

PERBEDAAN USIA, GEJALA KLINIS, HASIL LEUKOSIT TOTAL DAN HEMOGLOBIN BERDASARKAN HASIL PEMERIKSAAN TITER WIDAL PASIEN DEMAM TIFOID

Kaltihennah Oktavia Frauprades*, Ety Apriliana, Helmi Ismunandar, Tri Umiana Soleha

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Kota Bandar Lampung, Lampung 35141, Indonesia

*kaltioktavia@gmail.com

ABSTRAK

Indonesia merupakan salah satu negara endemis demam tifoid. Salah satu pemeriksaan yang umum dilakukan untuk menunjang penegakkan diagnosis demam tifoid yaitu menggunakan uji widal namun banyak faktor yang memengaruhi titer widal pasien demam tifoid. Penelitian ini menggunakan pendekatan cross sectional dengan teknik pengambilan sampel menggunakan total sampling dan data yang digunakan berasal dari rekam medis pasien demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo tahun 2019-2020. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara usia ($p = 0,075$), gejala klinis ($p = 0,813$), hasil leukosit total ($p = 0,510$), dan hasil hemoglobin ($p = 0,742$) berdasarkan titer widal H. Penelitian ini juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara gejala klinis ($p = 0,495$), hasil leukosit total ($p = 0,360$), dan hasil hemoglobin ($p = 0,893$) berdasarkan titer widal O. Dari berbagai variabel yang dianalisis, hanya usia pada titer widal O yang menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,009$). Terdapat perbedaan yang bermakna antara usia berdasarkan titer widal O.

Kata kunci: hemoglobin; gejala klinis; leukosit total; titer widal; usia

THE DIFFERENCE IN AGE, CLINICAL MANIFESTATIONS, RESULTS OF TOTAL LEUKOCYTES AND HEMOGLOBIN BASED ON WIDAL TITRE EXAMINATION RESULTS OF TYPHOID FEVER PATIENTS

ABSTRACT

Indonesia is one of the endemic countries for typhoid fever. One of the most common examinations carried out to support the diagnosis of typhoid fever is using the widal test, but many factors affect the widal titre of typhoid fever patients. This research was conducted with a cross sectional approach with total sampling technique from the medical records of typhoid fever patients at RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo in 2019-2020. There were no significant differences between age ($p = 0.075$), clinical symptoms ($p = 0.813$), total leukocytes count ($p = 0.510$), and hemoglobin results ($p = 0.742$) based on the widal H titre. The research also did not show a significant difference between clinical symptoms ($p = 0.495$), total leukocyte results ($p = 0.360$), and hemoglobin results ($p = 0.893$) based on widal O titer. Of all the variables analyzed, only age at the widal O titer showed a significant difference ($p = 0.009$). There was a significant difference between age and the widal O titre.

Keywords: age; clinical manifestations; hemoglobin; total leukocytes; widal titre

PENDAHULUAN

Demam merupakan suatu manifestasi klinis terbanyak yang menyebabkan seorang individu mendatangi pusat pelayanan kesehatan, terutama di wilayah Asia Tenggara. Demam tifoid, kasus infeksi yang banyak ditemukan di negara berkembang, adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri gram negatif *Salmonella typhi* (S.typhi). Infeksi akut ini menyerang saluran pencernaan penderita dengan higiene dan sanitasi lingkungan yang kurang baik. Penyakit ini menyerang berbagai kalangan umur, terutama banyak terjadi pada pasien dengan usia di bawah dua puluh tahun (Kasper et al., 2012; Widoyono, 2011). Badan kesehatan dunia atau World Health Organization (WHO) pada tahun 2017 memperkirakan sekitar sebelas hingga dua puluh juta kasus demam tifoid yang dapat terjadi secara global setiap tahunnya, dengan angka mortalitas mencapai 121.000 kasus per tahun.

Indonesia sendiri merupakan salah satu negara endemis demam tifoid yang mayoritas penderitanya adalah anak usia sekolah. Waktu rawat inap yang dibutuhkan pada pasien yang terindikasi berkisar 7-14 hari sehingga menyebabkan penurunan produktivitas hingga peningkatan angka absensi. Kasus demam tifoid di Provinsi Lampung pada tahun 2018 mengalami peningkatan hampir 5.000 kasus dibandingkan dengan tahun sebelumnya. Tercatat sekitar 37.708 pasien rawat inap di puskesmas dan 92 pasien rawat inap di rumah sakit akibat demam tifoid di Provinsi Lampung pada tahun 2018 (Kementerian Kesehatan RI, 2017; Dinkes Provinsi Lampung, 2018).

