PROPOSAL PENELITIAN
HUBUNGAN ANTARA KADAR LEUKOSIT DAN TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID

Muhammad Rafi Widianto
030002100102
Fakultas kedokteran

PROPOSAL PENELITIAN
HUBUNGAN ANTARA KADAR LEUKOSIT DAN TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID

PROPOSAL PENELITIAN
HUBUNGAN ANTARA KADAR LEUKOSIT DAN TUBEX PADA PASIEN DEMAM TIFOID

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Muhammad Rafi Widianto

NIM : 030002100102

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, Januari 2026

KATA PENGANTAR

Segala puji dan Syukur dipanjatkan atas kehadirat Allah Yang Maha Esa atas Rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi dengan judul "Hubungan Kadar Leukosit dan Tubex pada demam tifoid". Usulan penelitian Proposal ini dilakukan untuk memenuhi persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan proposal skripsi ini. Secara khusus, penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada dr. Magdalena Wartono, MKK. selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan arahan pada penulis selama penyusunan skripsi ini. Penulis menyadari bahwa proposal skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka terhadap kritik dan saran dari berbagai pihak guna memperbaiki dan menyempurnakan proposal ini. Penulis juga berharap usulan proposal penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....3
DAFTAR ISI 4
DAFTAR TABEL 6
DAFTAR GAMBAR 7
BAB I.....8
PENDAHULUAN 8
1.1 Latar belakang.....8
1.2 Rumusan Masalah 10
1.3 Tujuan.....10
1.3.1 Tujuan umum.....10
1.3.2 Tujuankhusus.....10
1.4 Hipotesis.....10
1.5 Manfaat.....10
1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan.....10
1.5.2 Bagi profesi/institusi 10
1.5.3 Bagi Masyarakat.....10
BAB II.....11
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI.....11
2.1 Tinjauan Pustaka.....11
2.1.1 Definisi Tifoid.....11
2.1.2 Epidemiologi.....11
2.1.3 Etiologi.....12
2.1.4 Faktor risiko demam tifoid 12
2.1.5 Patofisiologi 15
2.1.6 Diagnosis.....17
2.2 Tubex 21
2.3 Kadar Leukosit 25
2.4 Hubungan antara kadar leukosit dan tubex pada demam tifoid 28
2.2 Ringkasan Pustaka .....**Error! Bookmark not defined.**
2.3 Kerangka Teori.....**Error! Bookmark not defined.**

BAB 3 35
3.1 Kerangka konsep 35
3.2 Variable penelitian ..... **Error! Bookmark not defined.**
3.2.1 Variabel Bebas ..... **Error! Bookmark not defined.**
3.2.2 Variabel Tergantung ..... **Error! Bookmark not defined.**
3.3 Definisi Operasional 37
BAB IV 42
4.1 Desain 42
4.2 Lokasi dan waktu 42
4.3 Populasi target 42
4.4 Subjek 42
4.4.1 Kriteria Inklusi 42
4.4.2 Kriteria Eksklusi 42
4.5 Perhitungan jumlah Sampel 42
4.6 Bahan dan Instrumen 43
4.7 Analisis Data 44
4.8 Kaji etik Penelitian 45
4.9 Penjadwalan Penelitian 45
Daftar Pustaka 47
Lampiran 49

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan pustaka 33

Tabel 2. Definisi operasional 42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori 38

Gambar 2. Kerangka konsep 42

Gambar 3. Alur kerja penelitian 52

Gambar 4. Etiologi *Salmonella*..... …. 15

Gambar 5. Patofisiologi Tifoid 20

Gambar 6. Morfologi leukosit……..29

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut pada usus halus yang disebabkan oleh Salmonella typhi. Penyakit ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat global, dengan estimasi sekitar 22 juta kasus baru setiap tahun dan menyebabkan kurang lebih 128.000 kematian di seluruh dunia. [(1)]Di Indonesia, prevalensi demam tifoid dilaporkan sebesar 1,7%, dan sebuah studi di Provinsi DKI Jakarta pada tahun 2019 mencatat sebanyak 28.9973 kasus tifoid.[(2)] Penelitian yang dilakukan oleh Mutiara Lubis Rumah Sakit Umum Haji Medan menunjukkan bahwa sebagian besar pasien demam tifoid berusia di atas 19 tahun (61%) dan lebih banyak ditemukan pada laki-laki (60%), yang menunjukkan adanya variasi distribusi kasus berdasarkan usia dan jenis kelamin.[(3)]

Diagnosis demam tifoid hingga saat ini masih menghadapi berbagai tantangan. Gambaran klinis penyakit ini sering kali tidak spesifik dan dapat menyerupai penyakit infeksi lainnya, sehingga memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah bila digunakan sebagai dasar diagnosis tunggal. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan penunjang seperti hitung darah lengkap, pemeriksaan serologis, dan kultur darah.[(4)] Namun, dalam praktik klinis masih ditemukan beberapa kendala, antara lain ketergantungan yang berlebihan terhadap pemeriksaan serologi meskipun memiliki keterbatasan diagnostik, metode kultur darah yang dianggap kurang praktis dan memerlukan waktu lama, serta rendahnya pemanfaatan kultur darah meskipun fasilitas pemeriksaan tersedia.[(5)]

Untuk mengurangi keterbatasan diagnostik hitung darah lengkap kultur darah Oleh karena itu uji serologis yang sepsifik dan sentivitas tinggi yang banyak digunakan saat ini adalah uji tubex. Tubex merupakan tes cepat yang digunakan untuk mendeteksi infeksi Salmonella enterica serovar Typhi berdasarkan prinsip inhibisi ikatan antibodi monoklonal terhadap antigen

O9.[5]Hasil pemeriksaan tubex dinilai secara semi-kuantitatif melalui perubahan intensitas warna dengan skor tertentu yang mencerminkan respons imun akut terhadap infeksi. Dibandingkan dengan uji widal, tubex memiliki keunggulan berupa waktu pemeriksaan yang lebih singkat, sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik, serta relatif tidak dipengaruhi oleh riwayat imunisasi atau paparan sebelumnya. Oleh karena itu, uji tubex dapat digunakan sebagai alat bantu diagnosis dini demam tifoid, terutama pada fase awal penyakit, meskipun tetap dianjurkan untuk dikombinasikan dengan evaluasi klinis dan metode diagnostik lain seperti kultur darah. [5]

Demam tifoid merupakan infeksi sistemik oleh *Salmonella enterica* serovar *Typhi* yang memicu respons imun seluler dan humoral. Secara teoritis, pada perjalanan penyakit dapat terlihat hubungan linear antara jumlah leukosit dan hasil uji tubex, di mana pada fase awal terjadi leukopenia akibat supresi sumsum tulang dengan hasil tubex yang masih negatif karena antibodi IgM belum terbentuk optimal. Seiring progresivitas infeksi dan aktivasi respons imun humoral, kadar IgM meningkat sehingga uji tubex menjadi positif, yang dapat disertai perbaikan atau normalisasi jumlah leukosit. Pola ini mencerminkan pergeseran dominasi respons imun seluler ke humoral dalam perjalanan demam tifoid.[6]

Pada penelitian Rizka Sofia Aceh Utara didapatka Hasil uji menunjukkan keeratan hubungannya dalam kategori sedang dengan arah korelasi negative,kesimpulan penelitian terdapat hubungan antara derajat kepostivan tubex dan leukosit Di RSUM Aceh Utara .[1]Sedangkan penelitian oleh Galuh Utami dkk. di Sumatra Utara menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan menunjukkan tidak terdapat korelasi signifikan antara jumlah leukositdengan skor positif Tubex pada. Namun demikian, terdapatkorelasi signifikan antara jumlah limfosit dengan skor. [2].

Penelitian tentang kadar lekosit dan Tubex pada pasien demam tifoid masih memberikan hasil yang berlawanan, dengan demikian masih perlu dilakukan penelitian untuk menentukan hubungan antara hubungan antara kadar lekosit dan Tubex pada pasien demam tifoid.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar leukosit dengan Tubex pada pasien demam Tifoid?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menurunkan tingkat keparahan demam tifoid dengan menentukan hubungan kadar leukosit dan Tubex pada demam tifoid.

1.3.2Tujuan khusus

1. Menentukan karakteristik sosiodemografi (usia dan jenis kelamin) pasien demam tifoid.
2. Menentukan rata-rata kadar leukosit pada pasien demam tifoid.
3. Menentukan hubungan kadar leukosit dan Tubex pada demam Tifoid.

1.4 Hipotesis

Kadar leukosit berhubungan dengan Tubex pada pasien demam Tifoid.

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Institusi Kesehatan (Dinas Kesehatan, Rumah Sakit) Memberikan informasi tentang factor risiko terkait Hubungan leukosit dan Tubex pada pasien demam tifoid. Tujuannya agar rumah sakit/dinas kesehatan dapat melaksanakan tindakan yang dapat mengetahui secara klinis dan lab leukosit dan tubex pada penderita Tifoid.

1.5.2 Bagi profesi/institusi

Untuk profesi mengatahui tujuan klinis, nilai laboratorium untuk kesembuhan pasien.

1.5.3 Bagi Masyarakat

Bagi masyarakat agar mengetahui pencegahan berbagai faktor risiko seperti, *hygiene* dan pencegahan pathogen pada penderita tifoid.

BAB II

TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

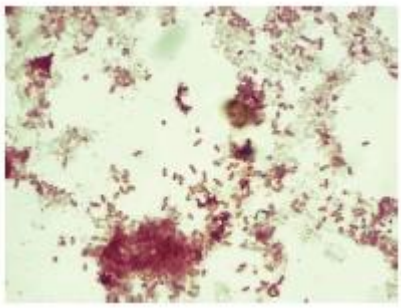
2.1.1 Definisi Tifoid

Demam Tifoid dalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Proses inflamasi terjadi setelah kuman masuk ke dalam tubuh dan merangsang keluarnya sel-sel radang akut [7], yaitu Polimorfonuklear berupa neutrofil segmen, neutrophil batang, dan sitokin inflamasi beserta makrofag, sehingga dapat menyebabkan timbulnya gejala demam.

