

Care: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan Vol .9, No.1, 2021, hal 38-49
Tersedia online di <https://jurnal.unitri.ac.id/index.php/care>
ISSN 2527-8487 (online)
ISSN 2089-4503 (cetak)

PROFIL RASIO NEUTROFIL TERHADAP LIMFOSIT PADA PASIEN DENGAN DUGAAN DEMAM TIFOID DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

Meiwinda Rizky Nurhidayah¹, Muhammad Vitanata Arfijanto², Agung Dwi Wahyu
Widodo³, Ulfa Kholili⁴

¹²³⁴Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

E-mail: meiwindarizky@gmail.com

ABSTRACT

Typhoid fever is an acute multisystem disease caused by Salmonella typhi and is endemic. The low sensitivity of the diagnostic tool causes under diagnosis and over diagnosis. Several studies used the neutrophil lymphocyte ratio as a parameter of inflammatory status. This study is to describe the neutrophil lymphocyte ratio in patients with suspected typhoid fever. An observational descriptive study with cross-sectional design using secondary data from medical records at Dr. Soetomo Hospital Surabaya in 2016-2018. The sampling technique was total sampling and obtained 64 samples. The number of patients with male sex was 53.1% and female as much as 46.9%. The ratio of male and female patients was 1.3: 1 with the largest age range of 17-25 years. Clinical features the mean duration of fever is 6.95 days with the highest duration of fever is 1-7 days. Fever was shown in all patients (100%). Hematological examination of hemoglobin, leukocyte and platelet levels was within normal limits. Neutrophils and lymphocytes yield within normal limits. The picture of the neutrophil lymphocyte ratio has a median of 3.97 with a range of values within normal limits. Therefore, NLR in typhoid fever can not be used as a marker of inflammation and assessment of the severity of typhoid fever patients because it has poor accuracy.

Keyword: lymphocytes, neutrophils, typhoid fever

ABSTRAK

Demam tifoid merupakan penyakit multisistem akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* dan bersifat endemis. Rendahnya sensitivitas alat diagnostik menyebabkan *under diagnosed* maupun *over diagnosed*. Beberapa studi menggunakan rasio neutrofil limfosit sebagai parameter status inflamasi. Studi ini untuk mengetahui gambaran rasio neutrofil limfosit pada pasien dengan dugaan demam tifoid. Sebuah studi deskriptif observasional dengan desain lintang potong menggunakan data sekunder dari rekam medis di Rumah Sakit

Cara Mengutip: Nurhidayah, Meiwinda Rizky., Arfijanto, Muhammad Vitanata., Widodo, Agung Dwi Wahyu dkk. (2021). Profil Rasio Neutrofil Terhadap Limfosit Pada Pasien Dengan Dugaan Demam Tifoid di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Care: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan*, 9(1), 38-49

Retrieved from <https://jurnal.unitri.ac.id/index.php/care/article/view/2042>

Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya tahun 2016-2018. Teknik pengambilan sampel adalah total sampling dan diperoleh 64 sampel. Jumlah pasien dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 53,1% dan perempuan sebanyak 46,9%. Perbandingan pasien laki-laki dan perempuan 1,3:1 dengan rentang usia terbanyak 17-25 tahun. Gambaran klinis rerata lama demam yaitu 6,95 hari dengan rentang lama demam terbanyak 1-7 hari. Demam ditunjukkan pada semua pasien (100%). Pemeriksaan hematologi kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit dalam batas normal. Hasil neutrofil dan limfosit dalam batas normal. Gambaran rasio neutrofil limfosit memiliki median 3,97 dengan rentang nilai dalam batas normal. Oleh karena itu, NLR pada penyakit demam tifoid belum dapat digunakan sebagai penanda inflamasi dan menilai keparahan pasien demam tifoid karena memiliki akurasi yang kurang baik.