Gejala umum yang sering dikeluhkan oleh pasien demam tifoid berupa nyeri pada abdomen dan demam. Demam merupakan gejala utama yang muncul pada fase awal infeksi demam tifoid dengan pola step-ladder (Mukhopadhyay et al., 2019; Bhandari et al., 2021). Gejala klinis pada penderita demam tifoid memiliki kemiripan dengan gejala klinis pada penyakit infeksi lainnya, seperti penyakit rickettsia, malaria, dan brucellosis. Karakteristik yang ditunjukkan umumnya hampir sama, yaitu nyeri kepala, nyeri sendi, demam dan nyeri tulang belakang (Chang et al., 2019). Gejala awal yang umum menyertai pasien demam tifoid, yakni demam, malaise, nyeri tenggorokan, batuk kering, nyeri otot maupun sendi, konstipasi dan diare. Pasien mengalami demam yang tinggi yang disertai dengan bradikardia dan terkadang ditemukan adanya rose spot pada pemeriksaan fisik. Manifestasi leukopenia, trombositopenia serta anemia umum ditemukan pada hasil laboratorium pasien demam tifoid (Anabire et al., 2019). Pada minggu pertama perjalanan penyakit, hasil laboratorium pasien sering ditemukan adanya trombositopenia, eosinopenia atau aneosinofilia, peningkatan C-reacted protein (CRP) dan lactate-dehydrogenase (LDH). Sedangkan pada minggu kedua, dapat ditemukan adanya peningkatan alanin-aminotransferase (ALT) dan aspartat-aminotransferase (AST) menjadi dua hingga tiga kali lipat dari kadar normal (Blumentrath et al., 2019).

Diagnosis definitif infeksi bakteri pada penderita demam tifoid dapat dilakukan menggunakan kultur. Pemeriksaan kultur dilakukan dengan menggunakan sampel darah, sumsum tulang, feses maupun urin. Namun, tidak semua fasilitas pelayanan kesehatan mampu menyediakan pemeriksaan kultur. Di negara berkembang, pemeriksaan infeksi *S.typhi* banyak dilakukan menggunakan pemeriksaan serologi berupa tes widal maupun pemeriksaan antibodi IgM atau IgG terhadap antigen patogen walaupun spesifitas dan sensitivitasnya rendah dan banyak menyebabkan misdiagnosis (Wijedoru et al., 2017). Uji widal rutin dilakukan sebagai salah satu pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis demam tifoid, terutama pada wilayah dengan keterbatasan alat-alat pemeriksaan diagnostik lainnya. Alasan lain pemilihan uji ini sebagai skrining infeksi *S.typhi* karena durasi pemeriksaan yang cukup singkat dan murah walaupun hasilnya banyak menimbulkan false-positive. Titer pada uji widal didapatkan melalui deteksi antibodi terhadap antigen O maupun H. Semakin tingginya kadar titer berbanding lurus dengan besarnya kemungkinan infeksi *Salmonella typhi* (World Health Organization, dikutip dalam Kumar & Kumar, 2016). Pemeriksaan lain yang dapat menunjang penegakkan diagnosis yaitu deteksi gen menggunakan metode polymerase chain reaction atau yang dikenal dengan istilah PCR. Pemeriksaan ini tidak rutin dilakukan karena biayanya yang mahal (Bhume & Babaliche, 2020).

Variasi antigenik pada permukaan antigen O dan H, yang didapat melalui prosedur aglutinasi, digunakan untuk mengklasifikasikan *Salmonella* ke dalam serovar-serovar menggunakan skema klasifikasi Kauffmann–White-Le Minor (Guibourdenche, dikutip dalam Hiriart et al., 2013). Antigen O digunakan untuk membedakan serogroup isolat *Salmonella* sementara antigen H digunakan untuk membedakan serovar isolat (Agasan et al., dikutip dalam Ryan et al., 2017). Peningkatan atau nilai titer yang tinggi pada antibodi O menandakan adanya infeksi akut. Antibodi O terbentuk lebih awal, meningkat secara progresif, dan menghilang dalam beberapa bulan. Antibodi H terbentuk lebih lambat

namun dapat bertahan lebih lama dibandingkan dengan antibodi O. Antibodi H berguna untuk membantu mengidentifikasi jenis demam enterik (Dutta et al., dikutip dalam Feasey & Gordon, 2014). Pemeriksaan lain yang dapat menunjang penegakkan diagnosis yaitu deteksi gen menggunakan metode polymerase chain reaction atau yang dikenal dengan istilah PCR. Pemeriksaan ini tidak rutin dilakukan karena biayanya yang mahal (Bhume & Babaliche, 2020). Bakteri *Salmonella typhi* dapat menginfeksi manusia dengan dosis infeksi sekitar 10³ salmonella. Demam enterik atau demam tifoid yang disebabkan oleh spesies ini dapat terjadi bila bakteri tertelan dan masuk ke saluran pencernaan dan bereplikasi di jaringan limfoid usus manusia. Perdarahan dan perforasi usus dapat terjadi bila penyakit ini tidak ditangani secara baik. Terapi antibiotik dapat dijadikan pilihan pengobatan demam tifoid. Terapi menggunakan antibiotik efektif menurunkan angka mortalitas hingga kurang dari satu persen (Jawetz et al., 2016).

