

HUBUNGAN KADAR C-Reactive Protein DENGAN Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) PADA PENDERITA DEMAM TIFOID

Herlinda Djohan^{1*}. Ari Nuswantoro¹. Harno¹

¹Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

email: herlinda.dj@gmail.com

No Telepon : 082254150308

Abstract

Typhoid fever is an acute systemic disease of the gastrointestinal tract caused by the bacterium Salmonella thymi. The diagnosis can be known from the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a simple parameter to easily assess the inflammatory state of the subject. C-reactive protein (CRP) will increase sharply during inflammation and during systemic inflammation. This study aimed to determine the correlation of C-reactive protein with neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in typhoid fever patients. The sample used in this study included hospitalized or outpatient typhoid fever patients and patient registration at Bhayangkara Anton Soedjarwo Pontianak Hospital in May 2023, with a total of 41 patients. On the NLR examination, there were 24 respondents (58.53%) who had NLR <3, 10 respondents (24.39%) who had NLR 3-5, Respondents who have NLR 3-5 are 10 people (24.39%) and 7 respondents (17.07%) who had NLR >5. In the CRP examination, there were 18 respondents (43.90%) who had CRP <10 mg/dl. Respondents who had CRP 10-20 mg/dl were 4 people (9,76%). Respondents who had CRP 20-50 mg/dl were 12 people (29,27%) with average 28,24 Respondents who had CRP > 50 mg/dl were 7 people (17,07%).

Keywords: Typhoid, NLR, C-Reactive Protein

Abstrak

Demam tifoid merupakan penyakit sistemik akut pada saluran cerna yang disebabkan oleh bakteri Salmonella typhi. Diagnosis dapat ditentukan dari rasio neutrofil leukosit (NLR) untuk memudahkan menilai status inflamasi subjek. Protein C-reaktif (CRP) akan meningkat tajam pada saat inflamasi maupun pada saat inflamasi sistemik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar protein C-reaktif dengan rasio neutrofil leukosit (NLR) pada manusia penderita demam tifoid. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien demam tifoid yang terdaftar sebagai pasien pada bulan Mei 2023 di RS Bhayangkara Anton Soedjarwo Pontianak yang berjumlah 41 pasien. Pada pemeriksaan NLR responden yang memiliki NLR <3 adalah 24 orang (58,53%), NLR 3-5 adalah 10 orang (24,39%), NLR >5 adalah 7 orang (17,07%). Pada pemeriksaan CRP responden yang memiliki CRP <10 mg/dl adalah 18 orang (43,90%), CRP 10-20 mg/dl sebanyak 4 orang (9,76%), CRP 20-50 mg/dl sebanyak 12 orang (29,27%), CRP > 50 mg/dl adalah 7 orang (17,07%).

Kata Kunci: Tifoid; NLR; C-Reactive Protein

PENDAHULUAN

Demam tifoid merupakan penyakit sistemik akut pada saluran cerna dan terus menjadi masalah kesehatan global bagi masyarakat global. Angka kejadian tifus di seluruh dunia diperkirakan antara 11 dan 20 juta kasus, dan sekitar 128.000 hingga 161.000 orang meninggal karena penyakit ini setiap tahunnya (WHO,2018). Demam tifoid merupakan penyakit menular yang menyerang semua usia, baik pria maupun wanita. Penyakit ini tersebar luas di daerah tropis dan subtropis, dimana kualitas air tidak memadai dan standar sanitasi buruk. Di Indonesia, penyakit ini bersifat endemik (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2006).

Angka kejadian penyakit tipus di Indonesia diperkirakan mencapai 350 hingga 810 per 100.000 penduduk, dan angka kejadiannya cenderung meningkat setiap tahunnya sekitar 500 hingga 100.000 orang dengan angka kematian sekitar 0,6 hingga 5%. . Angka kejadian penyakit tipus tiap daerah berbeda- beda, misalnya di Kota Semarang pada tahun 2014 sebanyak 9.721 kasus dan pada tahun 2015 sebanyak 9.748 kasus. (Dinkes 2014; Dinkes 2015). Berdasarkan data tersebut, terlihat bahwa angka kejadian demam tifoid masih tinggi sehingga memerlukan diagnosis yang akurat dengan memeriksa manifestasi klinis pasien yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium. Manifestasi klinis penyakit tifus sangat bervariasi dan tidak unik pada setiap individu. Gejalanya meliputi demam tinggi, diare, sakit kepala, menggigil, bradikardia relatif, hepatosplenomegali, atau kehilangan kesadaran ringan.