Kata kunci: demam tifoid, limfosit, neutrofil

PENDAHULUAN

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* yang merupakan bakteri gram negatif, tidak membentuk spora, tidak berkapsul, dikelompokkan ke dalam Enterobacteriaceae dan hanya menyebabkan penyakit pada manusia (Van Camp, R.O, Shorman, 2018; Widodo, 2006; Winn, 2005). Demam tifoid berpotensi mengancam jiwa, dan terutama ditularkan melalui konsumsi makanan, minuman, atau air yang telah terkontaminasi oleh tinja atau urin subjek yang mengeluarkan patogen (Amicizia, et al., 2019). Penularan secara vertikal *S. typhi* terjadi melalui transmisi transplasental dan infeksi neonatal juga dapat terjadi melalui jalan lahir yang lebih rendah atau paparan darah ibu (Guirguis et al., 2017).

Jumlah kasus demam tifoid di seluruh dunia diperkirakan ada 21 juta kasus dengan 128. 000 hingga 161. 000 kematian tiap tahun, kasus paling banyak ada di Asia Selatan serta Asia Tenggara (WHO, 2018). Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia pada tahun 2010, demam tifoid ialah 10 besar penyakit paling banyak pada penderita rawat inap rumah sakit di Indonesia dengan jumlah kasus tahun 2010 ada 41.801 kasus dengan CFR 0,67% serta tahun 2011 ada 55.098 kasus dengan CFR 2,06% (Kementerian Kesehatan, 2012).

Dampak penyakit *S. typhi* sering diremehkan, karena sistem pengawasan yang tidak memadai di daerah yang paling parah terkena dampak, rendahnya sensitivitas alat diagnostik yang mengakibatkan rendahnya perilaku pencarian kesehatan di antara populasi dengan risiko tinggi (Amicizia et al., 2017). Besarnya masalah yang bisa

ditimbulkan karena rendahnya diagnosis, baik *under diagnosed* maupun *over diagnosed* maka diperlukan pemeriksaan diagnosis yang terjangkau, tepat, dan cepat (Zhou & Pollard, 2010).

Diagnosis akurat demam tifoid pada tahap awal sangat penting, karena tidak hanya untuk diagnosis etiologi, tetapi juga untuk mengetahui individu yang membawa potensial terjadinya wabah demam tifoid. Beberapa negara fasilitas kultur bakteri seringkali tidak tersedia, yang paling banyak digunakan adalah tes Widal dalam mendiagnosis demam tifoid (Andualem et al., 2014).

Manifestasi hematologis dapat membantu memantau respon terhadap terapi dan perjalanan penyakit pada demam tifoid (Qamar & Aijaz, 2013). Perubahan hematologis yang sering terjadi yaitu anemia, leukopenia, eosinofilia, trombositopenia serta koagulasi intravaskular diseminata subklinis (Ifeanyi, 2014). Demam tifoid mempengaruhi segala sistem termasuk sumsum tulang, yang menimbulkan penurunan PCV, neutrofil, namun kenaikan pada limfosit (Ifeanyi, 2014). Neutropenia pada demam tifoid dikaitkan dengan peningkatan margin dan kerusakan granulopoiesis. Limfositosis

relatif diikuti oleh neutropenia selama fase pemulihan, namun leukositosis neutrofilik dianggap sebagai ciri demam tifoid yang rumit. Parameter hematologis dapat digunakan dalam diagnosis demam tifoid yang efektif dan dapat memberikan diagnosis yang andal dan lebih awal sehingga mengarah pada penatalaksanaan kondisi dini dan tepat waktu (Qamar & Aijaz, 2013).

Diperlukan penanganan terkait faktor-faktor yang menyebabkan infeksi ini sering terjadi. Diagnosis dapat diketahui dari rasio jumlah neutrofil terhadap limfosit, oleh karena rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) bisa dijadikan sebagai parameter sederhana untuk menilai dengan mudah status inflamasi subjek. Terbukti kegunaannya dalam stratifikasi mortalitas pada kejadian jantung utama, sebagai faktor prognostik yang kuat pada beberapa jenis kanker, atau sebagai prediktor dan penanda patologi inflamasi atau infeksi (seperti apendisitis pediatrik) dan komplikasi pasca operasi (Forget et al., 2017).

