

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Demam Tifoid**

###### a. Definisi

Demam tifoid merupakan demam entetik yang ditandai dengan adanya penyakit sistemik dan juga ditandai dengan nyeri perut dan demam. Demam tifoid ini disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* dan *Salmonella Paratyphi*, yaitu A, B, dan C yang menyebabkan penyakit kurang signifikan. Demam ini juga menyebabkan masalah kesehatan kepada masyarakat dan juga penyebab utama mortilitas dan morbiditas di daerah yang tidak higienis dan padat penduduk, terdapat penelitian komprehensif dan intervensi kesehatan yang menurunkan angka kejadianya (J, Bandari, 2020).

###### b. Epidemiologi

Salah satu masalah kesehatan di Indonesia adalah demam tifoid. Demam tifoid merupakan ancaman utama bagi kesehatan anak-anak dan remaja karena kurangnya kebersihan yang layak di demografi ini. Angka kejadian di Indonesia diperkirakan 51 per 100.000 orang dewasa, 180 per 100.000 remaja, dan 148 per 100.000 anak-anak. Meskipun demam tifoid dapat ditemukan di belahan dunia lain, namun lebih sering terjadi di daerah tropis. Diperkirakan 11-21 juta kasus terjadi setiap tahun, dengan tingkat kematian sekitar 128.000-161.000. Wilayah Asia Tenggara, Asia Selatan, dan Afrika sub- Sahara dengan prevalensi penyakit tertinggi meliputi. Jumlah ini jauh lebih besar di daerah pedesaan, yang juga sering memiliki tingkat pendidikan dan pendapatan rumah tangga yang lebih rendah (Herardi et al, 2020).

###### c. Etiologi

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* maupun *Salmonella paratyphi* yang berasal dari *Genus Salmonella*. Bakteri ini merupakan bakteri gram negatif yang memiliki bentuk seperti batang, tidak

dapat membentuk spora, motil, berkapsul dan mempunyai *flagella* (bergerak dengan rambut getar). Bakteri ini dapat bertahan hidup sampai beberapa minggu di alam bebas seperti di dalam air, es, sampah dan debu (Rahmat, Akune and Sabir, 2019).

Bakteri ini juga dapat mati dengan pemanasan yang bersuhu 60°C selama 15 menit, pasteurisasi, pendidihan dan kloriniasi. *Genus Salmonella* terdiri dari dua species, yaitu *Salmonella enterica* dan *Salmonella bongori* atau yang biasa disebut juga *subspecies V*. *Salmonella enterica* dibagi menjadi enam jenis *subspecies* yang dibedakan berdasarkan komposisi karbohidrat, flagell, serta struktur *lipopolisakarida*. *Subspecies* dari *Salmonella enterica* antara lain *subspesies Enterica, Salamae, Arizonae, Diarizonae, Houtenae, dan subspecies Indica* (Rahmat, Akune and Sabir, 2019)).

#### d. Patogenesis

Perjalanan masuknya penyakit *Salmonella typhi* melalui beberapa proses, yang dimana kuman masuk melalui makanan dan minuman yang tercemar melalui jalur oral-fekal, yang kemudian tubuh akan melakukan mekanisme pertahanan melalui beberapa proses respon imun baik lokal maupun sistemik, spesifik dan non-spesifik serta humoral dan seluler (Kasim, 2020). Oleh karena itu, imunitas sangat dipentingkan dalam penegakan diagnosis *Salmonella typhi* karena digunakan untuk melihat kenaikan titer antibodinya. Imunitas seluler berperan sebagai penyembuhan penyakit pada infeksi primer maupun infeksi akut. Infeksi primer merupakan infeksi yang memiliki respon humoral melalui sel limfosit B yang akan berdiferensiasi menjadi sel plasma dan akan membentuk Immunoglobulin (Ig). Pada tahap infeksi akut awal, antibody akan membentuk antibodi O (IgM) yang akan muncul pada hari ke 3 – 4 hari setelah demam, kemudian akan disusul dengan antibodi pada infeksi kronik yaitu antibodi flagela H (IgG) (Kasim, 2020).

#### e. Faktor resiko

Berikut beberapa faktor resiko dari terjadinya demam tifoid, yaitu (Sihombing, 2022) :

- 1) Kebersihan pribadi yang buruk, terutama tidak sering mencuci tangan.
- 2) Kebersihan makanan dan minuman yang buruk, seperti makanan yang dicuci dengan air yang terkontaminasi, sayuran yang dibuahi dengan kotoran manusia, makanan yang terkontaminasi debu atau kotoran, atau makanan yang dihinggapi lalat.
- 3) Kebersihan lingkungan yang buruk.
- 4) Dijumpai carrier tifoid disekitar pasien yang tidak diobati secara sempurna.
- 5) Kondisi imunodefisiensi.
- 6) Sumber air bersih yang tidak memadai.
- 7) Toilet di rumah yang tidak memenuhi syarat.