2.1.2 Epidemiologi

Penyakit ini adalah penyakit menular terbesar di dunia, dengan jumlah kasus sebanyak 22 juta per tahun di dunia, menyebabkan 216.000– 600.000 kematian. [5]. Penyakit ini mencapai prevalensi 460.000 penduduk di Indonesia. [8]Sekitar 28997 kasus demam tifoid ditemukan di Jakarta setiap harinya. [8]Penelitian yang dilakukan oleh Mutiara Lubis di Medan menunjukkan bahwa sebagian besar pasien demam tifoid berusia di atas 19 tahun (61%) dan lebih banyak ditemukan pada laki-laki (60%), yang menunjukkan adanya variasi distribusi kasus berdasarkan usia dan jenis kelamin.[3]

2.1.3 Etiologi



Gambar 1. *Salmonella typhi* [6]

Identifikasi kuman dilakukan dengan menggunakan uji Gram, pengamatan morfologi, serta pengujian biokimia dan serologis. Kuman ini tumbuh anaerob fakultatif pH 6-8. Sebagian besar *Salmonella* menghasilkan H2S. *Salmonella cholloresosus* hanya menghasilkan sebagian kecil H2S dan sedikit gas. Antigen pada *Salmonella* terdiri dari empat jenis struktur**.** Antigen H mudah rusak oleh panas dan akan terdenaturasi pada suhu sekitar 60°C[9]

2.1.4 Faktor risiko demam tifoid

Faktor risiko dari demam tifoid adalah sebagai berikut:

1. Usia

   Faktor risiko usia pada kelompok dewasa muda biasanya didefinisikan dalam rentang usia diatas 19 tahun sangat dipengaruhi oleh perilaku dan tingkat paparan mereka di lingkungan sosial dan kerja. Meskipun demam tifoid dapat menyerang semua usia, kelompok dewasa muda sering kali menunjukkan prevalensi tinggi. Beberapa penelitian bahkan menyebutkan bahwa kelompok usia ≤30 tahun memiliki risiko lebih tinggi.[10]

2.Sosio Ekonomi

Pendapatan yang rendah membatasi kemampuan keluarga untuk mengakses fasilitas kesehatan dan kebersihan yang memadai, yang merupakan faktor risiko utama.Akses. Air bersih keluarga dengan pendapatan rendah cenderung memiliki akses terbatas atau kualitas air bersih yang kurang terjamin, memaksa mereka

menggunakan sumber air yang mungkin terkontaminasi oleh tinja *(fecal-oral route)*. Akses sanitasi layak keterbatasan biaya dapat menyebabkan penggunaan jamban/toilet yang tidak memenuhi standar (seperti *pit latrine* atau bahkan *open defecation*), sehingga meningkatkan peluang kontaminasi lingkungan. Kualitas makanan keterbatasan dana dapat mendorong konsumsi makanan murah yang dijual di tempat-tempat dengan hygiene penyiapan yang meragukan (jajan di pinggir jalan) karena pertimbangan biaya, bukan keamanan. Pendapatan yang rendah dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis atau pengobatan yang tidak tuntas, yang berpotensi meningkatkan risiko menjadi karier kronis (pembawa kuman tanpa gejala) yang dapat menularkan penyakit lebih lanjut ke komunitas.[10]

3.Sanitasi Lingkungan

Demam Tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhii* yang menular melalui rute *fecal-oral* (tinja ke mulut). Oleh karena itu, sanitasi lingkungan adalah faktor risiko yang paling dominan dan fundamental dalam penyebaran penyakit ini. Sanitasi lingkungan yang buruk menciptakan kondisi ideal bagi bakteri untuk berpindah dari kotoran manusia ke makanan dan minuman yang dikonsumsi oleh orang lain.[10]
Berikut adalah faktor risiko utama demam tifoid yang terkait dengan sanitasi lingkungan:

a.Kualitas Air

Air yang terkontaminasi merupakan jalur penularan utama di banyak wilayah endemik.Akses Terbatas. Tidak memiliki akses terhadap sumber air minum yang terlindungi dan aman (misalnya, PDAM yang memenuhi syarat).Kontaminasi Langsung sumber air (sumur dangkal, mata air) yang lokasinya terlalu dekat dengan tempat pembuangan tinja (*septic tank* atau jamban), sehingga terjadi perembesan bakteri.Penyimpanan Air yang Tidak Higienis .Meskipun airnya bersih, cara penyimpanan di rumah tangga (misalnya, menampung air di wadah terbuka) dapat menyebabkan kontaminasi oleh debu, serangga, atau tangan yang kotor. Fasilitas sanitasi yang tidak layak memungkinkan kotoran manusia mencemari lingkungan. Jamban Tidak Memenuhi Syarat: Penggunaan jamban yang tidak memiliki tutup, tidak memiliki pembuangan yang kedap air (*septic tank*), atau pembuangan yang

langsung mengalir ke selokan atau sungai. *Open Defecation* (Buang Air Besar Sembarangan/BABS): Praktik BABS, di mana kotoran dibuang di lapangan terbuka, sungai, atau kebun, sangat meningkatkan risiko. Bakteri dapat menyebar melalui lalat, air hujan, atau kontak langsung. Cariér Kronis: Jika penderita atau pembawa (cariér) demam tifoid menggunakan fasilitas jamban yang tidak memenuhi syarat, tinja mereka (yang mengandung bakteri) dapat terus mencemari lingkungan.(10)

b.Pengelolaan Sampah Rumah Tangga

Sampah yang tidak dikelola dengan baik dapat menjadi tempat berkembang biak bagi vektor penyakit. Tumpukan Sampah Sampah yang menumpuk, terutama sampah organik, menarik serangga seperti lalat dan tikus. Lalat dapat hinggap di kotoran yang terkontaminasi dan kemudian membawa bakteri (*Salmonella typhii*) ke makanan, minuman, atau peralatan makan yang terbuka, memfasilitasi penularan *fecal-oral*. (10)

c.Sistem Drainase dan Pengelolaan Limbah Cair

Air limbah *(Grey water dan Black water)* yang menggenang atau tidak mengalir dengan baik dapat mencemari sumber air atau menyebabkan banjir yang menyebarkan kontaminan. Saluran drainase yang mampet atau buruk menyebabkan genangan air kotor, yang berpotensi bercampur dengan sumber air bersih di saat musim hujan atau banjir, meningkatkan risiko kontaminasi massal.(10)

Secara keseluruhan, sanitasi lingkungan yang buruk adalah jembatan utama bagi penularan *Salmonella typhii* dari feses orang yang terinfeksi ke orang yang sehat melalui air, makanan, dan vektor.

d.Higenitas Diri

Faktor risiko higiene diri (*personal hygiene*) merupakan komponen yang sangat krusial dalam penularan Demam Tifoid, melengkapi peran sanitasi lingkungan. Karena penularan terjadi melalui rute *fecal-oral,* kebersihan tangan dan kebiasaan pribadi menjadi penentu apakah bakteri *Salmonella typhii* akan masuk ke dalam tubuh atau tidak.(10)

Berikut adalah faktor risiko utama Demam Tifoid yang terkait dengan kebersihan diri.(4)

1.Kebiasaan Mencuci Tangan yang Buruk

Kebiasaan ini adalah faktor risiko higienitas diri yang paling signifikan.tidak mencuci tangan setelah menggunakan toilet.Setelah buang air besar, jika tangan tidak dicuci dengan sabun dan air mengalir, sisa-sisa feses (yang mungkin mengandung bakteri) dapat mencemari tangan. Tangan yang terkontaminasi kemudian akan menyebarkan bakteri ke objek lain atau langsung ke mulut saat makan.(10)

2.Kebersihan Peralatan Makan

Alat makan yang tidak dicuci dengan bersih juga dapat menjadi sumber penularan. Pencucian yang tidak higienis, seperti mencuci piring dan peralatan makan dengan air yang kotor atau air bekas cucian, atau menggunakan spons/lap yang sudah terkontaminasi bakteri. Berbagi peralatan makan dengan orang yang mungkin sedang sakit atau merupakan karier tanpa gejala (walaupun ini lebih jarang terjadi, tetapi meningkatkan risiko).(10)

3.Pengunaan narkoba

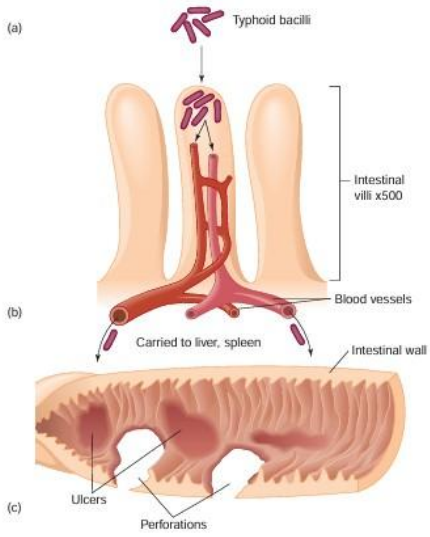
Penggunaan narkoba, terutama pada kasus penyalahgunan, dapat menjadi faktor risiko tidak langsung dan faktor risiko pendukung yang meningkatkan kerentanan seseorang terhadap demam tifoid. Meskipun, demam tifoid (Tipes) adalah infeksi bakteri yang ditularkan melalui makanan dan air (rute *fecal-oral*), penggunaan narkoba menciptakan kondisi yang melemahkan daya tahan tubuh dan menurunkan praktik kebersihan.