Rasio neutrofil limfosit (NLR) ditemukan memiliki diagnostik yang tinggi efisiensi untuk prediksi sepsis, dengan sensitivitas yang lebih besar dan akurasi dari CRP. Nilai NLCR adalah diperoleh dengan

mudah menggunakan analisis hematologi otomatis dan tindakan hemat biaya (Zhang, 2016).

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui distribusi rasio neutrofil limfosit pada pasien dengan dugaan demam tifoid.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain lintang potong menggunakan data sekunder berupa rekam medik untuk mengetahui gambaran rasio neutrofil terhadap limfosit pada pasien dengan dugaan demam tifoid di Instalasi Rawat Inap SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2016 – 2018. Sampel yang digunakan adalah pasien dewasa yang terduga demam tifoid. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, usia, lama demam, hemoglobin, leukosit, neutrofil, limfosit dan trombosit. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling* dan diperoleh 64 sampel. Data yang terkumpul disajikan dalam bentuk tabel, grafik, dan narasi. Teknik pengolahan dan analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah statistik deskriptif. Penelitian ini telah lolos *ethical clearance* nomor 1494/KEPK /Ix /2019 dari RSUD Dr. Soetomo.

HASIL

Karakteristik Umum

Pada diagram 1 dapat dilihat bahwa proporsi pasien demam tifoid terbanyak pada laki-laki yakni 34 orang (53,1%), sedangkan pada perempuan yakni 30 orang (46,9%).

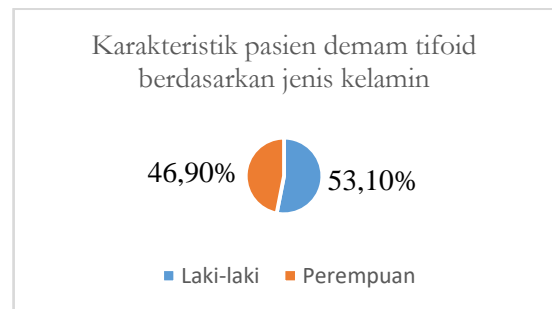


Diagram 1. Karakteristik jenis kelamin pada demam tifoid

Tabel 1. Karakteristik usia pada demam tifoid

Usia (tahun)	N	(%)
12 -16	4	6,2
17 - 25	27	42,2
26 - 35	10	15,6
36 - 45	6	9,4
46 - 55	9	14,1
56 - 65	6	9,4
>65	2	3,1
Total	64	100

Pada Tabel 1 menunjukkan angka kejadian demam tifoid paling banyak pada rentang usia 17-25 tahun, dengan persentase sebesar 42,2%.

Gambaran Klinis

Tabel 2. Gambaran klinis lama demam pada demam tifoid

Parameter	Median	Min-Max
NLR	3,97	0,57-26,94

Berdasarkan lama demam pada penelitian ini (Tabel 2), distribusi lama demam pada pasien tifoid dengan jumlah penderita yang rawat inap didominasi oleh kelompok dengan lama demam 1-7 hari dengan jumlah 45 (70,3%) orang, kemudian diikuti oleh pasien dengan rentang waktu 8-14 hari sebanyak 18 (28,1%) orang dan pasien demam tifoid dengan lama demam >14 hari sebanyak 1 (1,6%) orang.