f. Klasifikasi

Klasifikasi menurut WHO (2003) (dalam Sihombing, 2022), mengklasifikasikannya sebagai tiga subtipe yang dibedakan oleh manifestasi klinis yang berbeda:

- 1) Demam tifoid akut non-komplikasi.  
Demam terus-menerus, sakit kepala, malaise umum, dan kadar oksigen darah rendah adalah ciri khas demam tifoid akut.
- 2) Demam tifoid dengan komplikasi.  
Demam tifoid bisa mematikan jika tidak segera diobati. Namun, tergantung pada terapi dan kondisi pasien, masalah dapat mempengaruhi hingga 10% pasien.
- 3) Keadaan karier  
Percentase pasien yang berstatus karier tifoid berkisar antara 1-5%, tergantung usia. Pembawa tifoid kronis berkaitan dengan ekskresi feses *Salmonella typhi*.

## 2. Metode Tubex

Tubex TF merupakan suatu rapid test in vitro yang menggunakan metode Inhibition Magnetic Binding Immunoassay (IMBI) yang dapat mendeteksi IgM yang spesifik terhadap antigen O9 *Salmonella enterica* Serovar Typhi yang terdapat dalam serum penderita. Interpretasi hasil dari pemeriksaan ini bersifat semikuantitatif, dimana hasil tersebut dibandingkan dengan warna yang timbul

pada hasil reaksi pemeriksaan dengan wama standar yang memiliki skor yang terdapat pada kit Tubex TF (Ilham, Nugraha and Purwanta, 2017).

Menurut Marleni, dkk (2014), Tubex TF juga merupakan uji aglutinasi kompetitif semikuantitatif untuk mendeteksi adanya antibodi IgM terhadap antigen lipopolisakarida (LPS) O – 9 S.typhi. Oleh karena itu, IgM akan muncul 48 jam setelah terpapar, namun ada beberapa yang menyatakan bahwa IgM akan muncul pada hari ke 3 – 4 demam. Antigen LPS O-9 sangat spesifik terhadap salmonella serogrup D karena mengandung gula yaitu epitop – α – D – tyvelops sehingga reaksi silang dengan kuman Salmonella non – typhi yang terjadi sangat kecil.

Prinsip kerja uji Tubex TF yaitu mengukur kemampuan serum antibodi IgM tersebut dalam menghambat. Reaksi antara antigen berlabel partikel lateks magnetic (reagen warna coklat) dan monoklonal antibodi berlabel lateks warna (reagen warna biru) yang selanjutnya adanya ikatan inhibisi tersebut diseparasikan oleh suatu daya magnetik (Nazilah, A. A., & Suryanto, 2013)

#### a. Prinsip metode Tubex

Tubex TF merupakan suatu rapid test in vitro yang menggunakan metode Inhibition Magnetic Binding Immunoassay (IMBI) dimana metode tersebut mendeteksi adanya IgM yang spesifik terhadap antigen O9 *Salmonella enterica Serovar Typhi* yang terdapat dalam serum penderita. Pemeriksaan semikuantitatif ini memiliki interpretasi hasil dengan membandingkan warna yang timbul pada hasil reaksi pemeriksaan dengan wama standar yang memiliki skor pada kit Tubex (Ilham, Nugraha and Purwanta, 2017).

Tubex TF yang digunakan merupakan produksi dari pabrik IDL Biotech AB, Sweden. Spesimen yang digunakan pada alat ini yaitu sampel serum maupun plasma heparin, sampel serum yang tidak digunakan harus disimpan pada suhu 2-8°C atau frozen maupun suhu < -18°C. Kriteria penilaian Tubex TF yaitu apabila nilai 0-2 dikatakan negatif, nilai 3 masih belum dapat disimpulkan, nilai 4 masih positif lemah, sedangkan nilai 6-10 sudah dapat dikatakan bahwa penderita menderita demam tifoid. Sementara

nilai intermediate 1,3,5,7 dan 9 memang tidak terdapat pada skala warna tetapi bisa diekstrapolasi (Marleni, dkk, 2014)

Antigen O9 bersifat imunodominant yang dapat merangsang respon imun mitosis sel B tanpa bantuan dari sel T. Oleh karena itu, respon imun ini memiliki sifat terhadap antigen O9 secara cepat, sehingga antibodi O9 dapat dideteksi lebih dini, yaitu pada hari ke-5 untuk indikasi primer dan hari ke-2 untuk infeksi sekunder (Ilham, Nugraha and Purwanta, 2017). Komponen yang berperan pada metode IMBI ini adalah: (i) Partikel antigen O9 LPS *Salmonella enterica* serovar typhi yang berlabel lateks magnetik (reagen Cokelat), (ii) Partikel anti-O9 monoklonal antibodi yang berlabel partikel latek berwarna (reagen biru), (iii) Penyangga magnet (magnetic stand) yang berfungsi untuk mengendapkan perlekatan ikatan partikel antigen-antibodi (ISO, 2012).