Di Indonesia jumlah kasus penyakit tipus berkisar antara 350 hingga 810 per 100.000 penduduk, angka kejadian penyakit ini di Indonesia sebesar 1,6% dan menempati urutan ke 5 penyakit menular yang terjadi pada semua umur di Indonesia yaitu sebesar 6,0% dan menempati urutan ke 5 dalam hal penyakit tipus. Penyebab angka kematian semua umur di Indonesia setara dengan 1,6% (Khairunnisa et al., 2020).

Penyakit demam tifoid di Kalimantan Barat masih merupakan asalah kesehatan. Berdasarkan Laporan seksi Pencegahan & Pengendalian Penyakit Menular Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Barat pada tahun 2022, tercatat jumlah semua kasus suspek deman tifoid sebanyak 3.388 kasus. Di Kota

Pontianak jumlah penderita demam tifoid setiap tahunnya terus meningkat. Pada tahun 2021 tercatat sebanyak 368 kasus, tahun 2022 sebanyak 932 kasus kemudian pada tahun 2023 tercatat dari minggu pertama hingga minggu ke-36 terdapat sebanyak 916 kasus. Berdasarkan laporan tahunan RS Bhayangkara Anton Soedjarwo Pontianak tahun 2018 sebanyak 848 pasien, tahun 2019 sebanyak 731 pasien, 2020 sebanyak 252 pasien kemudian mengalami peningkatan pada tahun 2021 tercatat jumlah kasus demam tifoid dan paratifoid yaitu pada pasien rawat inap sebanyak 57 pasien dan rawat jalan sebanyak 444 pasien. Kasus meningkat kembali di tahun 2022 yaitu pada pasien rawat inap sebanyak 411 pasien dan rawat jalan sebanyak 1050 pasien. Pada tahun 2023 dari Januari hingga Februari tercatat kasus demam tifoid yaitu pada pasien rawat inap sebanyak 66 pasien dan rawat jalan sebanyak 78 pasien.

Prosedur diagnostik penyakit tipus dan paratifoid biasanya meliputi pemeriksaan tanda dan gejala klinis, penanda serum, kultur bakteri, dan penelusuran DNA *S. typhi* dan *S. paratyphi*. Kultur darah, sumsum tulang, dan tinja memberikan diagnosis yang dapat diandalkan, namun prosedur ini mahal dan sensitivitasnya menurun bila pasien diobati dengan antibiotik (Hayat, 2011). Diagnosis serologis yang paling umum digunakan di negara-negara berkembang selama hampir satu abad adalah tes Widal. Meskipun kita tahu bahwa tes ini kurang spesifik, namun tes Widal masih umum dilakukan karena tes ini cukup praktis dan murah (Lalremruata ., 2014). Uji Widal merupakan uji aglutinasi yang menggunakan suspensi bakteri *S. typhi* dan *S. paratyphi* sebagai antigen untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap bakteri *Salmonella* dalam serum pasien. Pemeriksaan ekstensif sering dilakukan di layanan kesehatan primer, dimana sumber daya masih terbatas (Ohanu ., 2019).

Selain pemeriksaan Widal, pemeriksaan laboratorium yang dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit demam tifoid dengan pemeriksaan penunjang yang bisa diperoleh yaitu pemeriksaan jumlah sel Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) dan C-Reactive Protein. Manifestasi hematologi dapat membantu memantau respons terhadap pengobatan dan perkembangan tifus (Qamar and Aijaz, 2013). Perubahan hematologi yang umum termasuk anemia, leukopenia, eosinofilia, trombositopenia, dan koagulasi intravaskular diseminata subklinis. Demam tifoid mempengaruhi semua sistem termasuk sumsum tulang, menyebabkan penurunan

PCV dan neutrofil namun meningkatkan limfosit. (Ndako ., 2020). Neutropenia pada demam tifoid berhubungan dengan peningkatan amplitudo dan granulositosis. Limfositosis relatif diikuti oleh neutropenia selama fase pemulihan, namun neutropenia dianggap sebagai ciri demam tifoid yang rumit. Parameter hematologi dapat digunakan untuk mendiagnosis tipus secara efektif dan dapat memberikan diagnosis yang andal dan dini, sehingga membantu pengobatan penyakit secara dini dan cepat. (Qamar and Aijaz, 2013). Pengobatan yang diperlukan tergantung dari faktor penyebab frekuensi infeksi ini.