Terapi antibiotik dapat dilakukan oleh pasien di rumah pada pasien tanpa komplikasi. Namun, pasien yang berisiko mengalami komplikasi maupun pasien yang tidak mengalami perbaikan klinis setelah diberikan terapi, diharuskan untuk menjalani perawatan secara intensif di pusat pelayanan kesehatan, baik puskesmas rawat inap maupun rumah sakit. Tirah baring dilakukan untuk mempercepat proses penyembuhan pasien demam tifoid di pusat pelayanan kesehatan (Setiati et al., 2014). Banyaknya pasien demam tifoid rawat inap di Provinsi Lampung dan beragamnya karakteristik penderita demam tifoid yang menyertai, seperti variasi usia, gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium sehingga peneliti tertarik untuk mencari perbedaan usia, gejala klinis, hasil leukosit dan hemoglobin berdasarkan hasil uji widal penderita demam tifoid di Kota Bandar Lampung, khususnya di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo, sebagai salah satu rumah sakit yang menangani pasien demam tifoid di Kota Bandar Lampung.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode cross sectional. Penelitian ini berlangsung dari bulan November 2021 hingga Januari 2022. Pengambilan data dilakukan di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo dengan menggunakan teknik total sampling. Populasi penelitian adalah semua pasien penderita demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo Tahun 2019-2020 yang berjumlah 87 pasien. Anggota sampel yang diambil adalah semua anggota dari populasi di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo pada tahun 2019-2020 yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu sebanyak 76 sampel. Kriteria inklusi meliputi Pasien demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo yang didiagnosis dan tercatat di rekam medis pada periode Januari 2019-Desember 2020 dengan kriteria eksklusi, yakni pasien demam tifoid dengan koinfeksi serta rekam medis yang tidak lengkap dan tidak dapat dibaca oleh peneliti. Analisis variabel usia dan gejala klinis berdasarkan titer widal dilakukan menggunakan uji Chi-square dengan alternatifnya menggunakan uji Fisher's exact. Uji t tidak berpasangan digunakan untuk menganalisis variabel leukosit total dan hemoglobin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1.
Hasil Analisis Univariat Frekuensi Usia

Usia	Frekuensi
------	-----------

	f	%
<5 tahun	22	28,9
5-18 tahun	42	55,3
>18 tahun	12	15,8

Distribusi frekuensi penderita demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo tahun 2019-2020 pada usia kurang dari 5 tahun sebanyak 22 pasien (28,9%), 5-18 tahun sebanyak 42 pasien (5%), dan lebih dari 18 tahun sebanyak 12 pasien (15,8%).

Tabel 2.
Hasil Analisis Univariat Frekuensi Gejala Klinis

Gejala Klinis	Frekuensi	
	f	%
Ringan	47	61,8
Demam		
37,2-37,9°C	31	40,8
38-39,9°C	40	52,6
>40°C	5	6,6
Diare	8	10,5
Konstipasi	9	11,8
Nyeri abdominal	19	25
Nyeri tulang	2	2,6
Mual	52	68,4
Muntah	46	60,5
Gusi berdarah	2	2,6
Batuk	14	18,4
Nyeri epigastrium	4	5,3
Sakit kepala	16	21
Lidah tifoid	6	7,9
Berat	29	38,2
Trombositopenia	29	38,2
Meningitis	1	1,3

Gejala klinis terdistribusi menjadi gejala klinis ringan (tanpa komplikasi) sebanyak 47 pasien dengan rincian gejala, yakni 31 pasien (40,8%) mengalami demam dengan suhu 37,2oC-37,9oC, 40 pasien (52,6%) mengalami demam dengan suhu 38oC-39,9oC, 5 pasien (6,6%) mengalami demam dengan suhu >40oC, 8 pasien (10,5%) mengalami diare, 9 pasien (11,8%) menderita konstipasi, 19 pasien (25%) mengalami nyeri abdominal, 2 pasien (2,6%) mengalami gusi berdarah, 14 pasien pasien (18,4%) mengeluhkan batuk, 4 pasien (5,3%) merasakan adanya nyeri epigastrium, 6 pasien (7,9%) memiliki lidah tifoid. Sebanyak 29 pasien (38,2%) mengalami gejala berat akibat komplikasi seperti trombositopenia yang berjumlah 29 pasien (38,2%) dan meningitis berjumlah 1 pasien (1,3%).

Tabel 3.
Hasil Analisis Univariat Frekuensi Leukosit Total

Leukosit Total (WBC/ μ L)	Frekuensi	
	f	%
<4500	17	22,4
4500-11000	33	43,4

>11000 26 34,2

Sebanyak 17 pasien (22,4%) memiliki jumlah leukosit total <4500 WBC/ μ L, 33 pasien (43,4%) memiliki leukosit total 4500-11000 WBC/ μ L, dan 26 pasien (34,2%) memiliki leukosit total >11000 WBC/ μ L.

Tabel 4.
Hasil Analisis Univariat Frekuensi Hemoglobin

Hemoglobin (g/dL)	Frekuensi	
	f	%
Anemia	28	36,8
Normal	48	63,2

Dua puluh delapan pasien (36,8%) memiliki kadar hemoglobin di bawah normal (anemia) dan 48 pasien (63,2%) memiliki kadar hemoglobin normal.

Tabel 5.
Hasil Analisis Univariat Frekuensi Titer Widal

Titer Widal	Frekuensi	
	f	%
<1/160	9	11,8
\geq 1/160	67	88,2

Variabel titer widal terdistribusi dalam tabel 5, yaitu sebanyak 9 pasien (11,8%) memiliki titer widal <1/160 dan sebanyak 67 pasien (88,2%) memiliki titer widal \geq 1/160.

Tabel 6.
Hasil Analisis Bivariat Usia dengan Titer Widal

Titer Widal	Usia (tahun)						Total	P-Value
	<5		5-18		>18			
	f	%	f	%	f	%		
<1/160	2	22,2	2	22,2	5	55,6	9	0,009
\geq 1/160	20	29,9	40	59,7	7	10,4	67	

Variabel-variabel dalam tabel 6 yang dianalisis menggunakan hasil likelihood ratio menunjukkan nilai signifikansi 0,009 (p-value <0,05) yang memiliki makna ada perbedaan usia yang bermakna antara titer widal <1/60 dan \geq 1/160 pada pasien demam tifoid.