b. Positif dan negative palsu

Pemeriksaan serologi dengan nilai  $\geq 6$  dianggap sebagai positif kuat, sehingga interpretasi hasil serologi yang positif harus berhati-hati pada kasus pasien demam tifoid yang tinggal di daerah endemis. Pemeriksaan Tubex dapat menyebabkan positif palsu pada pasien dengan infeksi *Salmonella Enteridis*, sedangkan hasil negatif palsu dapat terjadi apabila pemeriksaan dilakukan terlalu cepat. Perkembangan ilmu pengetahuan dalam pemeriksaan serologis demam tifoid masih terus berkembang, antara lain dari spesimen urin dan saliva (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

### **3. TUBEX® TF dan IgM *Salmonella typhi***

a. TUBEX® TF: Tes Serologi untuk Diagnosis Demam Tifoid

TUBEX® TF adalah tes serologi yang digunakan untuk mendeteksi antibodi IgM spesifik terhadap *Salmonella typhi* di dalam darah. Tes ini memiliki sensitivitas dan spesifitas tinggi dalam diagnosis demam tifoid (Rahman et al., 2023).

## IDL Tubex® test



Gambar 2.1. Skala Tubex (Murugesan Melathi, 2024)

b. Prinsip Kerja TUBEX® TF

TUBEX® TF bekerja berdasarkan prinsip aglutinasi magnetik. Dalam tes ini, partikel magnetik yang dilapisi antigen akan bereaksi dengan antibodi IgM spesifik dalam darah pasien. Ketika antibodi mengikat antigen, terjadi aglutinasi yang dapat dideteksi secara visual atau menggunakan perangkat tambahan untuk mengukur intensitas reaksi. Skala kepositifan TUBEX® TF dinilai berdasarkan intensitas warna yang dihasilkan, dengan rentang nilai tertentu menunjukkan derajat infeksi (Jones & Patel, 2022).

c. Peran IgM dalam Infeksi Akut

IgM adalah antibodi yang pertama kali diproduksi oleh sistem imun tubuh sebagai respons terhadap infeksi akut. Deteksi IgM terhadap *Salmonella typhi* merupakan indikator awal dari infeksi tifoid. Keberadaan IgM menunjukkan bahwa tubuh sedang melawan infeksi aktif. Oleh karena itu, deteksi antibodi ini melalui TUBEX® TF menjadi alat penting untuk diagnosis dini demam tifoid (Smith et al., 2021).

d. Keunggulan dan Keterbatasan TUBEX® TF

TUBEX® TF memiliki beberapa keunggulan, seperti waktu pelaksanaan yang cepat, tidak memerlukan peralatan laboratorium kompleks, serta sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Berdasarkan

penelitian terbaru, sensitivitas TUBEX® TF mencapai 94%, sementara spesifisitasnya sekitar 90% (Rahman et al., 2023).

Namun, terdapat beberapa keterbatasan. Hasil tes dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti kualitas sampel darah dan tahap infeksi. Selain itu, meskipun efektif, TUBEX® TF tidak dapat membedakan infeksi baru dari infeksi sebelumnya yang masih menghasilkan antibodi IgM (Jones & Patel, 2022).

e. Aplikasi Klinis dan Penggunaan di Indonesia

Di Indonesia, TUBEX® TF telah digunakan secara luas di fasilitas kesehatan untuk mendukung diagnosis demam tifoid. Penggunaan tes ini membantu mengurangi waktu diagnosis dan memungkinkan pengobatan lebih cepat. Dalam situasi epidemiologis, TUBEX® TF juga digunakan sebagai alat skrining untuk mengidentifikasi kelompok dengan risiko tinggi terkena tifoid. Penelitian oleh Rahman et al. (2023) menunjukkan bahwa penggunaan TUBEX® TF secara konsisten meningkatkan tingkat deteksi kasus pada tahap awal penyakit.

f. Pengembangan Masa Depan

Dalam pengembangan selanjutnya, diharapkan TUBEX® TF dapat dilengkapi dengan teknologi digital untuk meningkatkan akurasi interpretasi hasil. Penambahan komponen untuk mendeteksi antibodi lainnya, seperti IgG, juga diusulkan untuk memperluas cakupan diagnostik, terutama pada kasus-kasus dengan gejala atipikal atau infeksi berulang (Smith et al., 2021).

g. Studi Perbandingan dengan Metode Lain

TUBEX® TF telah dibandingkan dengan metode konvensional seperti kultur darah dan Widal test. Kultur darah tetap menjadi standar emas diagnosis demam tifoid karena mampu mendeteksi bakteri langsung, namun metode ini membutuhkan waktu hingga 5–7 hari. Widal test, meskipun cepat, memiliki kelemahan berupa hasil yang kurang spesifik karena potensi reaksi silang dengan infeksi lain (Jones & Patel, 2022). TUBEX® TF menawarkan keseimbangan antara kecepatan dan akurasi,

membuatnya lebih praktis untuk digunakan di daerah dengan sumber daya terbatas.