Penderita tifus seringkali mengalami penurunan jumlah sel darah putih karena bakteri *Salmonella typhi* melepaskan pirogen endotoksin eksogen dalam bentuk lipopolisakarida, yang merangsang makrofag untuk mengaktifkan neutrofil (bagian dari sel darah putih), sehingga menyebabkan terbentuknya sel darah putih. darah masuk ke dalam tubuh. jaringan. akan menyebabkan leukopenia bersirkulasi. (Sudoyo ., 2010). Ifeanyi O E (2014) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa Nilai mean (median) jumlah limfosit pada penderita demam tifoid sebesar 61% yang berarti terjadi peningkatan jumlah limfosit (limfositosis) pada 42 penderita demam tifoid. Kegagalan sumsum tulang sering dikaitkan dengan demam tifoid yang menyebabkan peningkatan jumlah limfosit atau limfositosis (Bill, 2009). Beberapa faktor lain yang menyebabkan penurunan jumlah limfosit adalah adanya infeksi lain yang dapat mengganggu fungsi sumsum tulang, kondisi kekebalan tubuh pasien, dan invasi bakteri *Salmonella typhi* (Handojo, 2004).

Diagnosis dapat ditentukan dari rasio jumlah neutrofil/limfosit, karena rasio neutrofil/limfosit (NLR) dapat digunakan sebagai parameter sederhana untuk memudahkan penilaian, menilai status inflamasi subjek. Kegunaannya telah terbukti sebagai stratifikasi kematian pada kejadian kardiovaskular utama, sebagai faktor prognostik penting pada jenis kanker tertentu, atau sebagai prediktor dan penanda peradangan atau infeksi (seperti radang usus buntu pada anak-anak) dan komplikasi setelah operasi (Forget ., 2017).

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang masuk ke dalam tubuh dan menyebabkan peradangan. Peradangan adalah mekanisme yang digunakan tubuh untuk mempertahankan diri terhadap benda asing, seperti

invasi mikroba, trauma, bahan kimia, faktor fisik, dan alergi. Pelepasan berbagai sitokin inflamasi disebabkan oleh invasi bakteri, yang kemudian merangsang hepatosit untuk mensintesis protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP). CRP akan meningkat tajam pada saat inflamasi dan pada saat inflamasi sistemik (Ameista Tahumuri, M. C. P. Wongkar, 2017). Kinetika metabolisme CRP bergantung pada derajat inflamasi dan derajat penyembuhan luka yang terjadi. Oleh karena itu CRP sangat efektif dalam menilai aktivitas penyakit dalam situasi akut. Tes ini relatif murah dan dapat memperoleh hasil dengan cepat serta tidak memerlukan darah dalam jumlah besar (Utami .,2019).

Pada penelitian yang di lakukan oleh (Nuraeni, Fadillah and Saputra, 2022) hasil pemeriksaan CRP pada pasien demam tifoid yaitu dari 40 sampel berdasarkan usia diperoleh hasil tinggi sebanyak 30 sampel (75%) pada usia 21-30 tahun dan hasil tinggi sebanyak 7 sampel (17,5%) pada usia 10-20 tahun.

Berangkat dari gambaran umum diatas, , maka dilakukan penelitian mengenai “Hubungan Kadar C-Reactive Protein Dengan Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) Pada Penderita Demam Tifoid”.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilakukan secara deskriptif analisis dengan pendekatan *cross-sectional* dengan teknik pengambilan sampel populasi. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis demam tifoid di Rumah Sakit Bhayangkara Anton Soedjarwo Pontianak. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien demam tifoid yang terdaftar sebagai pasien pada Mei 2023 sebanyak 41 pasien dengan melakukan tes pemeriksaan widal dan dinyatakan positif terinfeksi Salmonella. Teknik pengumpulan data pada penelitian ini adalah *flow cytometry* untuk mengukur rasio neutrofil/limfosit (NLR) dan *immunofluorescence assay* untuk mengukur kadar *C-reaktif protein*. Penelitian ini telah mendapat kode etik dengan nomor 147/KEPK-PK.PKP/VI/2023 dari Poltekkes Kemenkes Pontianak.