Tabel 3. Gambaran klinis pemeriksaan Hematologi pada demam tifoid

Parameter	N (%)
Hemoglobin (Rerata \pm SD : 12,64 \pm 2,08 g/dL)	
Normal	40 (62,5)
Anemia	24 (37,5)
Leukosit (Rerata \pm SD : 7,29 \pm 4,13 x 10 ⁹ /L)	
Normal	49 (76,56)
Leukopenia	5 (7,8)
Leukositosis	10 (15,62)
Diferensial (<i>absolute count</i>)	
Normal	43 (67,18)
Neutrofil	
Neutropenia	1 (1,56)
Neutrofilia	20 (31,25)
Limfosit	
Limfopenia	24 (37,25)
Limfositosis	3 (12,5)
Trombosit (Rerata \pm SD : 185 \pm 101,46 x	

10⁹/L)

Normal	31 (48,43)
Trombositopenia	31 (48,43)
Trombositosis	2 (3,1)

Karakteristik Rasio Neutrofil Limfosit

Tabel 4. Karakteristik rasio netrofil limfosit pada demam tifoid

Parameter	Rerata \pm SD	N (%)
Lama demam (hari)	6,95 \pm 3,37	
1-7		45 (70,3%)
8-14		18 (28,1%)
>14		1 (1,6%)

PEMBAHASAN

Demam tifoid yang biasa dikenal juga dengan demam enterik merupakan penyakit multisistem yang sering disebabkan oleh *Salmonella typhi*, dengan adanya gejala mulai dari yang ringan bahkan sampai yang parah (Subhan & Sadiq, 2017). Tifoid harus mendapat perhatian serius dari berbagai pihak, karena penyakit ini bersifat endemis dan mengancam kesehatan masyarakat, terutama di Indonesia. Permasalahan semakin rumit dengan meningkatnya kasus-kasus karier maupun relaps serta resistensi terhadap obat-obat yang digunakan, sehingga menyulitkan upaya penyembuhan serta pencegahan (Kemenkes RI, 2006). Hasil penelitian menunjukkan pasien demam tifoid

berjumlah 64 pasien, didominasi oleh pasien laki-laki sejumlah 34 pasien dan pasien perempuan sejumlah 30. Hasil ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Khan (2012). Perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 1:1 (Rasul et al., 2017). Dari 64 pasien tersebut, 42,2% berada pada rentang usia 17-25 tahun.. Hasil ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Saraswati (2012). Tidak ada pengaruh yang signifikan antara jenis kelamin dengan demam tifoid, begitu pula demam tifoid lebih banyak terinfeksi pada usia muda. Hal ini dikarenakan Indonesia merupakan negara yang didominasi oleh area pedesaan sehingga banyak didapatkan pasokan air bersih dan aman serta sanitasi yang kurang baik (Rasul et al., 2017), tidak adanya praktik cuci tangan dan kebersihan yang buruk, baik kebersihan individu maupun lingkungan (Alba et al., 2016).

Jumlah penderita yang rawat inap didominasi dengan lama demam 1-7 hari. Demam ditunjukkan pada semua pasien (100%). Hal ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Habte (2018). Pada beberapa penelitian didapatkan rata-rata demam lebih dari 7 hari, dapat disebabkan karena meningkatnya jumlah *S. typhi* dalam darah penderita (fase bakteremia / septisemia yang berat)

karena belum mendapatkan pengobatan antibiotik. Kebanyakan pasien masuk rumah sakit setelah ada demam beberapa hari dan mungkin telah mencapai titer antibodi puncak pada saat darah diambil (Widyastuti, 2017).

Perubahan hematologi sering terjadi pada demam tifoid. Menurut Kementerian Kesehatan tahun 2011 berdasarkan Interpretasi Data Klinis nilai umum hemoglobin <12 g/dL dikatakan anemia, leukosit normal yaitu $3,2-10,0 \times 10^9/L$, trombosit normal yaitu $170 - 380 \times 10^9/L$. Penelitian ini menunjukkan hemoglobin pada 24 (37,5%) orang mengalami anemia. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Uplaonkar (2017). Pergantian ini bisa berhubungan dengan penekanan kegiatan sumsum tulang serta hemofagositosis yang merupakan mekanisme serangan utama *Salmonella typhi* pada penderita tifoid. Didapatkan adanya leukopenia pada 5 (7,8%) orang, leukositosis pada 10 (15,62%) orang. Jumlah leukosit normal pada sebagian besar pasien. Hal ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh (Abro et al., 2009; Iqbal et al., 2015). Ditemukan juga trombositopeni pada 31 (48,43%) orang, trombositosis pada 2 (3,1%) orang. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Abro et al., 2009).