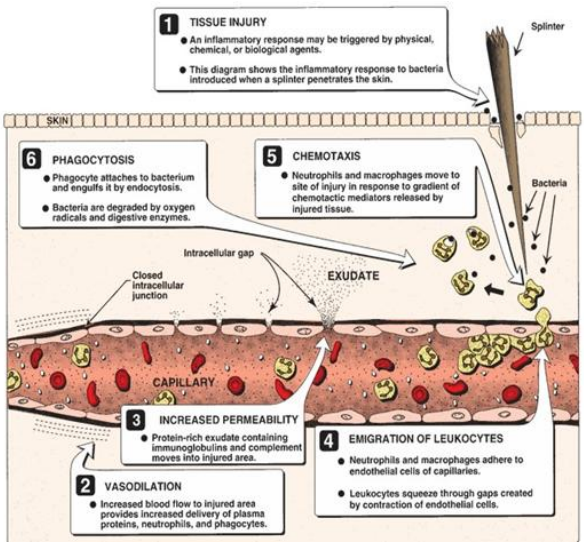
Penyalahgunaan narkoba (termasuk konsumsi alkohol berlebihan) dapat menyebabkan malnutrisi dan stres fisiologis pada tubuh. Kondisi ini secara langsung melemahkan sistem kekebalan tubuh, membuat pengguna lebih rentan terhadap berbagai infeksi, *Salmonella Typhi*. Pengguna narkoba suntik memiliki risiko tinggi terhadap infeksi lain (seperti HIV atau Hepatitis) yang semakin melemahkan imunitas, membuat pertahanan tubuh terhadap S. Typhi menjadi sangat rendah.(6)

2.1.5 Patofisiologi

Ketika makanan terkontaminasi masuk ke dalam tubuh, beberapa bakteri mati di perut sementara yang lain bermigrasi ke usus dan mulai tumbuh di sana [11]. Setelah tertelan dan melewati lambung, Salmonella akan berikatan dengan mukosa usus halus kemudian menginvasi sel M (mikrofold) yang terdapat pada bercak Peyer serta sel enterosit [6]. Di dalam sel inang, bakteri ini tetap berada dalam vakuola endositosis yang menjadi tempat berlangsungnya proses replikasi. Selain itu, Salmonella dapat berpindah melintasi sitoplasma dan kemudian masuk ke dalam sistem peredaran darah atau pembuluh limfatik.[12]

Proses perlekatan, penelanan, dan replikasi *Salmonella* dikendalikan oleh dua kelompok besar gen pada kromosomnya yang dikenal sebagai pulau patogenisitas I dan II. Pulau patogenisitas I mengandung gen yang mengode protein invasi yang disekresikan oleh *Salmonella* (Ssps) serta sistem sekresi tipe III yang berfungsi menyuntikkan protein tersebut ke dalam sel inang. Sementara itu, pulau patogenisitas II mengandung gen yang berperan dalam membantu bakteri menghindari sistem pertahanan imun inang dan juga mengode sistem sekresi tipe III kedua yang mendukung mekanisme tersebut.[12]





Gambar .2 [6] Gambar.3 [6]

2.1.6 Diagnosis

2.1.6.1 Gambaran Klinis

Masa demam biasanya berlangsung selama 10–14 hari pada fase awal penyakit. Gejala yang muncul dapat bervariasi, mulai dari tanpa gejala (asimptomatik), ringan, hingga berat. Pada minggu pertama, penderita umumnya mengalami demam, sakit kepala, mual, muntah, kehilangan nafsu makan (anoreksia), serta diare.Ciri khas demam *Salmonella* adalah pola demam yang muncul terutama pada sore hingga malam hari. Gambaran klinis khas lainnya meliputi lidah dengan selaput kotor, pembesaran hati (hepatomegali), dan pembesaran limpa (splenomegali).[12]

Berikut penjelasannya:

Gastroenteritis

Gastroenteritis adalah bentuk salmonellosis yang paling umum di Amerika Serikat. Gejala umumnya muncul 6 hingga 48 jam setelah mengonsumsi makanan atau air yang terkontaminasi, dengan gejala awal berupa mual, muntah, dan diare tanpa darah. Demam, kram perut, mialgia, dan sakit kepala juga umum terjadi.[12] Keterlibatan kolon dapat terlihat pada bentuk akut penyakit ini. Gejala dapat bertahan selama 2 hingga 7 hari sebelum sembuh secara spontan.[12]

Septicemia

Seluruh spesies *Salmonella* dapat menyebabkan bakteremia, tetapi *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi*, dan *Salmonella Choleraesuis* lebih sering dikaitkan dengan fase bakteremik. Kemungkinan terjadinya bakteremia akibat infeksi *Salmonella* lebih tinggi pada anak-anak, orang lanjut usia, dan individu dengan sistem kekebalan tubuh yang terganggu.[12]

Demam enteric

Demam enterik akibat Salmonella Typhi menimbulkan penyakit demam tifoid. Varian penyakit yang lebih ringan, yaitu demam paratifoid, disebabkan oleh Salmonella Paratyphi A, Salmonella Schottmuelleri (dahulu dikenal sebagai Salmonella Paratyphi B), dan *Salmonella hirschfeldii* (sebelumnya

Salmonella paratyphi C). Serotipe *Salmonella* lainnya hanya sesekali dapat menimbulkan sindrom yang menyerupai kondisi tersebut[12]. Bakteri penyebab demam enterik melewati lapisan sel usus dan kemudian difagositosis oleh makrofag. Di dalam makrofag ini, bakteri berkembang biak setelah mencapai hati, limpa, dan sumsum tulang. Sekitar 10–14 hari setelah bakteri tertelan, pasien mulai menunjukkan demam yang meningkat secara bertahap, disertai keluhan tidak spesifik seperti sakit kepala, nyeri otot, malaise, dan penurunan nafsu makan. Gejala ini biasanya berlangsung selama satu minggu atau lebih sebelum diikuti manifestasi saluran cerna. Rangkaian gejala tersebut mencerminkan fase awal bakteremia yang kemudian berlanjut ke kolonisasi kandung empedu dan akhirnya menyebabkan infeksi ulang pada usus. Demam enterik merupakan kondisi klinis serius dan perlu dipertimbangkan pada pasien dengan demam yang baru kembali dari wilayah endemik di negara berkembang.[12]

2.1.6.2 Laboratorium

1.Uji widal.

Uji Widal merupakan pemeriksaan serologis yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan antibodi terhadap *Salmonella typhi*. Prinsip pemeriksaan ini didasarkan pada terjadinya reaksi aglutinasi antara antigen *S. typhi* dan antibodi spesifik yang dikenal sebagai aglutinin. Tujuan utama uji Widal adalah mengidentifikasi adanya aglutinin dalam serum pasien yang dicurigai menderita demam tifoid, meliputi aglutinin O yang berasal dari antigen somatik bakteri, aglutinin H yang berasal dari antigen flagela, serta aglutinin M yang berkaitan dengan komponen permukaan kuman.

Hasil pemeriksaan uji Widal dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain pemberian antibiotik pada fase awal penyakit, gangguan pembentukan antibodi termasuk penggunaan kortikosteroid, serta waktu pengambilan sampel darah. Selain itu, kondisi daerah endemik atau non-endemik, riwayat imunisasi tifoid, dan terjadinya reaksi anamnestik—yaitu peningkatan titer aglutinin akibat infeksi tifoid sebelumnya atau vaksinasi—juga dapat memengaruhi interpretasi hasil. Faktor teknis pemeriksaan antar

laboratorium, adanya reaksi aglutinasi silang, serta perbedaan strain *Salmonella* yang digunakan sebagai suspensi antigen turut berperan dalam variasi hasil uji Widal

2.Pemeriksaan Darah Lengkap

Pemeriksaan darah perifer lengkap pada demam tifoid sering menunjukkan leukopenia, hasil leukosit yang normal ataupun leukositosis juga dapat ditemukan.[12] Leukositosis dapat muncul meskipun tidak terdapat infeksi sekunder. Selain itu, anemia ringan dan trombositopenia juga dapat dijumpai. Laju endap darah umumnya meningkat pada kasus demam tifoid. Kadar SGOT dan SGPT sering mengalami kenaikan, namun biasanya akan kembali normal setelah pasien pulih. Peningkatan enzim hati ini tidak memerlukan terapi khusus.[7]

3.Kultur darah

Pemeriksaan kultur darah biasanya membutuhkan waktu 2 hingga 5 hari.[12] Kultur darah dilakukan dengan sampel uji ditanam pada media diferensial, seperti agar MacConkey atau EMB, serta pada media selektif seperti agar Hektoen enterik atau agar Salmonella–Shigella. Sebagian besar isolat Salmonella menunjukkan pola reaksi K/AG dengan produksi H_2S pada media TSI dan KIA. Serotipe Salmonella Typhi umumnya memperlihatkan reaksi K/A dengan penghitaman minimal (produksi H_2S kecil) pada daerah tusukan maupun sepanjang jalur tusukan. Media lysine iron agar (LIA) menjadi alat skrining yang berguna karena sebagian besar isolat Salmonella bersifat lisin dekarboksilase positif dan menghasilkan H_2S.[6] Media tersebut berfungsi menghambat pertumbuhan Enterobacteriaceae lain maupun bakteri gram positif. Koloni yang tidak berwarna (laktosa-negatif) selanjutnya diinokulasikan ke dalam media triple sugar iron agar (TSI). Isolat yang tidak menghasilkan H_2S.[12] Memproduksi asam tetapi tidak membentuk gas di bagian dasar tabung, akan memperlihatkan reaksi alkali pada bagian miring, serta bersifat nonmotil perlu diuji lebih lanjut melalui aglutinasi slide menggunakan antiserum Shigella spesifik.Sebagian besar isolat Salmonella

menunjukkan pola reaksi K/AG dengan produksi H_2S pada media TSI dan KIA. Serotipe Salmonella Typhi umumnya memperlihatkan reaksi K/A dengan penghitaman minimal (produksi H_2S kecil) pada daerah tusukan maupun sepanjang jalur tusukan. Media lysine iron agar (LIA) menjadi alat skrining yang berguna karena sebagian besar isolat Salmonella bersifat lisin dekarboksilase positif dan menghasilkan H_2S.[6]