h. Implikasi Kesehatan Masyarakat

Implementasi luas TUBEX® TF dapat berdampak signifikan dalam pengendalian demam tifoid, terutama di negara-negara endemis seperti Indonesia. Dengan deteksi dini, pasien dapat segera menerima terapi antibiotik yang tepat, sehingga mengurangi risiko komplikasi serius. Selain itu, penggunaan TUBEX® TF dalam surveilans penyakit dapat membantu pihak berwenang memantau tren epidemiologi demam tifoid secara lebih efektif (Rahman et al., 2023).

i. Sistem Imun Pasien Penderita Tubex

Beratnya infeksi pada demam tifoid sangat ditentukan oleh hubungan antara host dengan mikroba. *Salmonella thypi* sebagai penyebab demam tifoid merupakan kuman batang bergerak gram negatif, dan bersifat fakultatif intraseluler. Tubuh mempunyai sistem imunitas, baik alamiah maupun adaptif, dalam mengatasi antigen asing yang masuk, termasuk *Salmonella thypi*. Peran fagosit dalam respon imunitas alamiah terhadap bakteri intraseluler kurang efektif, karena bakteri ini resisten terhadap enzim lisosom fagosit dan mempunyai kemampuan untuk menghindar dari proses killing fagosit, seperti mencegah fusi fagosom gan lisosom (Baratawidjaya, 2006 dalam Mahapriyasi, 2016).

Sistem imunitas yang lebih efektif dalam mengeleminasi *Salmonella typhi* adalah sistem imunitas adaptif seluler. Mekanisme sistem imunitas seluler terdiri terdiri dari (1) killing mikroba yang terfagositosis sebagai hasil dari aktivasi makrofag oleh sitokin-sitokin limfosit T yang rendah akan menyebabkan sitokin-sitokin yang dihasilkannya (terutama IFN-7) tidak cukup banyak untuk mengativasi makrofag terhadap *Salmonella typhi* akan menurun. Inilah yang menjadi alasan mengapa penderita demam tifoid disamping diberi terapi antibiotika perlu diberi suplemen tambahan yang menguntungkan bagi sistem imunitas (Baratawidjaya, 2006 dalam Mahapriyasi, 2016).

### 3. Leukosit

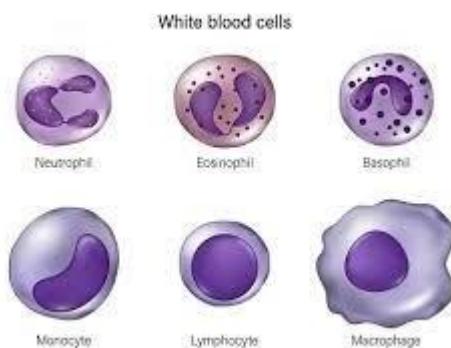
Sel darah putih memiliki peran sebagai sistem imunitas atau biasanya juga berperan sebagai pembunuh kuman dari penyakit yang terdapat dalam aliran darah manusia. Sel darah putih juga memiliki nama lain yang biasa disebut dengan leukosit, dengan jumlah berkisar 3200 - 10000 mm<sup>3</sup>. Morfologi berdasarkan bentuknya terdiri dari lima jenis tipe yaitu limfosit, monosit, neutrofil, eosinofil, dan basofil. Bentuk morfologi dari kelima jenis tersebut memiliki fungsi dan ciri yang berbeda – beda. Leukosit memiliki fungsi utama untuk pertahanan tubuh, dan berfungsi dalam perlindungan menjaga pertahanan tubuh untuk melawan infeksi serta membunuh sel yang mengalami mutasi (Giyartika and Keman, 2020).

Limfosit memiliki peran penting dalam respon imunitas tubuh untuk melawan infeksi virus dan infeksi bakteri. Jumlah limfosit berkisar 15 – 45% dalam keadaan normal. Limfosit memiliki umur berkisar antara 100-300 hari dan memiliki peningkatan jumlah limfosit (limfositosis) yang terjadi pada kasus infeksi akibat virus, penyakit bakteri, dan gangguan hormonal. Infeksi virus yang biasanya terjadi yaitu seperti mononucleosis infeksiosa, hepatitis, parotitis, campak, pneumonia virus, dan myeloma multiple.

