisah Kota Medan, Sumatera Utara, pada bulan September-November 2022.

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Populasi penelitian ini adalah seluruh anak penderita demam tifoid di Kota Medan.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah anak penderita demam tifoid di RSU Advent Medan periode Januari 2021-November 2022.

3.4 Sampel Penelitian dan Teknik Pemilihan Sampel

3.4.1 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah anak usia < 18 tahun (0-17 tahun) penderita demam tifoid rawat inap di RS Advent Medan periode Januari 2021-November 2022

3.4.2 Teknik Pemilihan Sampel

Teknik pemilihan sampel yang digunakan dalam penelitian ini *purposive sampling* yaitu sampel yang diambil dengan mengidentifikasi semua karakteristik populasi yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi di rekam medik.

3.5 Estimasi besar sampel

Jumlah sampel minimal ditentukan menggunakan rumus untuk penelitian Analitik Korelatif (Numerik-Numerik) yaitu didapatkan sampel minimal berjumlah 97 anak, dengan hasil perhitungan sebagai berikut:

$$\left[\frac{z_{\alpha/2}}{r} \right]$$

$$\left[\frac{z_{\beta}}{r} \right]$$

$$\left[\frac{z_{\alpha/2}}{r} \right]$$

$$\left[\frac{z_{\alpha/2}}{r} \right]$$

$$\left[\frac{z_{\alpha/2}}{r} \right]$$

- n = Jumlah sampel minimal
 = Deviat baku alfa (kesalahan tipe I ditetapkan 5% sehingga = 1,64)
 = Deviat baku beta (kesalahan tipe II ditetapkan 10% sehingga = 1,28)
 r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna ditetapkan 0,3

3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.6.1 Kriteria Inklusi

1. Anak usia kurang dari 18 tahun (0-17 tahun)
2. Tanpa disertai kelainan atau infeksi lain seperti infeksi paru (bronkitis, pneumonia dll), infeksi tropis lain (DBD, malaria, dll), infeksi saluran kemih dan infeksi lainnya.
3. Didagnosis positif demam tifoid berdasarkan pemeriksaan *tubex test*.
4. Skor *tubex test* ≥ 4 (positif)

5. Dilakukan pemeriksaan *tubex test* dan pemeriksaan darah lengkap (*complete blood count*) diwaktu yang bersamaan.

3.6.2 Kriteria Eksklusi

1. Data rekam medik yang rusak / tidak terbaca
2. Data diri tidak lengkap

3.7 Variabel Penelitian

3.7.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah skor positif *tubex test* pada kasus demam tifoid anak.

3.7.2 Variabel terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah jumlah leukosit dan trombosit

3.8 Cara Kerja

1. Mengambil surat izin survey dari administrasi fakultas kedokteran Universitas HKBP Nommensen
2. Melampirkan surat survei ke bagian administrasi RS Advent Medan
3. Memastikan data yang dibutuhkan tersedia di RS Advent Medan
4. Mengambil surat izin penelitian dari administrasi fakultas kedokteran Universitas HKBP Nommensen.
5. Memberikan surat izin penelitian ke administrasi RS Advent Medan.
6. Setelah disetujui dan diberi izin untuk melakukan penelitian, selanjutnya mendata rekam medik dengan kasus demam tifoid pada anak usia kurang dari 18 tahun (0-17 tahun) periode Januari 2021-November 2022.
7. Analisis data

3.9 Instrumen Penelitian

1. Surat izin survey untuk memastikan adanya data yang akan diteliti di tempat penelitian yang dituju.
2. Surat izin penelitian untuk diberikan ke tempat penelitian yang dituju dan dapat menerima izin untuk dapat dilakukannya penelitian
3. Data Rekam Medik sebagai acuan hubungan skor positif *tubex test* dengan jumlah leukosit dan jumlah trombosit pada pasien anak penderita demam tifoid
4. Alat tulis untuk mencatat hasil temuan

3.10 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Alat ukur	Satuan	Skala ukur
1.	Skor positif <i>Tubex Test</i>	Pemeriksaan serologi yang merupakan pemeriksaan cepat untuk penegakan diagnosa Demam Tifoid setelah ≥ 5 hari demam. ^{28,32}	Perangkat serologi <i>tubex test</i> .	Nilai hasil pengukuran ≥ 4 Positif	Numerik
3.	Leukosit	Leukosit atau sel darah putih merupakan komponen darah yang dapat bergerak bersamaan dengan sistem imun. ³³	Laboratorium	Normal: 5.000-10.000 sel/mm ³ Leukopenia: <5.000 Leukositosis: >10.000	Numerik
4.	Trombosit	Komponen darah yang di produksi di sumsum tulang	Laboratorium	Normal: 150.000/mL –	Numerik

	yang berperan penting dalam proses pembekuan darah.			450.000/mL. ³⁴ Trombositopenia: <150.000/mL Trombositosis: >450.000/mL	
5.	Demam Tifoid	Penyakit sistemik yang disebabkan oleh bakteri gram negatif yaitu bakteri <i>salmonella enterica serovar Thypi</i> . ⁵	<i>tubex test</i>	-	Nominal
6.	Anak	Individu usia kurang dari 18 tahun (0-17 tahun). ³⁵	-	-	Nominal
7.	Jenis Kelamin	Laki-laki dan Perempuan.	-	-	Nominal
8.	Usia	0-5 tahun: Balita 6-10 tahun: Usia Sekolah 11-17 tahun: Remaja. ³⁶	-	-	Nominal

3.11 Analisa Data

Data dianalisis menggunakan perangkat lunak dan penyajian data dilakukan dengan

1. Analisis Univariat data dianalisis dalam bentuk tabel atau gambar dilakukan dengan tujuan mendeskripsikan distribusi jenis kelamin anak, usia anak, skor positif *tubex test*, jumlah leukosit, dan jumlah trombosit dari data Rekam Medis di RSUD Advent Medan
2. Analisis Bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat, dilakukan menggunakan uji korelasi Pearson untuk parametrik atau menggunakan uji korelasi Spearman untuk nonparametrik dalam perangkat lunak komputer.