4.Uji *Typhidot* pada Tifoid

Uji Typhidot Merupakan uji diagnostik cepat berbasis ELISA yang digunakan untuk mendeteksi demam tifoid melalui identifikasi antibodi IgM dan IgG terhadap bakteri penyebabnya, yaitu *Salmonella typhi*, dari sampel darah. Hasil pemeriksaan ini membantu menentukan adanya infeksi aktif (IgM positif) maupun infeksi sebelumnya (IgG positif), serta berperan sebagai pelengkap pemeriksaan lain seperti uji Widal dan kultur darah dalam menunjang diagnosis dini dan akurat.[13]

Mekanisme Uji Typhidot

Uji ini menggunakan membran nitroselulosa yang mengandung protein spesifik berukuran 50 kDa serta antigen kontrol. Pemeriksaan Typhidot dilakukan dengan metode imunoesai (Dot-EIA/Imunokromatografi) untuk mendeteksi antibodi IgM dan/atau IgG terhadap protein membran luar *Salmonella typhi* (50 kDa). Deteksi antibodi IgM mengindikasikan infeksi tifoid akut pada fase awal, sedangkan keberadaan IgG bersamaan dengan IgM menunjukkan infeksi tifoid akut pada fase pertengahan.[13]

Proses Pembentukan Antibodi Pada demam typhoid

Antibodi yang pertama kali terbentuk akan bereaksi dengan antigen yang masih tersisa, sehingga dengan cepat dieliminasi dari tubuh. Setelah fase lag awal tersebut, kadar antibodi kemudian meningkat secara logaritmik hingga mencapai tingkat plateau. IgG memiliki waktu paruh sekitar 23 hari di dalam sirkulasi, dan sel plasma jangka panjang dapat terus menghasilkan antibodi ini selama bertahun-tahun, tergantung pada kekuatan serta karakter paparan antigennya.[12] Ketika terjadi paparan ulang terhadap imunogen, respons sekunder akan muncul, yaitu peningkatan produksi antibodi yang jauh lebih

cepat, lebih lama bertahan, [13]dan mencapai kadar yang lebih tinggi. Pada respons sekunder ini, antibodi yang dominan adalah IgG, yang terbentuk melalui aktivasi sel memori yang telah ada sebelumnya .[14]

Hasil Pemeriksan typhidot

Hasil pemeriksaan Typhidot-M sebagai berikut:

1). Hasil positif untuk antibodi spesifik Salmonella typhi: Warna tebal muncul di garis kontrol (A) dan garis Tes (B),

2). Hasil negative untuk antibodi spesifik Salmonella typhi: Hanya garis kontrol (A) yang terlihat,

3). Hasil tidak valid: Garis kontrol (A) tidak ada. Jika hal ini terjadi, pengujian harus diulang menggunakan kaset pengujian baru.[13]

2.2 Tubex

Tubex merupakan pemeriksaan serologis yang digunakan untuk mendeteksi infeksi demam tifoid yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella Typhi*.[15] Tes ini bekerja dengan mendeteksi keberadaan antibodi spesifik (antibodi anti-O9) terhadap bakteri tersebut dalam sampel darah pasien.[15]

Tes TUBEX dikembangkan oleh para peneliti dari The Chinese University of Hong Kong, dengan tokoh utama seperti Pak-Leong Lim dan Frankie Tam C.H. Tes ini mulai diperkenalkan secara luas pada akhir tahun 1990-an setelah tersedia secara komersial dan dipublikasikan melalui laporan klinis pada tahun 1998. Produk diagnostik ini kemudian diproduksi dan dipasarkan oleh perusahaan bioteknologi asal Swedia, IDL Biotech. Sejak publikasi ilmiah yang muncul sekitar tahun 1998 hingga 2003, TUBEX TF mulai dikenal dan dievaluasi secara global sebagai alat diagnostik cepat untuk membantu penegakan diagnosis demam tifoid di berbagai negara.

Tubex merupakan pemeriksaan cepat yang bertujuan membantu menegakkan diagnosis demam tifoid, terutama di daerah endemik, dan dapat dilakukan setelah hari ketiga demam. Pemeriksaan ini bekerja dengan prinsip *Inhibition Magnetic Binding Immunoassay* (IMB), yaitu dengan menilai kemampuan antibodi pasien dalam menghambat reaksi antara reagen cokelat berlapis antigen dan reagen biru berlapis antibodi. Dibandingkan metode lain

seperti tes Widal, Tubex memiliki keunggulan berupa proses yang lebih cepat, tidak memerlukan peralatan laboratorium mahal, serta dapat dilakukan tanpa tenaga ahli khusus, sehingga menjadi pilihan yang banyak digunakan di negara berkembang. Hasil penelitian oleh Asihakanna menunjukkan sensitivitas tes tubex adalah sebesar 76% dengan spesifitasnya berkisar antara 96-99%.[16]

Cara Kerja Tubex

Uji tubex merupakan metode diagnostik yang menggunakan prinsip Inhibition Magnetic Binding Immunoassay (IMBI®) untuk mendeteksi antibodi serum spesifik berupa imunoglobulin M (IgM) terhadap antigen O9 yang terdapat pada lipopolisakarida (LPS) Salmonella enterica serovar Typhi. Antigen O9 dikenal sebagai antigen imunodominan yang mampu memicu respons imun secara independen tanpa keterlibatan sel T, dengan cara langsung menginduksi proliferasi sel B. Karakteristik tersebut menyebabkan respons imun terhadap antigen O9 berlangsung cepat, sehingga antibodi anti-O9 dapat terdeteksi pada fase awal penyakit, yaitu sekitar hari ke-5 pada infeksi primer dan hari ke-2 pada infeksi sekunder.[13]

Imunoglobulin M (IgM) dapat dideteksi berdasarkan kemampuannya dalam menghambat interaksi antara antibodi monoklonal anti-O9 (anti-O9 mAb) yang terkonjugasi dengan partikel lateks berwarna biru dan antigen O9 lipopolisakarida (LPS) Salmonella enterica serovar Typhi yang terikat pada partikel lateks magnetik. Kompleks hasil reaksi inhibisi tersebut selanjutnya dipisahkan dengan menggunakan gaya magnetik.[13]

Komponen yang berperan pada metode IMBI ini adalah: pertama partikel antigen O9 LPS Salmonella enterica serovar Typhi yang berlabel lateks magnetik (reagen Cokelat), kedua partikel anti-O9 monoklonal antibodi yang berlabel partikel latek berwarna (reagen biru), ketiga penyangga magnet

(magnetic stand) yang berfungsi untuk mengendapkan perlekatan ikatan partikel antigen-antibodi.[13]

2.2.1 Prosedur pemeriksaan Tubex

Tes TUBEX adalah alat diagnostik demam tifoid yang terdiri dari sampel darah pasien (serum), reagen antibodi penanda (partikel indikator), dan reagen antigen magnetik, alat ini bekerja dengan metode aglutinasi kompetitif semi-kuantitatif untuk mendeteksi antibodi IgM spesifik terhadap Salmonella typhi antigen O9, ditunjukkan melalui perubahan warna pada kartrid khusus untuk menentukan hasil positif atau negatif tifus. [15]

Langkah-langkah Pemeriksaan TUBEX:[15]

1. Pengambilan Sampel Darah: Teknisi mengambil sampel darah pasien, mirip prosedur tes darah biasa.
2. Penambahan Reagen Cokelat: 45 µl sampel darah dicampur dengan 45 µl reagen magnetik cokelat (berisi partikel magnetik berlapis antigen S. typhi O9) ke dalam tabung reaksi, didiamkan 2 menit.
3. Penambahan Reagen Biru: Ditambahkan 90 µl reagen biru (partikel lateks berlapis antibodi) ke setiap tabung.
4. Pengocokan: Tabung ditutup dan dikocok selama 2 menit untuk memperluas reaksi.
5. Pengendapan Magnetik: Tabung diletakkan pada magnet khusus selama 5 menit agar terjadi pengendapan.[15]
6. Pembacaan Hasil (Visual):
    A. Jika tidak ada infeksi/antibodi tifus: Reagen biru tertarik magnet, menghasilkan warna merah.
    B. Jika ada infeksi tifus: Antibodi pasien mengikat antigen, mencegah reagen biru tertarik magnet, menghasilkan warna biru.
    C. Penentuan Skor: Warna akhir dicocokkan dengan skala warna (color scale) untuk menentukan skor (0-5), di mana skor 4-5 menunjukkan infeksi tifus aktif, 0-2 tidak aktif, dan 3 borderline.5-10 menunjukan indikasi kuat .

