

Table Of Content

Journal Cover	2
Author[s] Statement	3
Editorial Team	4
Article information	5
Check this article update (crossmark)	5
Check this article impact	5
Cite this article	5
Title page	6
Article Title	6
Author information	6
Abstract	6
Article content	7

Academia Open

Vol 4 (2021): June

DOI: 10.21070/acopen.4.2021.1993 . Article type: (Medicine)

Originality Statement

The author[s] declare that this article is their own work and to the best of their knowledge it contains no materials previously published or written by another person, or substantial proportions of material which have been accepted for the published of any other published materials, except where due acknowledgement is made in the article. Any contribution made to the research by others, with whom author[s] have work, is explicitly acknowledged in the article.

Conflict of Interest Statement

The author[s] declare that this article was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright Statement

Copyright © Author(s). This article is published under the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) licence. Anyone may reproduce, distribute, translate and create derivative works of this article (for both commercial and non-commercial purposes), subject to full attribution to the original publication and authors. The full terms of this licence may be seen at <http://creativecommons.org/licences/by/4.0/legalcode>

EDITORIAL TEAM

Editor in Chief

Mochammad Tanzil Multazam, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Managing Editor

Bobur Sobirov, Samarkand Institute of Economics and Service, Uzbekistan

Editors

Fika Megawati, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Mahardika Darmawan Kusuma Wardana, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Wiwit Wahyu Wijayanti, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Farkhod Abdurakhmonov, Silk Road International Tourism University, Uzbekistan

Dr. Hindarto, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Evi Rinata, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

M Faisal Amir, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Dr. Hana Catur Wahyuni, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Complete list of editorial team ([link](#))

Complete list of indexing services for this journal ([link](#))

How to submit to this journal ([link](#))

Article information

Check this article update (crossmark)



Check this article impact (*)



Save this article to Mendeley



(*) Time for indexing process is various, depends on indexing database platform

**Relation Between Leukocyte Count and CRP (C-Reactive Protein)
Levels in Typhoid Fever Patients**

*Hubungan Jumlah Leukosit dan Kadar CRP (C-Reactive Protein) Pada
Pasien Demam Tifoid*

Alda Megawati, aldamegawati23@gmail.com, (0)

Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

Andika Aliviameita, aliviameita@umsida.ac.id, (1)

Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

⁽¹⁾ Corresponding author

Abstract

Typhoid fever is a systemic infectious disease characterized by the patient experiencing fever and abdominal pain due to the spread of Salmonella bacteria. Typhoid fever sufferers cause the immune system to decline which can affect changes in the number of white blood cells and in an infection, an inflammatory process occurs that produces cytokines which are the core stimulators of acute phase protein production, including C-reactive protein (C-reactive protein = CRP). This study was conducted in April 2021 with the aim of knowing the relationship between the number of leukocytes and CRP levels in typhoid fever patients at RA Basoeni Mojokerto Hospital. The design carried out in this study was a laboratory experimental, the sample needed in this study was 30 typhoid fever patients at RA Basoeni Hospital. Examination of the leukocyte count uses an automatic method with a Hematology analyzer, while CRP examination uses a semi-quantitative method. In the Spearman correlation test, it was found that there was no significant relationship between the number of leukocytes and the level of CRP $p = 0.460$.

Published date: 2021-08-14 00:00:00

I. Pendahuluan

Demam tifoid adalah penyakit infeksi yang bersifat sistemik dengan ciri penderita mengalami demam dan nyeri abdomen karena penyebaran dari bakteri *Salmonella* [1]. Menurut data Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur tahun 2013, penyakit demam tifoid merupakan 10 penyakit terbanyak di Provinsi Jawa Timur [2].

Leukosit adalah sel darah yang mengandung inti sel, disebut juga sel darah putih. Sistem kekebalan yang menurun dapat mempengaruhi perubahan jumlah sel darah putih, salah satunya pada penderita demam tifoid [3]. Sistem imun tubuh yang turun dapat menyebabkan terganggunya mekanisme respon imun seluler dan humoral, sehingga untuk mengembalikan keseimbangan sistem imun dapat dilakukan dengan pemberian imunostimulator [4]. Pemeriksaan laboratorium pada pasien demam tifoid akan menunjukkan adanya leukopenia, leukositosis atau leukosit normal [5].

C-reactive protein merupakan salah satu protein fase akut non spesifik yang dihasilkan oleh hati dan kadar dalam darah meningkat pada inflamasi sebagai akibat respon imun non spesifik [6]. Bakteri umumnya menyebabkan penyakit yang lebih berat akibat inflamasi yang lebih luas sehingga lebih banyak melepaskan sitokin interleukin (IL) 6 yang merupakan sitokin penginduksi sintesis CRP [7]. Pada suatu infeksi, terjadi proses inflamasi yang menghasilkan sitokin yang merupakan stimulator inti dari produksi protein fase akut termasuk protein C-reaktif (C-reactive protein=CRP) [6].