HASIL

Penelitian dilakukan dari tanggal 1-30 Mei 2023 di RS Bhayangkara Anton Soedjarwo Pontianak. Penelitian ini dilakukan terhadap 41 pasien yang terdiagnosa demam tifoid di untuk diambil darahnya kemudian diperiksa Kadar C-Reactive Protein dan Neutrophil lymphocyte ratio (NLR).

Nilai NLR	Derajat Klinis
<3	Ringan
3 – 5	Sedang
>5,5	Berat

Setelah mendapatkan persetujuan dari pasien melalui informed consent. Hasil dari penelitian kemudian dilakukan analisa univariat dan bivariat.

1. Analisa Univariat

Data yang didapatkan dari hasil penelitian dianalisa secara univariat berupa distribusi frekuensi dari Kadar C-Reactive Protein dengan Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) pasien yang terdiagnosa demam tifoid di RS Bhayangkara Anton Soedjarwo Pontianak dan dilakukan uji normalitas data.

Distribusi Frekuensi NRL

NLR	N	%	Min	Max	Mean
<3	24	58,53%	1,17	2,70	1,97
3-5	10	24,39%	3,20	4,81	4,15
>5	7	17,07%	5,57	12,90	8,79

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa distribusi frekuensi responden yang memiliki NLR <3 adalah 24 orang (58,53%) dengan, nilai minimum 1,17 dan maksimum 3,20. Responden yang memiliki NLR 3 - 5 adalah 10 orang (24,39%) dengan nilai minimum 3,20 dan maksimum 4,81. Responden yang memiliki NLR >5 adalah 7 orang (17,07%) dengan nilai minimum 5,57 dan maksimum 12,9.

Distribusi Frekuensi CRP

CRP	N	%	Min	Max	Mean
<10 mg/dl	18	43,90 %	5,02	7,56	5,76
10 - 20 mg/dl	4	9,76 %	10,60	15,10	13,32
20 - 50 mg/dl	12	29,27 %	20,3	38,2	28,24
>50 mg/dl	7	17,07 %	67,40	161,8	98,84

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa distribusi frekuensi responden yang memiliki CRP <10 mg/dl adalah 18 orang (43,90%) dengan nilai minimum 5,02 dan maksimum 7,56. Responden yang memiliki CRP 10-

20 mg/dl adalah 4 orang (9,76%) dengan nilai minimum 10,60 dan maksimum 15,10. Responden yang memiliki CRP 20-50 mg/dl adalah 12 orang (29,27%) dengan nilai minimum 20,30 dan maksimum 38,20. Responden yang memiliki CRP > 50 mg/dl adalah 7 orang (17,07%) dengan nilai minimum 67,40 dan maksimum 161,80.

Hasil Uji Normalitas Data

	Statistic	Df	Shapiro-Wilk	
				Sig.
CRP	0,642	41		0,000
NLR	0,359	41		0,000

Berdasarkan tabel 5.4 diketahui bahwa distribusi data hasil uji normalitas CRP $p\text{ value} = 0,000 < \alpha 0,05$. Hasil uji normalitas NLR $p\text{ value} = 0,000 < \alpha 0,05$. Berdasarkan hasil tersebut dinyatakan berdistribusi tidak normal.

2. Analisa Bivariat

Analisis bivariat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu uji Korelasi Kendall's Tau-b.

Hasil Analisis Bivariat uji korelasi Kendalls tau-b

		Correlations		
		CRP		NLR
Kendall's tau-b	CRP	Correlation Coefficient	1,000	0,301**
		Sig. (2-tailed)	.	0,000
		N	41	41
NLR	NLR	Correlation Coefficient	0,301**	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,000	.
		N	41	41

Berdasarkan hasil uji korelasi Kendall's Tau b pada Tabel 5.5 diatas, diketahui nilai signifikansi CRP dan NLR yaitu sebesar $0,000 < \alpha 0,05$. Terdapat hubungan antara variabel Kadar C-Reactive Protein dengan Neutrophil lymphocyte ratio (NLR). Nilai koefisien korelasinya yaitu sebesar 0,301 yang menandakan bahwa kekuatan hubungan Kadar C-Reactive Protein dengan Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) adalah cukup.