Tabel 7.
Hasil Analisis Bivariat Gejala Klinis dengan Titer Widal

Titer Widal	Gejala Klinis				Total	P-Value
	Ringan		Berat			
	f	%	f	%		
<1/160	7	77,8	2	22,2	9	0,495
\geq 1/160	40	59,7	27	40,3	67	

Hasil uji continuity correction pada tabel 7 dengan p-value sebesar 0,495 (p-value >0,05) menunjukkan tidak ada perbedaan gejala klinis yang bermakna antara titer widal <1/60 dan \geq 1/60 pada pasien demam tifoid.

Tabel 8.
Hasil Analisis Bivariat Leukosit dengan Titer Widal

	n	Rerata \pm SD	Perbedaan Rerata (IK95%)	P-Value
<1/60	9	3,96 \pm 0,23	0,10 (0,12-0,32)	0,363
\geq 1/60	67	3,86 \pm 0,32		

Tabel 8 menunjukkan tidak ada perbedaan rerata log hasil leukosit total, menggunakan uji t tidak berpasangan (telah dilakukan transformasi data pada variabel leukosit menggunakan log 10), yang bermakna antara titer widal <1/60 dan \geq 1/60 karena p-value = 0,363 (p-value >0,05) pada pasien demam tifoid.

Tabel 9.
Hasil Analisis Bivariat Hemoglobin dengan Titer Widal

	n	Rerata \pm SD	Perbedaan Rerata (IK95%)	P-Value
<1/60	42	11,68 \pm 2,32	0,08(-1,15-1,32)	0,893
\geq 1/60	34	11,59 \pm 1,67		

Hasil analisis bivariat menggunakan uji t tidak berpasangan antara hasil hemoglobin dan titer widal yang memiliki nilai p-value = 0,893 (p-value <0,05). Hasil analisis tersebut menunjukkan tidak adanya perbedaan rerata hasil hemoglobin yang bermakna antara titer widal <1/60 dan \geq 1/60 pada pasien demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo tahun 2019-2020.

Usia pasien rawat inap demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo memiliki frekuensi terbesar pada rentang usia 5-18 tahun yaitu sebesar 55,3%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Gultom (2018) di Rumah Sakit Santa Elisabeth Medan dengan mayoritas subjek penelitian berusia 5-14 tahun (31,3%). Hal ini dikaitkan dengan peningkatan risiko eksposur infeksi *Salmonella typhi* yang lebih banyak melakukan kegiatan di luar rumah sehingga terjadi. Menurut penelitian yang dilakukan Malau et al. (2015), kejadian demam tifoid pada anak usia 5-14 tahun juga dipengaruhi oleh higiene tiap individu, seperti mencuci tangan sebelum makan dan sesudah buang air besar. Mayoritas pasien demam tifoid yang diteliti mengalami gejala klinis ringan dengan persentase 38,2% dengan seluruh pasien mengalami demam dengan rentang suhu yang bervariasi. Hal ini terjadi karena mikroba penyebab infeksi memiliki faktor virulensi untuk menginduksi pirogen eksogen. Sitokin yang berperan sebagai mediator alami respon imunologi tubuh, selanjutnya bertindak dalam mengaktifasi respon demam pada proses infeksi (Balli & Sharan, 2021).

Mual dan muntah dengan persentase berturut-turut 68,4% dan 60,5% merupakan gejala klinis terbanyak kedua dan ketiga setelah manifestasi demam. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Adiputra & Somia (2017) di RSUP Sanglah Denpasar. Ditemukan sebanyak 58% pasien mengeluhkan mual dan 42% pasien mengeluhkan muntah (kedua dan keempat terbanyak dari total gejala klinis yang ditemukan). Gejala klinis lainnya yang ditemukan pada pasien demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo yaitu nyeri abdominal (25%), konstipasi (11,8%), dan diare (10,5%). Gejala-gejala tersebut berkaitan dengan infeksi *Salmonella typhi* yang menyerang saluran pencernaan. Manifestasi klinis lainnya yang ditemukan, yakni sakit kepala (21%), batuk (18,4%), lidah tifoid (7,9%), nyeri epigastrium (5,3%), nyeri tulang (2,6%), dan gusi berdarah (2,6%). Komplikasi yang menyertai gejala klinis pasien yaitu ditemukannya trombositopenia dengan persentase 38,16%. Patofisiologi terjadinya trombositopenia pada penderita demam tifoid belum diketahui secara pasti. Namun, hal tersebut diduga terjadi akibat destruksi perifer al oleh sistem retikuloendotelial, toksin yang

dikeluarkan *S.typhi*, dan supresi sumsum tulang. (Al Reesi et al., 2016; Serefhanoglu et al., 2016). Komplikasi lainnya yang ditemukan pada salah satu pasien pada penelitian ini adalah meningitis (1,3%). Outer membrane protein A (ompA) yang dimiliki bakteri ini diduga memiliki peran dalam penetrasi sawar darah otak dan menghasilkan gejala klinis kedua pada SSP yang dimediasi oleh toksin non-spesifik (Shaikh & Prabhakar, 2021).