Kelainan hematologis relatif umum dalam penelitian ini, trombositopenia dan anemia menjadi manifestasi utama. Penurunan trombosit yang diamati bisa disebabkan oleh penurunan produksi trombosit oleh sumsum tulang selama infeksi akut atau sebagian oleh peningkatan kerusakan oleh limpa yang membesar (Anusuya & Sumathi, 2015). Parameter hematologis yang menurun mungkin karena invasi organ hematopoietik seperti kelenjar getah bening, limpa, amandel dan sumsum tulang oleh *Salmonella typhi* yang secara radikal memperlambat laju hematopoiesis (Rana, 2016).

Rata-rata dan simpangan baku neutrofil dan limfosit pasien demam tifoid di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Soetomo Surabaya adalah (68,87% + 1,27%) dan (20,82% + 1,14%). Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia kadar neutrofil normal yaitu 36-75 % atau $1,26-7,3 \times 10^3/\mu\text{l}$, kadar limfosit normal yaitu 15-45 % atau $0,8-4 \times 10^3/\mu\text{l}$. Berdasarkan data yang didapat, maka kadar neutrofil dan limfosit pada pasien masih tergolong normal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Anusuya & Sumathi, 2015). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar neutrofil cenderung rendah, dan kadar limfosit

cenderung tinggi seperti penelitian yang dilakukan oleh (Ifeanyi, 2014). Penelitian tersebut menunjukkan neutropenia dan limfositosis pada demam tifoid. Pada beberapa literatur menyebutkan bahwa neutropenia pada demam tifoid telah dikaitkan dengan peningkatan margin dan granulopoiesis yang rusak. Limfositosis relatif diikuti oleh neutropenia selama fase pemulihan, namun, leukositosis neutrofilik dianggap sebagai ciri khas dari demam tifoid (Anusuya & Sumathi, 2015).

Rasio neutrofil limfosit pada demam tifoid memiliki median 3,97, nilai minimal 0,57, nilai maksimal 26,94. Penelitian yang dilakukan oleh (Yuditya & Sudirgo, 2020) yang menyebutkan bahwa nilai rata-rata NLR pada DBD kelas I adalah 2,19 dan DBD kelas II adalah 0,80 sehingga semakin rendah NLR, infeksi dengue akan semakin parah. Rasio antara neutrofil dan limfosit (neutrofil < limfosit) berguna dalam memprediksi masa kritis perembesan plasma pada infeksi dengue (Hadinegoro, et al., 2014). Penelitian lain yang dilakukan oleh (Philipose & Umashankar, 2016) yang menunjukkan nilai rata-rata NLR pada malaria yaitu 3,9. Rasio neutrofil limfosit telah terbukti bermanfaat sebagai

penanda untuk peradangan pada banyak kondisi akut.

Penderita demam tifoid umumnya mengalami penurunan jumlah leukosit dikarenakan kuman *Salmonella typhi* mengeluarkan zat pirogen eksogen endotoksin berupa lipopolisakarida yang memacu makrofag untuk mengaktifasi neutrofil (bagian dari sel darah putih), sehingga neutrofil di dalam sirkulasi darah akan masuk jaringan akibatnya leukosit dalam sirkulasi akan berkurang (Aru W, 2009).