Monosit merupakan sel darah yang terbesar dan memiliki fungsi sebagai lapis kedua pertahanan tubuh yang dapat memfagositosis dan termasuk dalam kelompok makrofag. Peningkatan jumlah monosit pada hitung jenis leukosit mengindikasikan terjadinya inflamasi. Neutrofil memiliki fungsi utama yaitu melawan infeksi bakteri dan gangguan radang

Neutrofil memiliki peranan penting dalam kerusakan yang disebabkan oleh penyakit non infeksi. Eosinofil akan aktif terutama pada tahap akhir dengan kemampuan untuk memfagosit, dan juga aktif pada reaksi alergi dan infeksi parasit. Eosinofil juga digunakan untuk mendiagnosa atau monitoring penyakit, jumlah eosinofil lebih dari 6% disebabkan oleh respon tubuh terhadap neoplasma, penyakit Addison, reaksi alergi, maupun infeksi parasit.

Basofil akan meningkat dikarenakan adanya hubungan antara leukemia granulostik dan basofilik myeloid metaplasia dan reaksi alergi yang akan disebut sebagai basofilia, sedangkan basopenia yaitu penurunan basofil berhubungan dengan infeksi akut, reaksi stress, terapi steroid jangka panjang (Giyartika and Keman, 2020).



Gambar 2.2. Jenis Leukosit

#### 4. Jumlah Leukosit pada Demam Tifoid

##### a. Definisi dan Epidemiologi Demam Tifoid

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* serovar Typhi. Penyakit ini umumnya menyebar melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi oleh bakteri. Menurut laporan WHO (2023), demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan masyarakat global, terutama di negara-negara berkembang dengan akses sanitasi dan air bersih yang terbatas. Estimasi terbaru menunjukkan sekitar 9–11 juta kasus terjadi setiap tahun secara global, dengan angka kematian mencapai 110.000 jiwa. Di Indonesia, demam tifoid merupakan salah satu penyakit endemik. Studi oleh Santoso et al. (2022) menunjukkan bahwa kejadian demam tifoid paling sering ditemukan pada anak-anak usia sekolah, dengan insidensi tinggi selama musim hujan. Faktor risiko utama termasuk rendahnya kebiasaan cuci tangan dan konsumsi makanan dari pedagang kaki lima.

##### b. Patogenesis Demam Tifoid

Patogenesis demam tifoid melibatkan invasi bakteri *Salmonella Typhi* ke sistem gastrointestinal melalui konsumsi makanan atau air yang terkontaminasi. Setelah melewati lambung, bakteri menembus mukosa

usus kecil dan memasuki sistem limfatis, di mana mereka direplikasi dalam makrofag. Proses ini menyebabkan penyebaran sistemik melalui sirkulasi darah. Fase bakteremia yang dihasilkan memicu berbagai respons imun, termasuk aktivasi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 (Kaur et al., 2021). Infeksi ini juga memengaruhi sistem retikuloendotelial, yang menyebabkan hepatosplenomegali dan, pada beberapa kasus, komplikasi serius seperti perforasi usus.

c. Jumlah Leukosit pada Demam Tifoid

Leukosit adalah salah satu parameter hematologi penting dalam diagnosis dan pemantauan penyakit infeksi. Pada demam tifoid, jumlah leukosit sering menunjukkan gambaran leukopenia, meskipun variasi dapat terjadi tergantung pada tahap penyakit dan respon imun individu.

d. Leukopenia dan Infeksi Bakteri

Leukopenia pada demam tifoid terjadi karena invasi *Salmonella Typhi* ke sistem retikuloendotelial, yang menghambat produksi sel darah putih. Menurut penelitian oleh Gupta et al. (2022), leukopenia ditemukan pada sekitar 60% pasien demam tifoid, dengan nilai leukosit yang sering berada di bawah 4.000/ $\mu$ L. Hal ini menjadi indikator penting dalam diagnosis klinis, terutama pada kasus demam yang tidak spesifik.

e. Signifikansi Klinis Jumlah Leukosit

Penurunan jumlah leukosit dapat membantu membedakan demam tifoid dari infeksi lain, terutama infeksi virus atau bakteri non-tifoid. Sebagai contoh, infeksi virus sering menyebabkan limfositosis, sementara demam tifoid lebih sering disertai neutropenia ringan. Studi oleh Kim et al. (2023) menunjukkan bahwa kombinasi leukopenia dengan demam yang berkepanjangan memiliki nilai prediktif tinggi untuk demam tifoid, terutama di daerah endemik.

f. Pemeriksaan Diagnostik Demam Tifoid

Diagnosis demam tifoid melibatkan kombinasi pemeriksaan klinis dan laboratorium. Gejala klinis khas meliputi demam berkelanjutan, nyeri perut, dan hepatosplenomegali. Namun, gejala ini sering tidak spesifik sehingga memerlukan konfirmasi laboratorium.

g. Pemeriksaan Hematologi

Selain leukopenia, perubahan hematologi lain yang sering ditemukan pada pasien demam tifoid meliputi anemia ringan dan trombositopenia. Studi oleh Aulia et al. (2021) melaporkan bahwa sekitar 45% pasien menunjukkan penurunan kadar hemoglobin, sedangkan 30% mengalami trombositopenia moderat.