Frekuensi hasil leukosit total pada seluruh subjek penelitian menunjukkan persentase terbesar pada rentang jumlah normal (4500-11000 WBC/ μ L yaitu sebanyak 43,4%. Sebanyak 22,4% dari total pasien mengalami leukositopenia dan 34,2% pasien mengalami leukositosis. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Khairunisa et al. (2020) di RSUD Budhi Asih Jakarta menunjukkan hasil yang sama yaitu terdapat persebaran hasil leukosit terbanyak pada rentang jumlah leukosit normal (35,7%). Hal yang serupa juga ditemukan pada hasil hemoglobin pada penderita demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo. Distribusi frekuensi terbanyak pada jumlah hemoglobin normal (63,2%). Sedangkan, pada 36,8% pasien memiliki jumlah hemoglobin di bawah normal atau anemia. Hasil hemoglobin yang tidak normal juga ditemukan pada mayoritas subjek penelitian yang dilakukan oleh Rusmana et al. (2017). Persentase pasien yang memiliki jumlah hemoglobin normal yaitu sebesar 40%.

Hasil analisis univariat titer widal H menunjukkan frekuensi terbanyak sampel memiliki titer widal $<1/160$ dengan persentase sebesar 55,3% sementara pasien yang memiliki titer widal $\geq 1/160$ sebesar 44,7%. Berlawanan dengan titer widal H, mayoritas pasien memiliki titer widal O $\geq 1/160$ yaitu sebesar 88,2% sedangkan titer widal $<1/160$ terdapat pada 11,8% pasien. Hasil tersebut sedikit berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Hadi et al. (2020). Pada penelitian tersebut yang dilakukan di RS Ibnu Sina Makasar menunjukkan mayoritas pasien memiliki titer widal O dan H sebesar $1/320$ dengan persentase berturut-turut 52,4% dan 48,1%. Variasi titer widal tersebut beragam tergantung waktu pemeriksaan. Antibodi O terbentuk lebih awal daripada antibodi H sehingga pada minggu awal infeksi, kenaikan titer widal O lebih besar dibandingkan titer widal H. Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan usia secara bermakna antara titer widal H $<1/160$ dan $\geq 1/160$. Titer widal H $<1/160$ lebih banyak terdapat pada pasien dengan kelompok usia 5-18 tahun (52,4%). Titer widal H $\geq 1/160$ juga lebih banyak dijumpai pada pasien dengan kelompok usia 5-18 tahun (58,8%). Namun, terdapat perbedaan usia berdasarkan titer widal O dengan signifikansi sebesar 0,009 (p -value $<0,05$). Kelompok usia >18 tahun memiliki titer widal $<1/160$ lebih besar dibandingkan kelompok usia lainnya (55,6%) sedangkan titer widal $\geq 1/160$ lebih banyak didapatkan pada kelompok usia 5-18 tahun (59,7%). Hasil penelitian ini berbeda dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Ramesh et al. (2016) di India, yakni tidak ada hubungan antara usia dan titer widal O ($p = 0,09$). Di sisi lain, ditemukan adanya signifikansi usia dan titer widal H ($p <0,05$) dengan peningkatan titer widal H lebih banyak ditemukan pada kelompok usia >6 tahun.

Titer widal banyak dipengaruhi oleh berbagai hal. Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, uji widal H tidak dapat digunakan sebagai indikator pembeda di antara kelompok usia <5 tahun, 5-18 tahun, dan >18 tahun. Pada hasil analisis bivariat usia dengan titer widal O, didapatkan perbedaan yang bermakna antara usia dan titer widal O. Namun, pada tabulasi antara usia dengan titer widal O yang ditunjukkan pada tabel 10 tidak dapat menggambarkan secara jelas kelompok usia mana yang memiliki perbedaan signifikan berdasarkan titer widal O. Antibodi yang disekresi oleh limfosit pada orang dewasa yang terinfeksi demam tifoid meningkat secara transien selama infeksi. Limfosit yang teraktivasi menandakan sel-sel yang teraktivasi lebih awal saat proses infeksi pada permukaan mukosa maupun tempat infeksi lainnya. Limfosit pada anak-anak diduga juga teraktivasi sama seperti halnya pada orang dewasa. Pada fase konvalesen akhir, respon proliferasi terhadap antigen *Salmonella typhi* pada anak-anak muncul seperti halnya pada orang dewasa (Khanam et al., 2015). Persamaan

mekanisme respon imun pada dua kelompok usia tersebut yang diduga tidak menyebabkan adanya perbedaan antarkelompok usia dengan titer widal.

Pasien rawat inap demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo tahun 2019-2020 tidak memiliki perbedaan gejala klinis berdasarkan titer widal H. Nilai p-value pada hasil analisis bivariat antara gejala klinis dan titer widal H yaitu 0,813 (p -value $>0,05$). Titer widal H $<1/160$ lebih banyak terdapat pada pasien yang memiliki gejala klinis berat sedangkan titer widal $\geq 1/160$ (58,6%) lebih banyak ditemukan pada pasien dengan gejala klinis ringan (46,8%). Hasil penelitian ini juga tidak menunjukkan adanya perbedaan gejala klinis berdasarkan titer widal O karena p-value yang didapatkan adalah 0,495 (p -value $>0,05$). Titer widal O $<1/160$ lebih banyak terdapat pada pasien dengan gejala klinis ringan (14,9%). Titer widal O $\geq 1/160$ lebih banyak terdistribusi pada pasien dengan gejala klinis berat. Data hasil penelitian ini menunjukkan titer widal tidak dapat menggambarkan ringan beratnya gejala klinis pasien demam tifoid. Besarnya nilai titer widal tidak diikuti dengan semakin beratnya gambaran gejala klinis pasien. Hal tersebut dapat menjelaskan bahwa gejala klinis dan uji widal saja tidak cukup untuk menegakkan diagnosis demam tifoid. Dibutuhkan pemeriksaan baku untuk mendiagnosis pasien demam tifoid secara pasti, yaitu dengan ditemukannya bakteri *Salmonella typhi* pada kultur.