Peneliti berharap pada penelitian selanjutnya turut meneliti kualitas rasio neutrofil terhadap limfosit dalam kegunaannya serta adanya pemeriksaan tambahan untuk *probable* dan *confirmed* pada kasus demam tifoid.

KESIMPULAN

Rasio neutrofil limfosit didapatkan nilai median 3,97 dan rentang nilai dalam batas normal. Oleh karena itu, NLR pada penyakit demam tifoid belum dapat digunakan sebagai penanda inflamasi dan menilai keparahan pasien demam tifoid karena memiliki akurasi yang kurang baik.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan RSUD Dr. Soetomo atas izin penelitian dan pengambilan data yang diberikan serta Universitas Tribhuwana Tungadewi yang telah menerbitkan penelitian ini melalui Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan “Care”.

REFERENSI

- Abro, A. H., Abdou, A. M. S., Gangwani, J. L., Ustadi, A. M., Younis, N. J., & Hussaini, H. S. (2009). Hematological and biochemical changes in typhoid fever. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 25(2), 166–171.
- Alba, S., Bakker, M. I., Hatta, M., Scheelbeek, P. F. D., Dwiyantri, R., Usman, R., Sultan, A. R., Sabir, M., Tandirogang, N., Amir, M., Yasir, Y., Pastoor, R., Van Beers, S., & Smits, H. L. (2016). Risk factors of typhoid infection in the Indonesian archipelago. *PLoS ONE*, 11(6), 1–14.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155286>
- Amicizia, D., Arata, L., Zangrillo, F., Panatto, D., & Gasparini, R. (2017). Amicizia D et al. Vivotif Review J

- Prev Med Hyg 2017-2. *J Prev Med Hyg*, 58(1), 1–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432773/pdf/2421-4248-58-E1.pdf>
- Amicizia, D., Micale, R. T., Pennati, B. M., Zangrillo, F., Iovine, M., Lecini, E., Marchini, F., Lai, P. L., & Panatto, D. (2019). Burden of typhoid fever and cholera: Similarities and differences. Prevention strategies for European travelers to endemic/epidemic areas. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 60(4), E271–E285. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.4.1333>
- Andualem, G., Abebe, T., Kebede, N., Gebre-Selassie, S., Mihret, A., & Alemayehu, H. (2014). A comparative study of Widal test with blood culture in the diagnosis of typhoid fever in febrile patients. *BMC Research Notes*, 7(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-653>
- Anusuya, B., & Sumathi, S. (2015). *International Journal of Research in Haematological alterations due to typhoid fever in mayiladuthurai Sample collection*. 4(2), 210–216.
- Aru W, S. (2009). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, jilid II* (V). Interna Publishing.
- 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>
- Guirguis, G. F., Patel, K., Gittens-Williams, L., Apuzzio, J. J., Martimucci, K., & Williams, S. F. (2017). Salmonella enterica Serotype Typhi Bacteremia Complicating Pregnancy in the Third Trimester . *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2017, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2017/4018096>
- Habte, L., Tadesse, E., Ferede, G., & Amsalu, A. (2018). Typhoid fever: Clinical presentation and associated factors in febrile patients visiting Shashemene Referral Hospital, southern Ethiopia. *BMC Research Notes*, 11(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3713-y>
- Hadinegoro R. S., Moedjito Ismoedijanto, C. A. (2014). *UKK Infeksi dan Penyakit Tropis Ikatan Dokter Anak*