2.2.2 Faktor-faktor yang memengaruhi hasil pemeriksaan Tubex

Ada beberapa hal yang dapat menyebabkan terjadinya negatif palsu (*false negative)* atau positif palsu (*false positive)*. Negatif palsu muncul ketika pasien sebenarnya mengalami demam tifoid, tetapi hasil tes TUBEX tetap berada dalam kisaran negatif (0–2). Sebaliknya, hasil positif palsu terjadi ketika seseorang tidak menderita demam tifoid, namun hasil tes tubex menunjukkan hasil positif (skor 4-10, atau borderline). [17]

Faktor-faktor yang dapat menyebabkannya negatif palsu antara lain:[18]

1. Pengambilan sampel terlalu dini: Pada fase awal penyakit, antibodi yang menjadi target deteksi Tubex belum mencapai kadar yang cukup, terutama sebelum hari ke-4 atau ke-5 demam.
2. Kadar antibodi yang rendah: Beberapa pasien memiliki respons imun yang kurang optimal, sehingga IgM terbentuk dalam jumlah yang terlalu sedikit untuk terdeteksi.
3. Penggunaan antibiotik sebelumnya: Pemberian antibiotik di awal infeksi dapat menurunkan produksi antibodi, menyebabkan hasil tes tetap negatif meskipun infeksi sebenarnya berlangsung

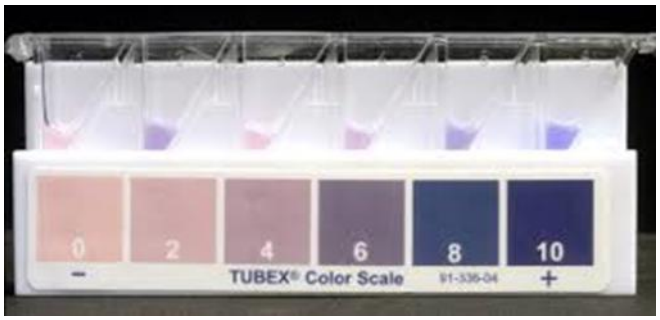
Faktor-faktor yang dapat menyebabkan terjadinya positif palsu antara lain:[18]

1. Reaktivitas silang : Antibodi terhadap bakteri lain (misalnya, E. coli, atau galur Salmonella lainnya) dapat bereaksi dengan antigen yang digunakan dalam tes tubex dan menghasilkan hasil positif palsu**.**

2. Riwayat infeksi sebelumnya: Seseorang yang pernah menderita demam tifoid di masa lalu mungkin masih memiliki antibodi dalam darahnya, yang dapat terdeteksi oleh tes ini meskipun tidak ada infeksi aktif saat ini.

3. Vaksinasi tifoid: Vaksinasi sebelumnya juga dapat menyebabkan hasil positif palsu karena adanya antibodi yang tersisa**.**

2.2.3 Hasil Interpretasi Skor Tubex



Gambar .4 Tubex [19]

Skor TUBEX (Berdasarkan Warna dan Intensitas):

0-2: Negatif (tidak ada infeksi tifus aktif atau terlalu dini).

3: Borderline/Meragukan (perlu diulang atau konfirmasi).

4-5: Positif Lemah/Aktif (indikasi infeksi tifus).

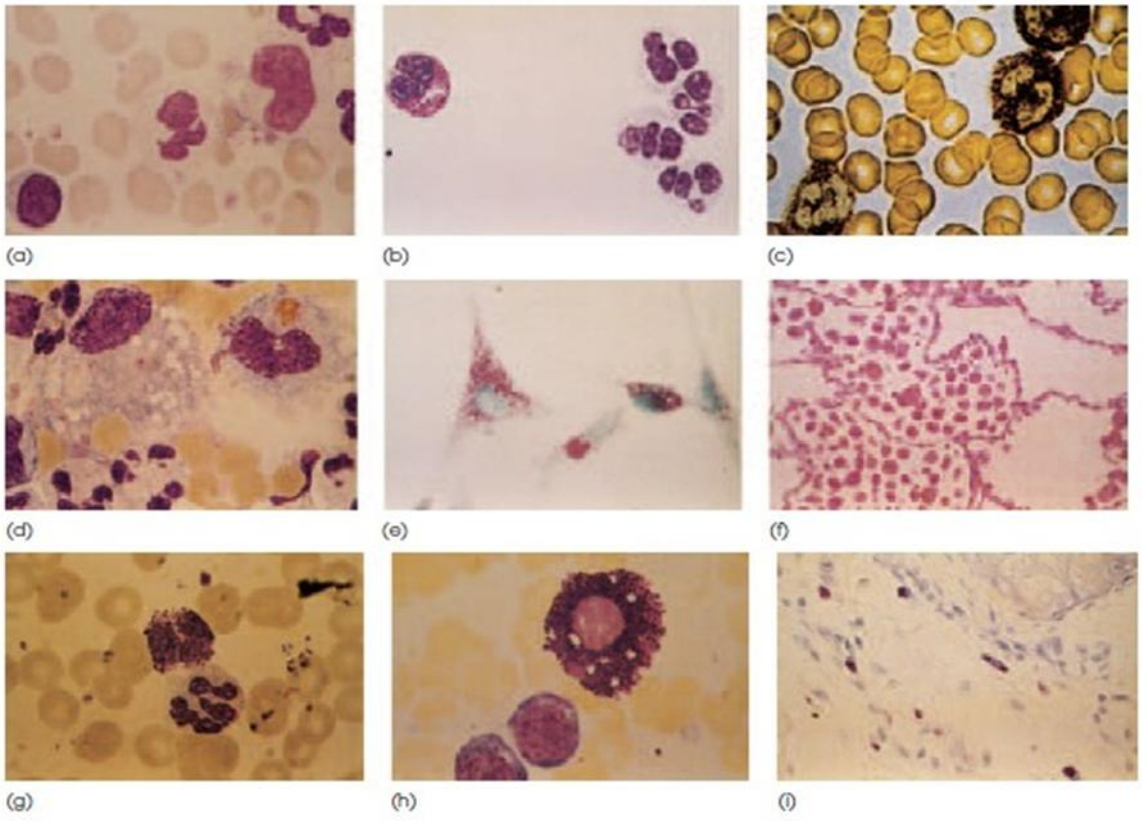
6-10: Positif Kuat/Sangat Aktif (indikasi kuat infeksi tifus)

2.3 Kadar Leukosit

2.3.1 Definisi leukosit

Leukosit adalah sel darah yang berfungsi sebagai komponen utama pertahanan tubuh dalam melawan berbagai agen infeksi melalui proses fagositosis. Selain itu, leukosit berperan penting dalam respon imun ketika terjadi cedera atau kerusakan jaringan. Secara keseluruhan, leukosit menjaga tubuh dari berbagai penyakit dengan menangkap dan menghancurkan mikroorganisme asing serta membentuk antibodi. [20]

2.3.2 Morfolologi Leukosit



Gambar.3 Morfologi jenis jenis leukoit .[21]

Sel-sel yang berperan dalam sistem imun bawaan . berupa (a) Monosit dengan inti sel berbentuk tapal kuda serta sitoplasma pucat yang relatif luas. Terlihat pula tiga neutrofil polimorfonuklear berinti bersegmen dan satu limfosit kecil di bagian kiri bawah (pewarnaanRomanowsky).[21](b) Empat neutrofil polimorfonuklear dan satu eosinofil. Inti berlobus serta granula sitoplasma tampak jelas, sementara granula eosinofil memperlihatkan pewarnaan yang lebih intens.(c) Neutrofil polimorfonuklear yang menampilkan granula sitoplasma terwarnai untuk enzim alkalifosfatase. (d) Sel-sel inflamasi dari area perdarahan otak, dengan makrofag besar aktif di bagian tengah yang mengandung sel darah merah hasil fagositosis dan vakuola yang mencolok. Di sebelah kanannya tampak monosit dengan inti berbentuk tapal kuda serta kristal bilirubin dalam sitoplasma.(e) Makrofag dalam kultur monolayer setelah menelan mikobakteri (diwarnai merah

dengan Carbol-Fuchsin dan pewarna balik Malachite Green).(f) Makrofag alveolar yang tampak besar dan berjumlah banyak di dalam rongga udara paru-paru.(g) Basofil dengan granula yang sangat mencolok dibandingkan dengan neutrofil(terlihat di bagian bawah).(h) Sel mast dari sumsum tulang, memiliki inti bulat di tengah yang dikelilingi granula besar berwarna gelap; di bagian bawah tampak dua precursor.[21]

2.3.3. Leukositosis /leukopenia pada demam Tifoid

Secara khas tifoid menyebabkan leukopenia, bukan leukositosis, karena: terjadi supresi sumsum tulang oleh endotoksin dari Liposakarida 09dan infeksi sistemik, serta destruksi neutrofil meningkat. Selain itu juga terjadi peningkatan produksi sitokin yang menekan hematopoiesis.[3]

Namun leukositosis dapat terjadi bila ada infeksi berat atau komplikasi seperti perforasi usus , peritonitis , sepsis berat selain itu juga terjadi pada infeksi sekunder (misalnya pneumonia, abses) dan stadium awal penyakit (fase akut) pada sebagian pasien.[19]

Ketika leukopenia disertai limfositosis muncul bersamaan dengan demam pada sekitar hari ke-10, maka kecurigaan terhadap demam tifoid menjadi lebih kuat. Sebaliknya, apabila ditemukan leukositosis, hal ini mengindikasikan kemungkinan adanya infeksi bakteri sekunder di saluran usus. Peningkatan leukositosis yang berkelanjutan perlu diwaspadai karena dapat menandakan risiko terjadinya perforasi.[19]

Infeksi *Salmonella typhi* dapat menyebabkan leukopenia melalui beberapa mekanisme yang saling berhubungan. Endotoksin bakteri (lipopolisakarida/LPS) yang dilepaskan ke dalam sirkulasi menekan aktivitas sumsum tulang sehingga produksi leukosit menurun, terutama neutrofil. Selain itu, LPS dan sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-1 menyebabkan redistribusi leukosit melalui proses margination dan migrasi ke jaringan infeksi, sehingga jumlah leukosit yang beredar dalam darah semakin rendah. Salmonella juga dapat memicu apoptosis leukosit dan mengganggu maturasi sel-sel darah putih dalam sumsum tulang. Di sisi lain, limpa yang membesar dan hiperaktif (*hipersplenisme*) selama infeksi tifoid

meningkatkan penahanan dan destruksi leukosit. Kombinasi penurunan produksi, peningkatan destruksi, dan redistribusi leukosit inilah yang menyebabkan terjadinya leukopenia pada penderita demam tifoid **.**

2.3.4 Cara Pemeriksaan Leukosite Darah

Pemeriksaan leukosit darah dilakukan melalui analisis darah lengkap (*Complete Blood Count*/ CBC) dengan mengambil sampel darah vena menggunakan tabung yang mengandung antikoagulan, biasanya EDTA.[22] Sampel kemudian diperiksa dengan *hematology analyzer* yang bekerja dengan prinsip impedansi listrik atau *flow cytometry* untuk menghitung jumlah total leukosit serta membedakan jenis-jenis leukosit seperti neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil. Selain itu, pemeriksaan apusan darah tepi dapat dilakukan dengan mengecat sampel menggunakan pewarnaan *Wright* atau *Giemsa* untuk melihat morfologi leukosit secara mikroskopis dan memastikan hasil hitung jenis. Pemeriksaan ini membantu menilai adanya infeksi, inflamasi, gangguan hematologi, atau kondisi lain yang memengaruhi sistem imun.[23]

2.4 Hubungan antara kadar leukosit dan tubex pada demam tifoid

Patofisiologi hubungan leukosit dan tubex pada demam tifoid.