Durasi infeksi dapat menandakan risiko terjadinya komplikasi. Pada minggu awal infeksi, biasanya gejala yang muncul saat bakterimia sekunder berlangsung adalah ringan. Tidak adanya hubungan antara hasil serologis dengan gejala klinis dapat disebabkan oleh waktu pemeriksaan yang tidak homogen. Pada saat awal infeksi, antibodi O dan H belum terbentuk maupun baru mulai terbentuk sehingga titer yang ditunjukkan saat pemeriksaan rendah. Pemeriksaan widal yang terbaik dapat dilakukan pada minggu ke-2 dan ke-3 (Jamil, 2017). Hasil penelitian ini berbeda dari hasil penelitian yang didapatkan oleh Pambudi (2017) di RSUD Panglima Sebaya Tanah Grogot Kabupaten Paser. Pada penelitian tersebut ditemukan adanya hubungan antara titer widal dan gejala klinis dengan p-value sebesar 0,002. Rerata log leukosit total pada titer widal H $<1/160$ lebih besar dari rerata log leukosit total pada titer widal H ≥ 160 dengan p-value = 0,51 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna rerata jumlah leukosit pada pasien demam tifoid dengan titer widal H <160 dan ≥ 160 . Signifikansi yang ditunjukkan pada hasil analisis variabel leukosit dan titer widal O sebesar 0,36. Dari hasil tersebut, diketahui bahwa tidak ada perbedaan bermakna rerata jumlah leukosit pada pasien demam tifoid dengan titer widal O <160 dan ≥ 160 . Rerata log leukosit total pada titer widal O $<1/160$ yaitu 3,96 WBC/ μ L sedangkan untuk titer widal O ≥ 160 yaitu 3,86 WBC/ μ L. Hal ini menunjukkan rerata log leukosit total pada titer widal O $<1/160$ lebih besar dari rerata log leukosit total pada titer widal O ≥ 160 .

Penemuan tersebut menunjukkan bahwa titer widal tidak memengaruhi jumlah leukosit pada penderita demam tifoid. Tingginya titer widal tidak menyebabkan semakin besarnya nilai rerata leukosit pasien demam tifoid. Rerata leukosit pada titer widal $\geq 1/160$ lebih rendah dibandingkan rerata leukosit pada titer widal $<1/160$ baik pada uji widal H maupun O. Titer widal tidak dapat dijadikan sebagai acuan keadaan hematologi pasien sehingga untuk memeriksa keadaan hematologi pasien, diperlukan pemeriksaan hematologi secara langsung. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Nazilah & Suryanto (2013) menunjukkan mayoritas pasien demam tifoid memiliki jumlah leukosit yang normal. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya, penelitian yang dilakukan oleh Gayatri (2017), leukopenia terjadi pada mayoritas pasien demam tifoid. Penelitian lain yang dilakukan oleh Hameedullah et al. (2021), didapatkan mayoritas pasien demam tifoid mengalami keadaan leukositosis. Hubungan antara jumlah leukosit dengan titer widal belum diketahui secara pasti namun diduga adanya kaitan terhadap perbedaan respon imun antarpasien. Peyer's patch yang terinfeksi oleh bakteri menghasilkan respon inflamasi yang kuat dengan merekrut leukosit. Respon inflamasi oleh T helper-1 (Th1) menghancurkan sel bakteri dan juga sel inang bertepatan dengan peningkatan respon imun T

helper-2 (Th2). Sel dendritik dan sel B berperan dalam perkembangan respon antibodi terhadap antigen Salmonella. Antibodi-antibodi yang terbentuk itulah yang nantinya akan diperiksa dalam uji widal (Kaur & Jain, 2012).

Rerata hemoglobin pada titer widal H $<1/160$ yaitu 11,52 sedangkan rerata hemoglobin pada titer widal H $\geq 1/160$ yaitu 11,71. Dari hasil tersebut, didapatkan rerata hemoglobin pada widal H $\geq 1/160$ lebih besar dari rerata hemoglobin pada titer widal H $<1/160$. Nilai signifikansi antarvariabel yaitu 0,742 yang berarti tidak ada perbedaan bermakna antara rerata hasil hemoglobin dengan titer widal H. Hasil rerata hemoglobin pada titer widal O $<1/160$ sebesar 11,68 sementara rerata hemoglobin pada titer widal O $\geq 1/160$ sebesar 11,59. Hal ini berarti rerata hemoglobin pada titer widal O $<1/160$ lebih besar dari rerata hemoglobin pada titer widal O $\geq 1/160$. Nilai p-value yang didapatkan antara hemoglobin dengan titer widal O adalah 0,893. Dari nilai signifikansi tersebut dapat disimpulkan tidak adanya perbedaan bermakna antara rerata hasil hemoglobin dengan titer widal O. Tidak adanya perbedaan antara hasil hemoglobin dan titer widal pada hasil penelitian menunjukkan bahwa titer widal H maupun O tidak bisa menggambarkan kondisi hematologi pasien demam tifoid di RSUD dr. A. Dadi Tjokrodipo. Hal tersebut merupakan salah satu faktor yang membuat uji widal tidak dapat digunakan sebagai satu-satunya alat penegakkan diagnosis demam tifoid. Diperlukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang yang tepat untuk dapat menegakkan diagnosis demam tifoid secara akurat.