DISKUSI

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat bahwa pasien yang memiliki CRP < 10 mg/dl adalah 18 orang (43,90%), pasien yang memiliki CRP 10-20 mg/dl adalah 4 orang (9,76%), pasien yang memiliki CRP 20-50 mg/dl adalah 12 orang (29,27%) dan pasien yang memiliki CRP > 50 mg/dl adalah 7

orang (17,07%). Kemudian pasien yang memiliki NLR < 3 adalah 24 orang (58,53%), pasien yang memiliki NLR 3 - 5 adalah 10 orang (24,39%), pasien yang memiliki NLR > 5 adalah 7 orang (17,07%). Pada pemeriksaan kadar CRP dari 41 sampel yang diperiksa, semua sampel menunjukkan hasil positif dengan kadar yang berbeda-beda.

Sistem imun non spesifik yang berperan terhadap *Salmonella thypi* adalah fagosit, yang salah satunya yaitu neutrofil dan penurunan jumlah limfosit menunjukkan infeksi yang sedang terjadi adalah dalam fase akut. Sebaliknya, peningkatan jumlah limfosit menunjukkan infeksi yang terjadi berada pada fase kronis. Penelitian ini bersifat cross sectional sehingga tidak memungkinkan peneliti untuk mengetahui kapan tepatnya pasien terpapar oleh bakteri *Salmonella thypi*.

Tubuh merespon masuknya bakteri *Salmonella thypi* dengan mengeluarkan fagosit yaitu monosit dan neutrofil sebagai respon awal. Pelepasan berbagai sitokin pro-inflamasi terjadi karena invasi bakteri yang selanjutnya menginduksi sel hati untuk mensintesis protein fase akut seperti *C-Reactive Protein* (CRP). CRP akan meningkat tajam beberapa saat terjadinya inflamasi dan selama proses inflamasi sistemik berlangsung.

Berdasarkan hasil penelitian pasien demam tifoid menggunakan metode widal yaitu pasien pada pasien infeksi *Salmonella thypi* dengan titer widal 1/80 NLR < 3 dan CRP < 10 mg/dl sebanyak 4 orang, NLR < 3 dan CRP 10-20 mg/dl sebanyak 4 orang, NLR 3-5 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 1 orang. Titer widal 1/160 NLR < 3 dan CRP < 10 mg/dl sebanyak 9 orang, NLR < 3 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 2 orang, NLR 3-5 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 3 orang, NLR > 5 dan CRP > 50 mg/dl sebanyak 2 orang. Titer widal 1/320 NLR < 3 dan CRP < 10 mg/dl sebanyak 5 orang, NLR < 3 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 1 orang, NLR < 3 dan CRP > 50 mg/dl sebanyak 1 orang, NLR 3-5 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 3 orang, NLR > 5 dan CRP > 50 mg/dl sebanyak 2 orang. Sedangkan pada infeksi *Salmonella parathypi* dengan titer widal 1/80 NLR < 3 dan CRP < 10 mg/dl sebanyak 6 orang, NLR < 3 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 1 orang, NLR < 3 dan CRP > 50 mg/dl sebanyak 1 orang, NLR 3-5 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 1 orang, NLR > 5 dan CRP > 50 mg/dl sebanyak 2 orang. Titer widal 1/160 NLR < 3 dan CRP < 10 mg/dl sebanyak 9 orang, NLR < 3 dan CRP 10-20

mg/dl sebanyak 3 orang, NLR < 3 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 3 orang, NLR 3-5 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 2 orang, NLR >5 dan CRP 20-30 mg/dl sebanyak 1 orang, NLR >5 dan CRP >50 mg/dl sebanyak 3 orang. Titer widal 1/320 NLR < 3 dan CRP < 10 mg/dl sebanyak 4 orang, NLR < 3 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 2 orang, NLR 3-5 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 1 orang, NLR > 5 dan CRP > 50 mg/dl sebanyak 1 orang. Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa peningkatan NLR disertai peningkatan CRP lebih banyak ditemukan pada infeksi *Salmonella thypi* dengan titer 1/160 dengan NLR 3-5 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 3 orang, titer 1/320 dengan NLR > 5 dan CRP 20-50 mg/dl sebanyak 3 orang.