Pada demam tifoid, hubungan antara leukosit dan hasil tes tubex dapat dijelaskan melalui rangkaian proses patofisiologi infeksi *Salmonella enterica serovar Typhi* yang melibatkan sistem imun seluler dan humoral secara simultan. Setelah tertelan, *S. typhi* menembus epitel usus melalui sel M di plak Peyeri dan kemudian difagositosis oleh leukosit, terutama makrofag dan monosit. Namun, bakteri memiliki kemampuan bertahan hidup dan bereplikasi secara intraseluler dengan menghambat mekanisme pembunuhan fagosit, sehingga memicu penyebaran hematogen ke sistem retikuloendotelial seperti hati, limpa, dan sumsum tulang. [6]

Invasi dan multiplikasi bakteri di sumsum tulang menyebabkan supresi hematopoiesis serta peningkatan destruksi leukosit perifer, yang secara klinis termanifestasi sebagai leukopenia dengan limfositosis relatif, suatu gambaran

laboratorium khas demam tifoid. Di sisi lain, aktivasi makrofag dan sel penyaji antigen akan menstimulasi respons imun adaptif, khususnya aktivasi limfosit B yang menghasilkan antibodi IgM spesifik terhadap antigen O Salmonella typhi. Antibodi inilah yang dideteksi oleh tes tubex, sehingga hasil tubex positive merefleksikan adanya respons imun humoral fase akut terhadap infeksi tifoid. [12]

Dengan demikian, perubahan jumlah dan diferensiasi leukosit mencerminkan dampak langsung infeksi S. typhi terhadap sistem hematopoietik dan imun seluler, sementara hasil tubex menggambarkan aktivasi imun humoral keduanya merupakan manifestasi patofisiologis yang saling berkaitan dan muncul sebagai respons tubuh terhadap invasi dan persistensi bakteri tifoid.[12]

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai hubungan antara kadar leukosit dan hasil pemeriksaan tubex. Penelitian oleh Intan Kumar dilakukan pada Januari 2025 -Februari 2025 di Rumah Sakit Umum Aisyiyah Ponorogo. Temuan menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara jumlah monosit dan hasil Tubex TF pada pasien yang diduga demam tifoid ($p = 0,006 < \alpha = 0,05$). Sebaliknya, tidak ditemukan korelasi yangsignifikan antara jumlah limfosit dan hasil Tubex TF pada kelompok pasien yang sama ($p = 0,296 > \alpha = 0,05$).[24]

Penelitian lain yang dilaksanakan oleh Rizki Sofia melaporkan bahwa kasus demam tifoid lebih penelitian ini menunjukkan bahwa penelitian ini menunjukkan bahwa berdasarkan hasil uji korelasi Spearman terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara hasil uji tubex dan jumlah leukosit ($p < 0,01$). Kekuatan hubungan berada pada kategori sedang dengan koefisien korelasi negatif ($r = -0,430$), yang mengindikasikan adanya hubungan berbanding terbalik antara kedua variabel. Hal ini berarti bahwa semakin tinggi derajat kepositifan uji tubex semakin rendah jumlah leukosit yang ditemukan pada pasien. penelitian ini menyimpulkan adanya hubungan

yang signifikan dalam kategori antara tingkat kepositifan TUBEX TF dan jumlah leukosit pada pasien demam tifoid di RSUCM Aceh Utara.(1)

Penelitian galuh Utami Universitas Sumatra Medan menunjukan Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien berada pada usia ≥5 tahun (80,5%), berjenis kelamin laki-laki (53%), dengan lama rawat <7 hari (92,7%), serta memiliki skorTubex positif ≥+6 (65,9%). Analisis bivariat menunjukkan tidak terdapat korelasi signifikan antara jumlah leukosit dengan skor positif Tubex pada pasien <5 tahun (p=0,257) maupun ≥5 tahun (p=0,422). Namun demikian, terdapat korelasi signifikan antara jumlah limfosit dengan skor positif Tubex pada pasien usia ≥5 tahun (p=0,009). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa parameter limfosit dapat berperan dalam mendukung diagnosis demam tifoid anak, khususnya pada kelompok usia ≥5 tahun.(2)

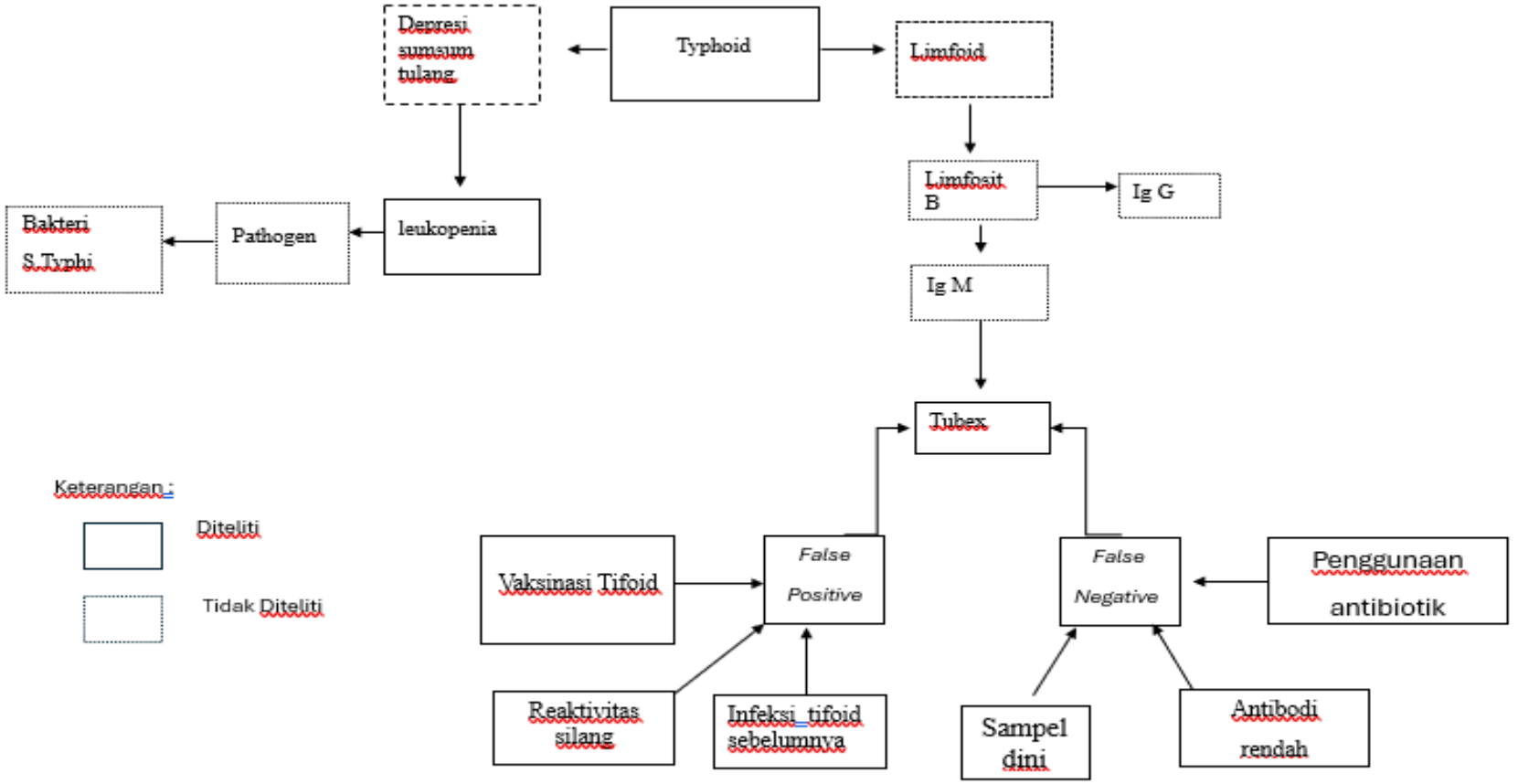
2.2 Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Hasil
Rizki sofia	Aceh 22 Dec	*Cross Sectiona*	150 Pasien	Hitung darah lengkap	hasil uji korelasi Spearman terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara hasil uji tubex dan jumlah leukosit ($p < 0,01$). Kekuatan hubungan berada pada kategori sedang dengan koefisien korelasi negatif ($r = −0,430$), yang mengindikasikan adanya hubungan berbanding terbalik antara kedua variabel
Intan Kumar	Jawa Timur Jan-Feb 2025	*Cross sectional*	63 pasien	Sel monosit	Temuan menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara jumlah monosit dan hasil

					Tubex TF pada pasien yang diduga demam tifoid (p = 0,006 < α = 0,05
Galuh utami	Sumatra Utara 2021-2022	Cross-sectional	164 pasien	Leukosit dan limfosit	Analisis bivariat menunjukkan tidak terdapat korelasi signifikan antara jumlah leukosit dengan skor positif Tubex pada pasien <5 tahun (p=0,257) maupun ≥5 tahun (p=0,422). skor positif Tubex pada pasien usia ≥5 tahun (p=0,009
Intan kumar	Jawa Timur Jan – Feb 2025	Cross sectional	63	Monosit dan leukosit	tidak ditemukan korelasi yangsignifikan antara jumlah limfosit dan hasil Tubex TF pada kelompok pasien yang sama (p