Hasil penelitian yang dilakukan ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Gupta et al. (2020) yang menemukan bahwa terdapat perubahan hematologi pada penderita demam tifoid. Dalam penelitiannya, ditemukan hemoglobin pada penderita demam tifoid secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan individu yang sehat (p-value $<0,01$). Nilai hemoglobin secara signifikan mengalami penurunan pada peningkatan titer widal O dan H. Lipopolisakarida (LPS), sebagai salah satu komponen virulensi bakteri dapat menginduksi terjadinya anemia inflamasi selama infeksi bakteri. LPS meningkatkan ekspresi IL-6 yang selanjutnya mengaktifasi sekresi dan transkripsi dari hepsidin. Hepsidin mengikat dan menghambat aktivitas ferroportin untuk mengangkut zat besi melewati barrier usus dan mentransfer zat besi yang tersimpan di makrofag ke eritroblas yang berdekatan. Proses tersebut melibatkan makrofag sebagai efektor dalam sistem imun non-spesifik dan regulator penting dalam homeostasis besi. Akan tetapi, hubungan antara hemoglobin dengan titer widal belum diketahui memiliki keterkaitan secara langsung atau tidak dan perlu penelitian lebih lanjut (Bihst et al., 2020).

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan usia berdasarkan titer widal O dengan nilai signifikansi sebesar 0,009 (p-value $<0,05$) namun perbedaan yang ditunjukkan antarkelompok usia berdasarkan titer widal O pada analisis bivariat tidak tergambar secara jelas perbedaannya. Analisis bivariat pada variabel usia dengan titer widal H; gejala klinis, hasil leukosit total dan hemoglobin pada titer widal H dan O tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa diperlukannya pemeriksaan standar baku untuk menegakkan diagnosis tifoid secara definitif selain dilakukannya anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiputra, I. K. G. T., & Somia, I. K. A. (2017). Karakteristik Klinis Pasien Demam Tifoid Di RSUP Sanglah Periode Waktu Juli 2013 - Juli 2014. *E-Jurnal Medika*, 6(11), 98-102.
- Al Reesi M., Stephens, G., & McMullan, B. (2016). Severe Thrombocytopenia In A Child With Typhoid Fever: A Case Report. *J Med Case Reports*, 10(333).

- Anabire, N. G., Aryee, P. A., & Helegbe, G. K. (2018). Hematological abnormalities in patients with malaria and typhoid in Tamale Metropolis of Ghana. *BMC Research Notes*, 11(1), 353.
- Balli, S., & Sharan, S. (2021). *Physiology, Fever*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Diakses 13 Januari 2020]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562334/>.
- Bhandari, J., Thada, P. K., & DeVos, E. (2021). Typhoid fever. NCBI Bookshelf.
- Bhume, R. J., & Babaliche, P. (2020). Clinical Profile and the Role of Rapid Serological Tests: Typhifast IgM and Enterocheck WB in the Diagnosis of Typhoid Fever. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 24(5).
- Bisht, K., Tay, J., Wellburn, R. N., McGirr, C., Fleming, W., Nowlan, B., et al. (2020). Bacterial Lipopolysaccharides Suppress Erythroblastic Islands And Erythropoiesis In The Bone Marrow In An Extrinsic And G-Csf-, Il-1-, And Tnf-Independent Manner. *Front Immunol*, 11.
- Blumentrath, C. G., Müller, G., Teichmann, D., Tiesmeier, J., & Petridou, J. (2017). Relapse Of Typhoid Fever Following Delayed Response To Meropenem: A Case Report And Review Of Previously Published Cases Indicating Limited Clinical Efficacy Of Meropenem For The Treatment Of Typhoid Fever. *German medical science : GMS e-journal*, 17.
- Chang, M. S., Woo, J.H., & Kim, S. (2019). Management of Typhoid Fever – Clinical and Historical Perspectives in Korea. *Infection & Chemotherapy*, 51(3).
- Feasey, N. A., & Gordon, M. A. (2014). Salmonella Infections. *Manson's Tropical Infectious Diseases*, 337-348.
- Gayatri, P. A. I. D. (2017). Hubungan Tingkat Demma Dengan Hasil Pemeriksaan Hematologi Pada Penderita Demam Tifoit Anak Usia 6-12 Tahun Di Rsud Tabanan Kabupaten Tabanan Provinsi Bali Tahun 2017. [Diakses 14 januari 2022]. Tersedia dari: <https://erepository.uwks.ac.id/id/eprint/3570>.
- Gupta, A., Kumar, P., & Gupta, R. (2020). Prevalence, Seasonal Dynamics And Hematological Indices Of Typhoid Infection In Eastern Uttar Pradesh, India. *Ann Med Health Sci Res*, 10, 1077-1082.
- Hadi, S., Amaliyah, I. K., & Zaidan. (2020). Karakteristik Penderita Demam Tifoid Di Rs Ibnu Sina Kota Makassar Tahun 2016-2017. *UMI Medical Journal*, 5(1).
- Hameedullah, S., Israrullah, R., & Azim, A. M. (2021). Hematological Changes In Typhoid Fever. *Research Review International Journal Of Multidiciplinary*, 6(5), 97-102.
- Hiriart, Y., Serradell, M., Martínez, A., Sampaolesi, S., Maciel, D. G., Chabalgoity, J. A., et al. (2013). Generation And Selection Of Anti-Flagellin Monoclonal Antibodies Useful For Serotyping Salmonella Enterica. *Springerplus*, 2, 640.
- Jamil, K. F. (2017). The Comparison Of The Clinical Symptoms Of Typhoid Fever In Adult Patients [Tubex Vs Widal] In Banda Aceh, Aceh Province, Indonesia. *TMJ*, 4(1), 34-42.
- Jawetz, Melnick, & Adelberg. (2016). *Mikrobiologi Kedokteran*. Edisi Ke-27. Jakarta: EGC.