h. Pemeriksaan Serologi

Tes serologi seperti Widal dan Typhidot masih banyak digunakan, meskipun memiliki keterbatasan dalam hal sensitivitas dan spesifikasi. Studi terbaru oleh Singh et al. (2023) menunjukkan bahwa kombinasi tes serologi dengan pemeriksaan molekuler seperti PCR dapat meningkatkan akurasi diagnosis.

i. Penatalaksanaan Demam Tifoid

Penatalaksanaan demam tifoid melibatkan penggunaan antibiotik yang efektif melawan *Salmonella Typhi*. Antibiotik lini pertama seperti kloramfenikol telah digantikan oleh generasi terbaru, termasuk azitromisin dan ceftriaxone, karena meningkatnya resistensi bakteri terhadap obat-obatan lama (Parry et al., 2023).

Pencegahan demam tifoid juga menjadi fokus utama dalam pengendalian penyakit ini. Vaksinasi terhadap *Salmonella Typhi* telah menunjukkan efektivitas tinggi, terutama pada populasi anak-anak. Selain itu, peningkatan akses terhadap air bersih dan pendidikan kesehatan masyarakat memainkan peran penting dalam menurunkan insidensi penyakit.

## 5. **Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR)**

a. Pengertian *Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR)*

Beberapa studi menunjukkan bahwa NLR dapat menjadi prediktor yang sensitif untuk kondisi inflamasi akut maupun kronis. Peningkatan NLR sering terkait dengan respons inflamasi tubuh terhadap infeksi, kanker, dan berbagai penyakit autoimun (Kilic & Aytekin, 2022). Oleh karena itu, NLR telah menjadi biomarker yang diandalkan dalam praktik klinis untuk

menilai dan memonitor perkembangan penyakit serta respons pengobatan (Sahu & Sharma, 2021).



Gambar 2.3. Neutrophil



Gambar 2.4. Limposit

b. NLR pada Penyakit Infeksi

Pada penyakit infeksi, khususnya infeksi bakteri, perubahan jumlah neutrofil dan limfosit menjadi indikator penting dalam menilai keparahan infeksi tersebut. Dalam kondisi infeksi, neutrofil berperan sebagai garis pertahanan pertama tubuh, berfungsi untuk melawan dan menghancurkan patogen melalui fagositosis dan pelepasan sitokin pro-inflamasi. Sementara itu, limfosit, yang terdiri dari sel T dan sel B, terlibat dalam pengaturan respons imun jangka panjang dan pembentukan antibodi. Dalam keadaan infeksi bakteri akut, seperti demam tifoid, jumlah neutrofil meningkat, sementara jumlah limfosit cenderung menurun, yang dapat menunjukkan adanya penekanan terhadap sistem imun adaptif (Baker & Boehm, 2020).

c. Perhitungan Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)

NLR merupakan rasio antara jumlah neutrofil dan jumlah limfosit, yang dihitung dengan membagi jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit berdasarkan hasil pemeriksaan darah lengkap (Complete Blood Count/CBC). Rumus perhitungan NLR:

$$\text{NLR} = \frac{\text{Jumlah Neutrofil}}{\text{Jumlah Limfosit}}$$

## Jumlah Limfosit

Sebagai contoh, apabila dari hasil pemeriksaan darah diperoleh nilai:

Neutrofil = 70%

Limfosit = 20%

Maka:

$$\text{NLR} = 70 / 20 = 3,5$$

Nilai NLR yang meningkat menandakan adanya respons inflamasi sistemik, yang pada infeksi bakteri seperti demam tifoid menjadi indikator penting dalam menilai keparahan. Peningkatan neutrofil sebagai bentuk respon imun bawaan dan penurunan limfosit akibat supresi imun adaptif menunjukkan adanya ketidakseimbangan sistem imun (Baker & Boehm, 2020; Kilic & Aytekin, 2022). Oleh karena itu, perhitungan NLR dapat digunakan sebagai parameter tambahan dalam menilai prognosis dan risiko komplikasi pada pasien demam tifoid (Sahu & Sharma, 2021).

Pada demam tifoid, peningkatan NLR sering terlihat sebagai akibat dari respons tubuh terhadap infeksi *Salmonella enterica*. Studi menunjukkan bahwa peningkatan neutrofil pada pasien dengan demam tifoid berhubungan dengan proses peradangan sistemik, sementara penurunan limfosit mencerminkan adanya supresi imun akibat infeksi yang bersifat sistemik (Kilic & Aytekin, 2022). Hal ini sejalan dengan temuan dalam penelitian oleh Sahu & Sharma (2021), yang menunjukkan bahwa NLR yang tinggi pada pasien demam tifoid berhubungan dengan keparahan infeksi dan meningkatkan kemungkinan komplikasi serius, seperti perforasi usus dan septicemia.