=0,296 > α = 0,05)

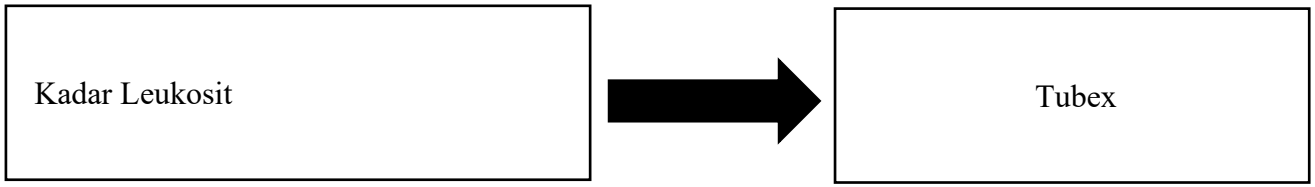
2.3 Kerangka Teori



Gambar. 4 Kerangka Teori

BAB III

3.1 Kerangka konsep



3.2 Variable penelitian

3.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas yang digunakan Kadar leukosit

3.2.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung yang digunakan adalah kadar Tubex

3.3 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Kadar Leukosit	Kadar sel leukosit yang diproduksi di sumsum tulang dan ditemukan dalam darah serta jaringan limfatik.	Rekam medis	Mencatat hasil pemeriksaan kadar leukosit yang ada di rekam medis. Data yang diambil adalah hasil pemeriksaan Tubex pertama kali saat pasien datang berobat	Leukopenia: <4000 /µL Normal: 4000-10.000 /µL Leukositosis: >10.000 /µL	Ordinal	Bunga sevia.[25]

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Tubex	Tubex merupakan pemeriksaan serologis yang digunakan untuk mendeteksi infeksi demam tifoid yang disebabkan oleh bakteri Salmonella Typhi.[15] Tes ini bekerja dengan mendeteksi keberadaan antibodi spesifik (antibodi anti-O9) terhadap bakteri tersebut dalam sampel darah pasien Pada saat Pertamakali.	Rekam medis	Mencatat hasil pemeriksaan Tubex yang ada di rekam medis. Data yang diambil adalah hasil pemeriksaan Tubex pertama kali saat pasien datang berobat	Skor 0-2: Negative Skor 3 : meragukan Skor 4-6: positive Skor 6-10: Indikasi kuat	Ordinal	Gede krisna yoha *et al*.[15]

BAB IV

4.1 Desain

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desainpotong lintang atau *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan untuk mencari hubungan kadar leukosit dengan Tubex dengan melakukan pengukuran dimana tiap subjek cross sectional dengan observasi data sekunder (rekam medis).

4.2 Lokasi dan waktu

Penelitian ini akan dilakukan di RSUP Persahabatan, dari bulan Febuari-Mei 2026.

4.3 Populasi target

Populasi target sekaligus terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien demam tifoid yang berobat di RSUP Persahabatan, Jakarta Timur. Periode Januari 2018-Desember 2025

4.4 Subjek

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien demam tifoid yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.4.1 Kriteria Inklusi

- Pasien demam tifoid yang berusia 19- 59 tahun.
- Pasien demam tifoid dengan data rekam medis yang lengkap mencakup hasil pemeriksaan leukosit dan Tubex

4.4.2 Kriteria Eksklusi

- Pasien dengan Penggunaan Vaksinasi Tifoid
- Pasien dengan Riwayat tifoid sebelumnya
- Pasien dengan kondisi HIV

4.5 Perhitungan jumlah Sampel populasi (semua)

$$n0 = \frac{Z\alpha^2 \text{ x } p \text{ x } q}{(1/2P)^2}$$

$$n0 = \frac{(1{,}96)^2 \text{ x } 1{,}7\% \text{ x } (1\text{-}0{,}1{,}7\ \%)}{90{,}9}$$

$$n0 = 885{,}8 \approx 886$$

Keterangan :

n0 = besar sampel optimal yang dibutuhkan

Z = pada tingkat kemaknaan 95% besarnya 1,96

P = prevalensi penduduk dengan penyakit Tifoid (1,70%).[26]

Q = prevalensi yang tidak menderita penyakit/peristiwa yang diteliti (1-p)

D = akurasi dari ketepatan pengukuran sebesar 0,01

1. Populasi finit yang diambil buat penelitian

$$n = \frac{n_0}{1+(\frac{n_0}{N})}$$

$$n = \frac{889}{1 + \frac{889)}{90}}$$

n = 81,78 = 82 reponden

Keterangan :

n = besar sampel yang dibutuhkan untuk populasi finit

n0 = besar sampel populasi infinit

N = perkiraan besar sampel populasi finit

Metode pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *consecutive non-random sampling* dengan cara seluruh sampel yang memenuhi kedua kriteria baik inklusi maupun eksklusi diambil secara berurutan sampai jumlah sampel yang ditentukan tercapai dengan jumlah minimal sampel sebanyak 82 subjek penelitian

4.6 Bahan dan Instrumen

Bahan dan instrumen dalam penelitian ini berupa data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien. Instrumen yang digunakan terdiri atas dua jenis, yaitu hasil

pemeriksaan kadar leukosit dan hasil uji tubex . Data kadar leukosit diperoleh dengan mencatat hasil pemeriksaan leukosit yang tercantum dalam rekam medis pasien, sedangkan data uji tubex diperoleh dengan mencatat hasil pemeriksaan tubex yang terdapat dalam rekam medis. Data yang dianalisis pada kedua variabel tersebut merupakan hasil pemeriksaan pertama kali yang dilakukan saat pasien datang berobat.

4.7 Analisis Data

Penelitian ini mengunakan hasil perhitungan dengan program SPSS Versi 31

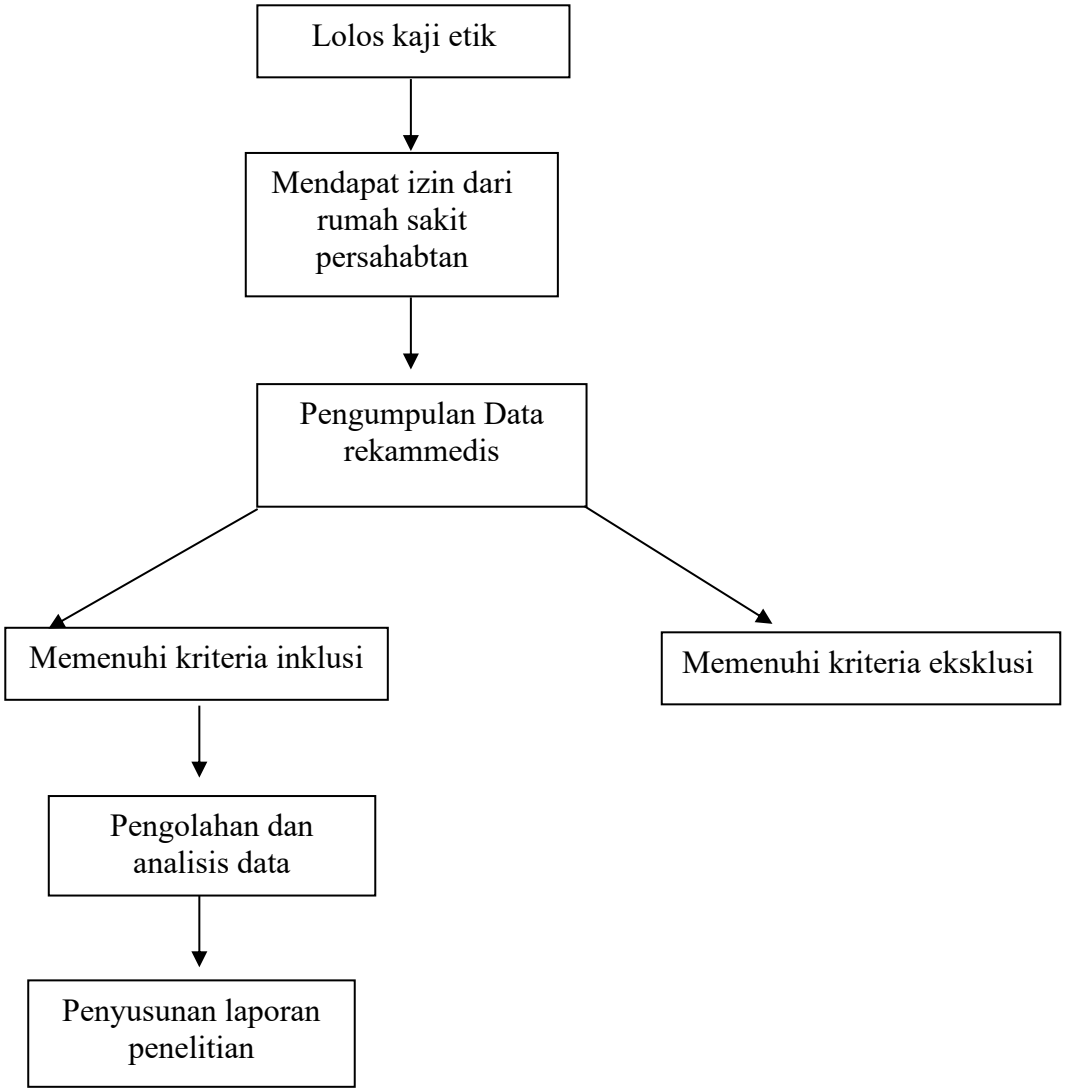
4.7.1 Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk melihat distribusi dan frekuensi dari tiap variable. Hal yang dianalisis adalah karakteristik subjek, seperti usia, jenis kelamin, Kategori tubex , dan Nilai Leukosit. Hasil perhitungan dinyatakan dalam bentuk frekuensi dan persentase serta disajikan dalam bentuk tabel.