Berdasarkan hasil penelitian pasien dengan derajat klinis ringan yaitu NLR <3 sebanyak 24 orang (58,53%) dengan nilai minimum 1,17 dan maksimum 3,20. Pasien dengan derajat klinis sedang yaitu NLR 3 - 5 sebanyak 10 orang (24,39%) dengan nilai minimum 3,20 dan maksimum 4,81. Pasien dengan derajat klinis berat yaitu NLR >5 sebanyak 7 orang (17,07%) dengan nilai minimum 5,57 dan maksimum 12,9. Pasien yang mengalami peningkatan CRP > 50 mg/dl dengan NLR derajat klinis berat (> 5) sebanyak 6 orang (14,63%), peningkatan CRP 10-20 mg/dl dengan NLR derajat klinis berat (> 5) sebanyak 1 orang (2,43%). Pasien yang mengalami peningkatan CRP 20-50 mg/dl dengan NLR derajat klinis sedang (3-5) sebanyak 9 orang (21,95%). Pasien yang tidak mengalami peningkatan CRP (<10 mg/dl) dengan NLR derajat klinis ringan (< 3) sebanyak 17 orang (41,46%). Peningkatan kadar CRP sejalan dengan peningkatan NLR, namun ada beberapa pula yang tidak menunjukkan peningkatan NLR meskipun mengalami kenaikan CRP. Peningkatan CRP dapat terjadi terlebih dahulu daripada peningkatan leukosit pada pasien yang baru terpapar. Hal ini sesuai dengan penelitian Harno (2018) dari 25 sampel yang dihitung jumlah leukosit yang mengalami peningkatan dan penurunan leukosit pada penderita typhoid didapatkan rata-rata yaitu 6708. Jumlah leukosit yang mengalami peningkatan yaitu 8%, yang mengalami penurunan 16% dan yang normal 76%. Hal ini dikarenakan oleh endotoksin *Salmonella typhi* yang menekan haemopoiesis disussum tulang. Oleh sebab itu leukositnya normal. Hal ini dikarenakan pada awal infeksi terjadi peningkatan jumlah leukosit yang sangat tinggi, sehingga walaupun sudah diserang oleh

endotoksin. *Salmonella typhi* penurunan jumlah leukosit hanya sampai pada batas normal yaitu, 4.000-10.000 sel/mm³.

Penderita tifus seringkali mengalami penurunan jumlah sel darah putih karena bakteri *Salmonella typhi* melepaskan pirogen endotoksin eksogen dalam bentuk lipopolisakarida, yang merangsang makrofag untuk mengaktifkan neutrofil (bagian dari sel darah putih), sehingga menyebabkan terbentuknya sel darah putih. darah masuk ke dalam tubuh. jaringan. akan menyebabkan leukopenia bersirkulasi. (Sudoyo ., 2010). Peningkatan jumlah neutrofil disebabkan oleh demarginasi, tertundanya apoptosis neutrofil, dan aktivasi sel punca faktor pertumbuhan, sedangkan limfositopenia disebabkan oleh redistribusi limfosit, marginasi dalam sistem limfatik, dan dibedakan dengan peningkatan apoptosis (Kashif Raza et al., 2022).

Menurut Ifeanyi O E (2014) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa Nilai mean (median) jumlah limfosit pada penderita demam tifoid sebesar 61% yang berarti terjadi peningkatan jumlah limfosit (limfositosis) pada 42 penderita demam tifoid. Kegagalan sumsum tulang sering dikaitkan dengan demam tifoid yang menyebabkan peningkatan jumlah limfosit atau limfositosis (Bill, 2009). Peningkatan dan penurunan nilai NLR dapat disebabkan oleh peningkatan jumlah neutrofil atau penurunan jumlah limfosit. Faktor-faktor seperti inflamasi, stress fisik, stress psikologis dan penggunaan kortikosteroid dapat mengubah jumlah neutrofil limfosit, kemudian mempengaruhi NLR (Nusa dan Widyastiti, 2016).