- Kasper, M. R. , Blair, P. J., Touch, S., Sokhal, B., Yasuda, C. Y., Williams, M., et al. (2012). Infectious Etiologies Of Acute Febrile Illness Among Patients Seeking Health Care In South-Central Cambodia. *Am J Trop Med Hyg*, 86(2), 246-53.
- Kaur, J., & Jain, S. K. (2012). Role Of Antigens And Virulence Factors Of Salmonella Enterica Serovar Typhi In Its Pathogenesis. *Microbiological Research*, 167(4).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2017). Revisi Rencana Aksi Kegiatan (RAK) Tahun 2018.
- Khairunnisa, S., Hidayat, E. M., & Herardi, R. (2020). Hubungan Jumlah Leukosit Dan Persentase Limfosit Terhadap Tingkat Demam Pada Pasien Anak Dengan Demam Tifoid Di Rsud Budhi Asih Tahun 2018 – Oktober 2019. *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK) 2020*, 1(1).
- Khanam, F., Sayeed, A., Choudhury, F. K., Sheikh, A., Ahmed, D., Goswami, D., et al. 2015. Typhoid Fever In Young Children In Bangladesh: Clinical Findings, Antibiotic Susceptibility Pattern And Immune Responses. *Plos Negl Trop Dis*, 9(4), E0003619.
- Kumar, P., & Kumar, R. (2017). Enteric Fever. *Indian J Pediatr*, 84, 227–230.
- Malau, V. M, Budiyo, & Yusniar. (2015). Hubungan Higiene Perorangan Dan Sanitasi Makanan Rumah Tangga Dengan Kejadian Demam Tifoid Pada Anak Umur 5-14 Tahun Di Wilayah Kerja Puskesmas Bandarharjo Kota Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat (E-Journal)*, 3(1).
- Mukhopadhyay, B., Sur, D., Gupta, S. S., & Ganguly, N. K. (2019). Typhoid Fever: Control & Challenges In India. *The Indian Journal Of Medical Research*, 150(5), 437–447.
- Nazilah, A. A. & Suryanto. (2013). Hubungan Derajat Kepositifan Tubex Tf Dengan Angka Leukosit Pada Pasien Demam Tifoid. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 13(3).
- Pambudi, P. T. (2017). Korelasi Titer Uji Widal Dengan Derajat Klinis Pada Pasien Demam Tifoid. [Diakses 12 Januari 2022]. Tersedia Dari <https://Repository.Umy.Ac.Id/Handle/123456789/20907>.
- Ramesh, H., Nagesh, B. P., Sandeep, K., et al. (2016). Reevaluation Pf Baseline Widal Titres In Children: A Cross-Sectional Survey Of 250 Children (1-15 Years) In And Around Davangere, Karnataka, India. *Int J Of Contemp Pediatr*, 3(2), 575-578.
- Rusmana, D. R., Sugiarto, C., & Pritanandi, R. (2014). Gambaran Gejala Klinik, Hemoglobin, Leukosit, Trombosit Dan Uji Widal Pada Penderita Demam Tifoid Dengan Igm Anti Salmonella Typho (+) Di Dua Rumah Sakit Subang Tahun 2013. *J FK Univ Kristen Maranatha*.
- Ryan, M. P., O'Dwyer, J., & Adley, C. (2017). Evaluation Of The Complex Nomenclature Of The Clinically And Veterinary Significant Pathogen Salmonella. *Biomed Res Int*, 2017, 3782812.
- Serefhanoglu, I. K., Kaya, E., Aydogdu, I., Sevinc, A., Kuku, I., & Ersoy, Y. (2016). Immune Thrombocytopenic Purpura In Typhoid Fever. *Indian Pediatr*, 53, 935.
- Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., Stiyohadi, B., & Syam, A. F. (2014). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 1*. Edisi Keenam. Jakarta: Interna Publishing.

- Shaikh, A. I. A. & Prabhakar, A. T. (2021). Typhoid Fever And Its Nervous System Involvement. Innate Immunity In Health And Disease. [Diakses 06 Februari 2022]. Tersedia Dari: <https://doi.org/10.5772/intechopen.97616>.
- Widoyono, (2011). Penyakit Tropis: Epidemiologi, Penularan, Pencegahan & Pemberantasannya Edisi 2. Jakarta: Erlangga.
- Wijedoru, L., Mallett, S., & Parry, C. M. (2017). Rapid Diagnostic Tests For Typhoid And Paratyphoid (Enteric) Fever. *Cochrane Database Syst Rev*, 5(5), CD008892.