4.7.2 Analisis Bivariat

Analisis data bivariat dilakukan untuk menilai apakah ada hubungan kedua variabel yaitu Leukosit (variabel bebas) dengan Tubex (variabel terikat). Analisis ini menggunakan uji statistik *Chi-square* dengan batas kemaknaan $p<0,05$. Apabila data tidak memenuhi persyaratan untuk melakukan uji *Chi-square*, analisis data akan menggunakan *uji Fisher's exact* sebagai uji alternatif. Data yang didapatkan dimasukkan dan dianalisis dengan program SPSS (*Statistical Package for Social Science*).

4.8 Alur kerja penelitian



1.8 Kaji etik Penelitian

Lulus Kaji etik

4.9 Penjadwalan Penelitian

Kegiatan	sept		Oct		nov		desc		
	12	26	04	28	12	26	04	28	12
Pemilihan judul									
Penyusunan dan penyelesaian									

BAB I **(Pendahuluan)**									
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**									
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**									
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**									
Persiapan ujian									

Daftar Pustaka

1. Sofia R, Sahputri J, Venanda N. KORELASI TUBEX TF DENGAN ANGKA LEUKOSIT PADA PENDERITA DEMAM TIFOID DI RUMAH SAKIT UMUM CUT MEUTIA ACEH UTARA. Vol. 7, Jurnal Medika Malahayati. 2023.
2. Kuncahyono GH, Airlangga E. Correlation of Leukocyte and Lymphocyte Counts With Positive Tubex Scores in Pediatric Typhoid Fever Patients. Vol. 11, AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh. 2025.
3. Lubis MS, Rahimi A, Hendrianto H. Analisis Jumlah Leukosit pada Penderita Demam Tifoid Usia Dewasa. Jurnal Penelitian Inovatif. 8 November 2024;4(4):2317–22.
4. Masyrofah D, Laily Hilmi I, Salman dan, Singaperbangsa Karawang U, Barat J, Author I. REVIEW ARTICEL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND SCIENCES Electronic Article Review : Relationship of Age With Tyfoid Fever Review Artikel : Hubungan Umur dengan Demam Tifoid. Journal of Pharmaceutical and Sciences [Internet]. Tersedia pada: https://www.journal-jps.com
5. Fitri Ariyani A, Krihariyani D, Istanto W, Laboratorium Medis T, Kesehatan Kementrian Kesehatan Surabaya P. KORELASI LEUKOSIT DAN IGM ANTI-SALMONELLA SEBAGAI PENUNJANG DIAGNOSIS PASIEN SUSPEK DEMAM TIFOID. Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan [Internet]. 2025;4(2). Tersedia pada: https://jurnalp4i.com/index.php/healthy
6. Murray - Medical Microbiology 8th Edition c2016.
7. Nelwan RHH. DEMAM : TIPE DAN PENDEIGTAI{.
8. Jenderal D, Penyakit P. Ministry of Health Republic of Indonesia Situation Report Penyakit Potensial KLB dan Wabah Situation Report Penyakit Infeksi Emerging dan Potensial KLB/Wabah.
9. BUKU AJAR tvilKP0BI0t00l I(TD()I(TTPAN.
10. Ardhana Kurniawan D, Apriliana E, Himayani R, Risiko Personal dan Lingkungan dalam Kejadian Demam Tifoid F. Faktor Risiko Personal dan Lingkungan dalam Kejadian Demam Tifoid.
11. Tobing JFJ. Demam Tifoid. Tersedia pada: https://doi.org/10.37817/ikraith-humaniora.v8i2
12. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, York N, San C, dkk. Medical Microbiology twenty-fourth edition. 2007;
13. Nugraha J, Purwanta M. DETEKSI IgM ANTI Salmonella Enterica Serovar Typhi DENGAN PEMERIKSAAN TUBEX TF DAN TYPHIDOT-M. Vol. 19, Jurnal Biosains Pascasarjana. 2017.
14. Pratiwi RI, Pujiyanto P. Evaluation of critical value report of laboratory results based on national quality indicators at Bima general hospital. Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS). 4 Oktober 2024;5(2):105–13.
15. Gede Krisna Yoga Pratama I, Wiradewi Lestari A. EFEKTIFITAS TUBEX SEBAGAI METODE DIAGNOSIS CEPAT DEMAM TIFOID [Internet]. Vol. 2. Tersedia pada: http://intisarisainsmedis.weebly.com/
16. Ndako JA, Olisa JA, Ifeanyichukwu IC, Ojo SKS, Okolie CE. Evaluation of diagnostic assay of patients with enteric fever by the box-plot distribution method. New Microbes New Infect. 1 November 2020;38.
17. Kesehatan Saelmakers PERDANA J, Agree Kartini Sihombing R, Lumban Gaol R, Beatry Sitanggang Y, Tinggi Ilmu Kesehatan Santa Elisabeth Medan S. Sihombing dkk Pemeriksaan Tubex (Imunoserologi) Peningkatan Imunitas Tubuh Pada Pasien

Demam Tifoid Di Rse Medan Tahun 2024 Tubex Examination (Immunoserology) To Increase Body Immunity In Typhoid Fever Patients at RSE Medan in 2024. 2025;8(2).
18. Bundalian R, Valenzuela M, Tiongco RE. Achieving accurate laboratory diagnosis of typhoid fever: a review and meta-analysis of TUBEX® TF clinical performance. Vol. 113, Pathogens and Global Health. Taylor and Francis Ltd.; 2019. hlm. 297–308.
19. HUBUNGAN LEUKOSITOSIS DAN LEUKOPENIA DENGAN IMMUNOGLOBULIN MACROGLOBULIN (IgM) DAN IMMUNOGLOBULIN GAMA (IgG) PADA PENYAKIT DEMAM TIFOID: LITERATURE REVIEW.
20. Khanna A, Khanna M, Gill KS. Comparative evaluation of tubex TF(Inhibition magnetic binding immunoassay) for typhoid fever in endemic area. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 1 November 2015;9(11):DC14–7.
21. Rabson Arthur, Roitt IM., Delves PJ. Really essential medical immunology. Blackwell Pub.; 2005. 220 hlm.
22. Baye A, Bayih A, Tessafa M, Wordofa M, Alemu J. Hematological Profiles in Adult patients with Typhoid Fever-A comparative Cross-Sectional Study.
23. Fahmi Aminuddin M, Jumlah dan Jenis Leukosit pada pasien Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie Samarinda G, Soda A, Tamara Mawardani M, Wiyata Husada Samarinda I. Overview of the Number and Type of Leukocytes in patients of Abdul Wahab Sjahranie Samarinda Regional General Hospital. Vol. 5, Jurnal Teknologi Laboratorium Medik Borneo. 2025.
24. Kumahartati I, Diah Woelansari E, Istanto W, Teknologi Laboratorium Medis J, Kemenkes Surabaya P. HUBUNGAN JUMLAH SEL LEUKOSIT MONONUKLEAR (MONOSIT, LIMFOSIT) DENGAN HASIL UJI TUBEX TF TERHADAP PASIEN SUSPEK DEMAM TIFOID. CENDEKIA : Jurnal Ilmu Pengetahuan [Internet]. 2025;5(4). Tersedia pada: https://jurnalp4i.com/index.php/cendekia
25. Sevia Mitha B, Retno Setyowati E, Rika M, Pratiwi A, Buly L, Utama F, dkk. HUBUNGAN USIA, JENIS KELAMIN DAN JUMLAH LEUKOSIT DENGAN DURASI DEMAM PADA PENDERITA DEMAM TIFOID ANAK DI RSUD KOTA MATARAM TAHUN 2019-TAHUN 2021. Tersedia pada: https://publikasi.medikasuherman.ac.id/inde
26. Isfahani R, Susilowati Y. Ekspolasi Tingkat Pengetahuan dan Perilaku Pencegahan Demam Tifoid: Studi Korelasi pada Remaja Sekolah Menengah Atas di Kabupaten Tangerang. Jurnal Penelitian Inovatif. 7 Oktober 2024;4(4):2133–40.

Lampiran

Lampiran 1. Informed Consent Rekam medis

Tujuan penelitian ini adalah untuk mencari hubungan Hubungan Kadar leukoiste dan Tubex Pada Demam Tifoid. Pada penelitian ini penulis akan memilih responden yang memenuhi kriteria di Rumah Sakit Persahabtan ,Jakarta Timurdan jika telah setuju untuk menjadi sampel pada penelitian ini, akan.meminta data rekam medis pasien

Oleh karena itu penulis mengharapkan Rekam medis untuk ikut serta dalam penelitian ini. Bila bersedia maka saudara diharapkan untuk menrima rekam medis pada pasien serta hasil lab leukosite dan tubex. Hasil penelitian ini akan di informasikan kepada saudara,menjaga hasil rekam medis saudara , dan semua hasil penelitian akan dijaga kerahasiaannya dari orang lain. Bila ada pernyataan, saudara dapat menghubungi peneliti, Muhammad rafi +62 823-1109-9054.

Saudara bebas untuk menolak ikut dalam penelitian ini. jika Saudara bersedia untuk berpartisipasi, mohon kesediaannya untuk memberikan tanda tangan pada rekam medis persetujuan di bawah ini.

Jakarta, 20 Januari 2026

(Muhammad Rafi)

Dumyy Table

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Data Univariat

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia		
19-59		
Jenis kelamin		
Laki laki		
Perempuan		
leukosit		
leukopenia		
Normal		
leukositosis		
Tubex		
negative		
border line		
kuat		
sangat Kuat		

Table 5 Distribusi data bivariat

Jumlah Leukosit	TUBEX Positif n (%)	TUBEX Negatif n (%)	Total n (%)	p-value
Leukopenia (<4.000/mm³)				
Normal (4.000–10.000/mm³)				
Leukositosis (>10.000/mm³)				