Neutrofilia dan limfositopenia adalah penanda infeksi bakteri yang parah. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) mudah diukur sebagai parameter yang menunjukkan tingkat keparahan peradangan sistemik dan sepsis. Lebih-lebih lagi, NLCR adalah parameter yang berguna untuk memprediksi bakteremia pada pengaturan perawatan darurat (Li, 2020). NLR digunakan untuk memprediksi prognosis kanker, dalam beberapa tahun terakhir terdapat bukti bahwa NLR merupakan indikator ideal peradangan sistemik, dapat mencerminkan tingkat keparahan penyakit. Pemeriksaan NLR dikombinasikan dengan hs-CRP, WBC, PCT pada tingkat keparahan CAR mempunyai penilaian yang baik dan hasil yang tinggi pada NLR, hs-CRP, WBC, PCT memprediksi tingkat keparahan penyakit dan prognosis yang buruk (Zhang et al., 2017).

Peningkatan NLR terjadi akibat peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit akibat respon inflamasi yang dapat merangsang produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit. (Raharjo, Sari and Mufida, 2021). Peningkatan neutrofil dapat mengindikasikan respon inflamasi akut atau kronis. Fungsi neutrofil ini didukung oleh kemampuan limfosit sebagai imunitas adaptif untuk menghilangkan patogen tertentu dan sel yang terinfeksi. Hal ini mendasari penggunaan NLR sebagai penanda peradangan. Peradangan kronis dapat merangsang sumsum tulang untuk melepaskan sel penekan imunomodulator yang berasal dari granulosit dari sumsum tulang, yang dapat meningkatkan jumlah leukosit perifer hingga 10%.

Tubuh merespon masuknya bakteri *Salmonella thypi* dengan mengeluarkan fagosit yaitu monosit dan neutrofil sebagai respon awal. Pelepasan berbagai sitokin inflamasi disebabkan oleh invasi bakteri, yang kemudian merangsang hepatosit untuk mensintesis protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP). CRP akan meningkat tajam pada saat inflamasi dan pada saat inflamasi sistemik. (Ameista Tahumuri, M. C. P. Wongkar, 2017). Selama respon inflamasi akut, peningkatan konsentrasi komponen akan bervariasi tergantung penyebabnya. Oleh karena itu, pasien demam mungkin memiliki kadar CRP yang berbeda. Variasi ini menunjukkan bahwa produksi protein fase akut bergantung pada perbedaan sitokin spesifik dan patofisiologi yang mendasarinya (Idhayu et al., 2017).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dengan menggunakan uji statistik Kendall tau-b diperoleh nilai signifikan sebesar $0,000 < 0,005$ yang berarti terdapat hubungan antara variabel kadar protein C-reaktif dengan rasio neutrofil (NLR) pada pasien demam tifoid dengan korelasi sebesar 0,301 yang menunjukkan hubungan kedua variabel cukup.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dan hasil yang diperoleh, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Dari pemeriksaan kadar C-Reactive Protein (CRP) yang telah dilakukan

dilakukan terhadap 41 sampel dapat diketahui bahwa pasien yang memiliki CRP <10 mg/dl adalah 18 orang (43,90%) dan pasien yang memiliki CRP >10 mg/dl adalah 23 orang (56,09%).

2. Dari pemeriksaan Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) yang telah dilakukan terhadap 41 sampel, didapatkan pasien dengan derajat klinis ringan yaitu NLR <3 sebanyak 24 orang (58,53%) dengan nilai minimum 1,17 dan maksimum 3,20 dengan. Pasien dengan derajat klinis sedang yaitu NLR 3 - 5 sebanyak 10 orang (24,39%) dengan nilai minimum 3,20 dan maksimum 4,81. Pasien dengan derajat klinis berat yaitu NLR >5 sebanyak 7 orang (17,07%) dengan nilai minimum 5,57 dan maksimum 12,9.
3. Analisa yang dilakukan dengan menggunakan uji statistik Kendall tau-b diperoleh nilai signifikan sebesar $0,000 < 0,005$ yang berarti terdapat hubungan antara variabel kadar protein C-reaktif dengan rasio neutrofil (NLR) pada pasien demam tifoid dengan korelasi sebesar 0,301 yang menunjukkan hubungan kedua variabel cukup.