- Indonesia. Pedoman Diagnosis dan Tata Laksana Infeksi Virus Dengue pada Anak* (1st ed.).
- Ifeanyi, O. E. (2014). Changes in some haematological parameters in typhoid patients attending University Health Services Department of Michael Okpara University of Agriculture, Nigeria. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 3(1), 670–674.
- Iqbal, N., Basheer, A., Mookkappan, S., Ramdas, A., Varghese, R. G. B., Padhi, S., Shrimanth, B., Chidambaram, S., Anandhalakshmi, S., & Kanungo, R. (2015). Clinicopathological profile of Salmonella Typhi and Paratyphi infections presenting as fever of unknown origin in a tropical country. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 7(1). <https://doi.org/10.4084/mjhid.2015.021>
- Kemenkes RI. (2006). KMK No. 364 ttg Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. In *KMK No. 364 ttg Pedoman Pengendalian Demam Tifoid_2* (p. 41).
- Kemenkes RI. (2011). *Pedoman Interpretasi Data Klinik*.
- Kemenkes RI. (2012). *Profil Kesehatan Indonesia tahun 2011*.
- Khan, M. (2012). A plausible explanation for male dominance in typhoid ileal perforation. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 5(1), 213–217. <https://doi.org/10.2147/CEG.S36569>
- Philipose, C. S., & Umashankar, T. (2016). The role of haematological parameters in predicting malaria with special emphasis on neutrophil lymphocyte count ratio and monocyte lymphocyte ratio: A single Institutional experience. *Tropical Parasitology*, 6(2), 147–150. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.190833>
- Qamar, U., & Aijaz, J. (2013). Haematological changes associated with typhoid fever. *Rawal Medical Journal*, 38(1), 32–35.
- Rana B SJB, P. S. (2016). Hematological parameters of Salmonella typhi and paratyphi culture positive patients from Kathmandu Valley, Nepal. *Journal of Institute of Medicine*, 39(1), 40–46.
- Rasul, F., Sughra, K., Mushtaq, A., Zeeshan, N., Mehmood, S., & Rashid, U. (2017). Surveillance report on typhoid fever epidemiology and risk factor assessment in district Gujrat,

- Punjab, Pakistan. *Biomedical Research (India)*, 28(16), 6921–6926.
- Saraswati N, Junaidi AR, U. M. (2012). Karakteristik Tersangka Demam Tifoid Pasien Rawat Inap di Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang Periode Tahun 2010. *Syifa'MEDIKA*, 3.
- Subhan, M., & Sadiq, W. (2017). Case of Enteric Fever with Bicytopenia. *Cureus*, 9(12), 10–12. <https://doi.org/10.7759/cureus.1910>
- Uplaonkar, S.V., Kauser, S.H., Tengli, M.B. 2017. Haematological profile in typhoid fever. *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 4(2):263-265. DOI: 10.18231/2394-6792.2017.0054
- Van Camp, R.O, Shorman, M. (2018). *Typhoid Vaccine*. StatPearls Publishing.
- WHO. (2018). Weekly Epidemiological Record. *WHO*.
- Widodo, D. (2006). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid 3* (Aru. W. Sudoyo (ed.); Edisi ke 4). Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UI.
- Widyastuti, H. (2017). Evaluasi Sensitifitas dan Spesifitas ELISA dan PBA untuk deteksi IgM terhadap Antigen LPS salmonella Typhi. *Jurnal Ilmu Alam Dan Lingkungan*, 8(16), 52–57.
- Winn. (2005). *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Yaseen, K. M., Abdul, J., Afshan, S., & Kifayat, U. (2017). Endemic study of typhoid fever between male and female population of Ali Pur , Islamabad. *BioMedicine and Surgery*, 1(8), 105–108. <https://doi.org/10.5281/zenodo.1156101>
- Yuditya, D. C., & Sudirgo, I. (2020). The Relation between Neutrophil Lymphocyte Count Ratio (NLCR) and Dengue Infection Grade of Severity in Adult Patients in RS Muhammadiyah Ahmad Dahlan Kediri in January 2019. *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 9(1), 20–25. <https://doi.org/10.30994/sjik.v9i1.265>.
- Zhang, H. B., Chen, J., Lan, Q. F., Ma, X. J., & Zhang, S. Y. (2016). Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(4), 2215–2219. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3583>

Zhou, L., & Pollard, A. J. (2010). A fast and highly sensitive blood culture PCR method for clinical detection of *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 9, 1–7.