Setelah pemberian pengobatan yang tepat pada pasien demam tifoid, biasanya terjadi penurunan jumlah leukosit dan perbaikan profil darah secara bertahap. Secara klinis, jumlah leukosit dan rasio neutrofil-limfosit (NLR) akan mulai kembali mendekati normal sekitar hari ke-7 hingga hari ke-10 setelah pengobatan dimulai, seiring dengan penurunan gejala demam dan perbaikan kondisi umum pasien (Khatun et al., 2020).

Normalisasi leukosit menunjukkan adanya respon positif terhadap terapi antibiotik dan penurunan proses inflamasi akibat infeksi *Salmonella enterica*.

#### d. Korelasi NLR dengan Keparahan Penyakit

NLR telah banyak digunakan sebagai indikator prognostik untuk menilai keparahan penyakit, termasuk penyakit infeksi. Studi yang dilakukan oleh Kilic & Aytekin (2022) menunjukkan bahwa NLR yang lebih tinggi berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit yang lebih besar pada pasien dengan infeksi bakteri. Peningkatan NLR mencerminkan adanya peradangan yang lebih intensif dalam tubuh, yang berisiko menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut jika tidak ditangani dengan tepat.

Penelitian juga menunjukkan bahwa NLR yang lebih tinggi berfungsi sebagai prediktor yang baik untuk komplikasi berat pada penyakit infeksi seperti demam tifoid, dengan peningkatan NLR yang mengindikasikan beban infeksi yang lebih tinggi dan respons inflamasi yang lebih kuat (Baker & Boehm, 2020). Oleh karena itu, NLR bukan hanya digunakan untuk menilai kondisi infeksi akut, tetapi juga untuk memprediksi potensi risiko komplikasi dan membantu dokter dalam menentukan pengobatan yang lebih tepat (Sahu & Sharma, 2021).

Selain itu, penelitian oleh Sahu & Sharma (2021) juga menyarankan bahwa NLR yang lebih tinggi dapat digunakan untuk memantau respons terhadap terapi, dengan penurunan NLR menunjukkan penurunan peradangan dan perbaikan kondisi pasien.

### 6. Hubungan TUBEX® TF dengan Jumlah Leukosit dan NLR

TUBEX® TF adalah salah satu tes diagnostik yang digunakan untuk mendeteksi infeksi tifoid dengan mengidentifikasi antibodi IgM spesifik terhadap *Salmonella enterica* serovar Typhi. Tes ini memberikan gambaran mengenai tingkat infeksi melalui skala kepositifan, yang dapat digunakan untuk mengestimasi tingkat keparahan infeksi. Dalam kaitannya dengan perubahan hematologi, TUBEX® TF dapat memberikan informasi penting

tentang jumlah leukosit dan Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR), yang keduanya merupakan indikator utama dalam menilai respons imun tubuh terhadap infeksi tifoid (Sahu & Sharma, 2021).

a. Hubungan Skala TUBEX® TF dengan Leukosit

Leukosit, atau sel darah putih, berfungsi sebagai komponen utama dalam sistem kekebalan tubuh yang melawan infeksi. Pada infeksi tifoid, jumlah leukosit sering kali meningkat sebagai bagian dari respons inflamasi tubuh terhadap infeksi bakteri *Salmonella typhi*. Penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara hasil tes TUBEX® TF dan jumlah leukosit dalam darah. Semakin tinggi skala TUBEX® TF, semakin tinggi pula jumlah leukosit yang ditemukan dalam darah pasien. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan antibodi IgM, yang terdeteksi oleh TUBEX® TF, berhubungan langsung dengan aktivasi sistem imun dan peningkatan jumlah leukosit sebagai respons terhadap infeksi (Kilic & Aytekin, 2022).

Dalam sebuah studi oleh Sahu & Sharma (2021), ditemukan bahwa pasien dengan hasil TUBEX® TF positif menunjukkan peningkatan jumlah leukosit yang signifikan dibandingkan dengan pasien yang hasil tesnya negatif. Penelitian ini menunjukkan bahwa TUBEX® TF tidak hanya sebagai alat deteksi, tetapi juga berfungsi sebagai indikator keparahan infeksi, karena meningkatnya jumlah leukosit mencerminkan adanya inflamasi yang lebih besar dalam tubuh.