REFERENSI

- Ameista Tahumuri, M. C. P. Wongkar, L. W. A. R. (2017). Gambaran Laju Endap Darah Dan C-Reactive Protein Pada Pasien Tuberkulosis Paru Di Manado 2016. *JKK (Jurnal Kedokteran Klinik)*, 1(3), 16-20.
- Bill, L. (2009). Gambaran Leukosit Dan Hitung Jenis Leukosit Pada Pasien Rawat Inap Demam Tifoid Dengan Gall Culture Positif Di RS Immanuel Periode Januari 2007-Juni 2008.
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., & De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, 10(1), 1-4. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
- Harno. (2018). Gambaran Jumlah Leukosit pada Penderita Demam Typhoid dengan Uji Widal Positif di Rumah Sakit Bhayangkara Anton Soedjarwo Pontianak.
- Idhayu, A. T., Chen, L. K., Suhendro, S., & Abdullah, M. (2017). Perbedaan Kadar C-Reactive Protein pada Demam Akut karena Infeksi Dengue dan Demam Tifoid. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 3(3), 138. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v3i3.24>
- Ifeanyi O E. (2014). Changes in some haematological parameters in typhoid patients attending University Health Services Department of Michael

Okpara University of Agriculture, Nigeria. *Journal of Infection in Developing Countries*, 8(1), 246-248.

Kashif Raza, S., Javaid, H., Bajwa, H., Saleem, K., & Hashim, M. (2022). Evaluation of haematological variables in patients with typhoid in Pakistan. *Pakistan Journal of Health Sciences*, 73-77.

<https://doi.org/10.54393/pjhs.v3i06.104>

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2006). *Pedoman Pengendalian Demam Tifoid*.

Lalremruata, R., Chadha, S., & Bhalla, P. (2014). Retrospective audit of the widal test for diagnosis of typhoid fever in pediatric patients in an endemic region. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(5), 22-25.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7819.4373>

Li, X., Liu, C., Mao, Z., Xiao, M., Wang, L., Qi, S., & Zhou, F. (2020). Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 24(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8>

Ndako, J. A., Dojumo, V. T., Akinwumi, J. A., Fajobi, V. O., Owolabi, A. O., & Olatinsu, O. (2020). Changes in some haematological parameters in typhoid fever patients attending Landmark University Medical Center, Omuaran-Nigeria. *Heliyon*, 6(5), e04002.

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04002>

Nuraeni, H. S., Fadillah, M. A., & Saputra, T. (2022). Reserch Article Gambaran C-Reaktif Protein (CRP) Pada Pasien Demam Tifoid di Laboratorium Klinik Pinang Sari 2 Description of C-Reactive Protein (CRP) in Tyfoid Fever Patients in Clinic Laboratory of Pinang Sari 2. 1(1), 13-18.

Ohanu, M. E., Iroezindu, M. O., Maduakor, U., Onodugo, O. D., & Gugnani, H. C. (2019). Typhoid fever among febrile Nigerian patients: Prevalence, diagnostic performance of the widal test and antibiotic multi-drug resistance. *Malawi Medical Journal*, 31(3), 184-192.

<https://doi.org/10.4314/mmj.v31i3.4>

Profil Kesehatan Kalimantan Barat 2019. (2020). Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Barat.

Qamar, U., & Aijaz, J. (2013). Haematological changes associated with typhoid fever. *Rawal Medical Journal*, 38(1), 32-35.

Raharjo, A. M., Sari, E. D., & Mufida, D. C. (2021). Correlation Between Leukocyte Differential Counts with The Severity and Outcome of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients In Jember. *Jurnal Respirologi Indonesia*, 41(3), 187-195.

<https://doi.org/10.36497/jri.v41i3.186>

- Sudoyo, A. W., Alwi, I., Setiati, S., Simadibrata K, M., & Setiyohadi, B. (2010). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I (II). Interna Publishing.
- Utami, A. P., Durachim, A., Nurhayati, B., & Noviar, G. (2019). Waktu Simpan Darah Antikoagulan K2EDTA Dan K3EDTA Terhadap Parameter Eritrosit. 11(2), 175-182.
- WHO. (2018). Typhoid. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid#:~:text=WHO estimates the global typhoid,safe water and adequate sanitation.>
- Zhang, X.-L., Wang, Z., Lv, S.-H., & Jing, H.-J. (2017). Clinical application of neutrophil / lymphocyte ratio combined with high sensitive C reactive protein in evaluation of community acquired pneumonia. Journal of Hainan Medical University, 23(3), 61-63. <http://www.hnykdxxb.com>