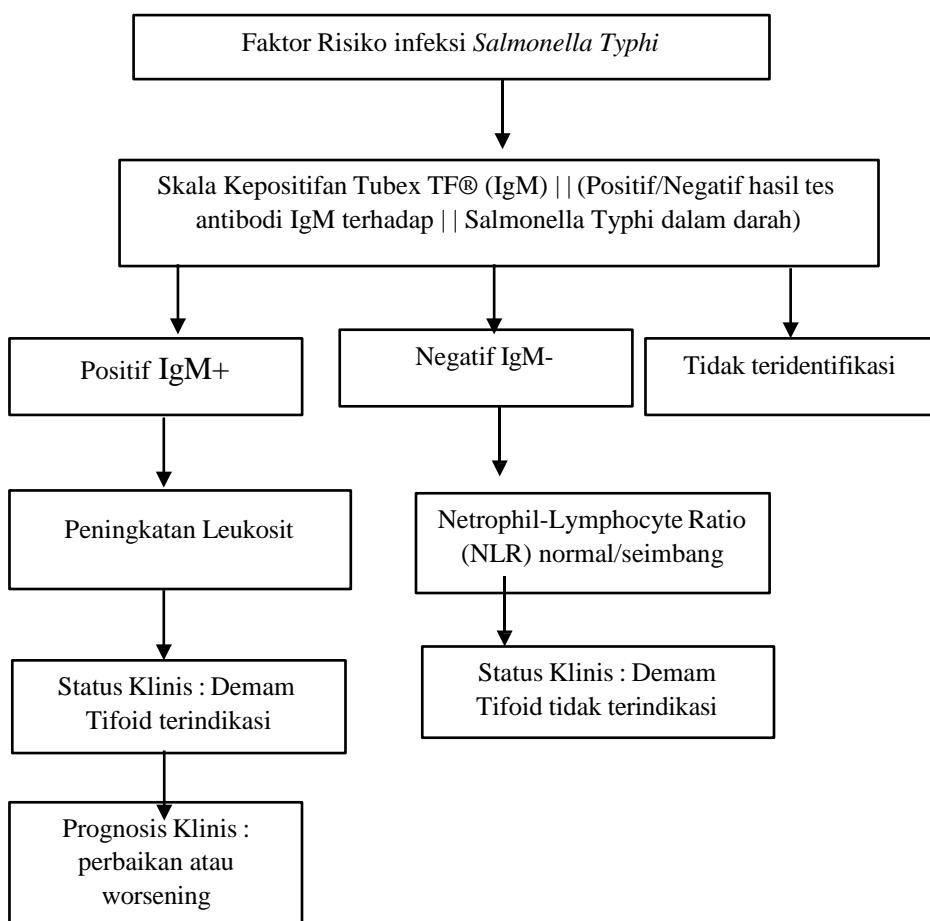
b. Hubungan Skala TUBEX® TF dengan NLR

NLR, atau Rasio Neutrofil-Limfosit, digunakan untuk menilai tingkat inflamasi sistemik tubuh. Peningkatan NLR menunjukkan adanya reaksi inflamasi yang lebih kuat, yang sering kali terkait dengan infeksi atau kondisi peradangan lainnya. TUBEX® TF, yang mengukur tingkat antibodi IgM terhadap *Salmonella typhi*, memberikan informasi tentang tingkat infeksi tifoid yang sedang berlangsung dalam tubuh. Korelasi antara skala TUBEX® TF dan NLR menunjukkan adanya peningkatan

inflamasi seiring dengan tingginya skala TUBEX® TF, yang mengindikasikan bahwa tubuh sedang melawan infeksi tifoid dengan respons imun yang intens.

Penelitian oleh Kilic & Aytekin (2022) menunjukkan bahwa skala TUBEX® TF yang lebih tinggi berkorelasi dengan peningkatan NLR. Peningkatan NLR ini mencerminkan peradangan sistemik yang terjadi sebagai respons terhadap infeksi bakteri *Salmonella typhi*. Dengan kata lain, semakin tinggi hasil TUBEX® TF, semakin besar pula kemungkinan bahwa pasien mengalami peradangan sistemik yang ditunjukkan oleh peningkatan NLR. Hal ini menunjukkan bahwa TUBEX® TF dapat digunakan tidak hanya untuk mendeteksi infeksi tifoid, tetapi juga untuk menilai tingkat keparahan inflamasi yang terjadi pada pasien.

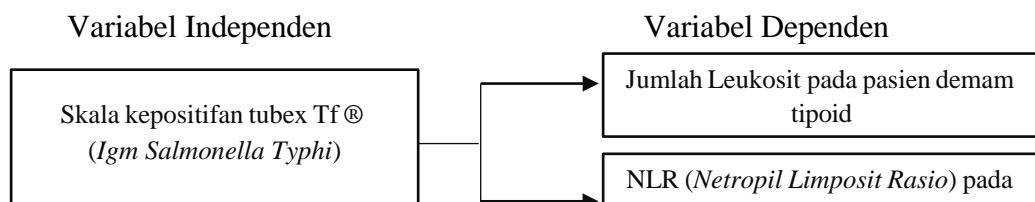
## B. Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

Sumber modifikasi : (Kilic & Aytekin, 2022) dan (Sahu & Sharma, 2021).

### C. Kerangka Konsep



**Gambar 2.6 Kerangka Konsep**

### D. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

H0 :

Tidak ada hubungan antara skala kepositifan tubex Tf® (*Igm Salmonella Typhi*) dengan jumlah leukosit dan NLR

H1:

Ada hubungan antara skala kepositifan tubex Tf® (*Igm Salmonella Typhi*) dengan Jumlah Leukosit dan NLR