II. Metode

A. Desain penelitian

Penelitian ini menggunakan analisis kuantitatif metode eksperimental laboratorium untuk mengetahui hubungan antara jumlah leukosit dan kadar CRP pada penderita demam tifoid. Dengan menggunakan desain penelitian ini yaitu potong lintang atau *Crosssectional*.

B. Populasi dan sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien demam tifoid. Sampel pada penelitian ini adalah darah vena pasien rawat inap dan rawat jalan yang terkena demam tifoid dengan hasil pemeriksaan widal titer 1/160-1/320. Sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 30 pasien yang berada di RSUD. RA Basoeni, Gedeg Mojokerto.

C. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium RSUD. RA Basoeni, Gedeg Mojokerto. Penelitian ini dilakukan April 2021.

D. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *Hematologix Analyzer*, mikroskop, platet CRP, batang pengaduk, mikropipet, pipet tetes. Bahan yang digunakan adalah sampel darah EDTA 10%, serum, spid, yellow tip, antihuman CRP antibody, control positif, control negatif.

E. Tahap Penelitian

1. Tahap Persiapan

Persiapan yaitu tahap dimana peneliti melakukan persiapan alat, bahan dan pengambilan darah vena. pengambilan darah vena yang pertama yaitu tentukan lokasi penusukan. Pasang tourniquet pada lengan atas. Fiksasi vena dengan kapas alkohol 70%. Lakukan penusukan arah jarum sejajar arah vena, lubang jarum menghadap ke atas. Bila arah tepati tampak darah memasuki pangkal jarum. Hisap pelan-pelan yang diperlukan. Lepas tourniquet, tekan tempat penusukan dengan kapas steril, cabut jarum pelan-pelan. Masukkan darah ke botol EDTA dengan tabung anticoagulan.

2. Prosedur Pemeriksaan Widal

Pengujian ini menggunakan metode slide atau *Slide Agglutination*. Pipet serum masing-masing, 20 µl, 10 µl, dan 5 µl ke dalam tiap lingkaran yang telah ditetesi serum, maka pengencerannya adalah 1:80, 1:160, 1:320. Campur reagen widal dan serum hingga homogen dengan menggunakan batang pengaduk yang tersedia dalam kotak reagen. Kemudian baca hasil dalam waktu >1 menit. Bila terjadi aglutinasi, dikatakan reaksi widal positif dan jika tidak terjadi aglutinasi, dikatakan negatif [8].

3. Prosedur Pemeriksaan Leukosit

Tahap pengujian ini menggunakan alat *hematologianalyzer*. Nama Alat Nihon Kohden tipe Homogenkan tabung EDTA yang berisi darah. Tekan OK pada alat lalu masukkan sampel pada jarum hingga hampir menyentuh dasar botol sampel. Kemudian tekan count switch dan biarkan jarum naik ke atas. Lalu Tarik tabung EDTA tersebut dan tunggu ± 1 menit hingga hasil sampel keluar pada layar. Isi identitas pada layar yang sesuai dengan identitas pada blanko permintaan. Tekan save, kemudian tekan preview dan print.

4. Prosedur Pemeriksaan CRP (C-Reactive Protein)

Pada pemeriksaan kadar CRP menggunakan metode kualitatif, jika hasil dari kualitatif menunjukkan CRP positif maka dilanjutkan metode semi kuantitatif. Dipipet keratasingkarant slide sampel serum sebanyak 1 tetes (50 μ L), kontrol positif (CP) dan kontrol negatif (CN). Kemudian ditambahkan 1 tetes reagen lateks (antigen CRP) masing-masing ke atas lingkaran tersebut. Dihomogenkan dengan cara memutar pada rotator dengan kecepatan 100 irpm selama 2 menit. Setelah itu, hasil dibaca dibawah sinar terang. Aglutinasi yang terjadi menunjukkan CRP positif (CRP dalam spesimen ≥ 6 mg/L).

- Pemeriksaan Kualitatif
- Pemeriksaan Kuantitatif

Serum dengan metode kualitatif positif dilakukan pengenceran sampel secara seri, dengan cara: dipipet sebanyak 50 μ L NaCl 0,9% keratasingkarant slide. Setelah itu, dipipet 50 μ L serum ke atas lingkaran I (pengenceran 2 kali), dihomogenkan. Dipipet suspensi dari lingkaran I sebanyak 50 μ L ke atas lingkaran II (pengenceran 4 kali), sampai ke slide VI (pengenceran 32 kali). Dipipet sebanyak 50 μ L, ke lingkaran VI (untuk stok), jikat masih menunjukkan hasil positif pada lingkaran V. Setelah itu, ditambahkan ke atas masing-masing lingkaran reagen lateks CRP sebanyak 1 tetes. Dihomogenkan dengan cara memutar pada rotator dengan kecepatan 100 irpm selama 2 menit. Setelah itu, hasil dibaca dibawah sinar terang. Pengenceran tertinggi yang masih positif (tampak aglutinasi) adalah dengan 6 mg/L menunjukkan titer CRP dalam spesimen serum yang diperiksa.

5. Teknik Analisa Data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini dianalisis dengan menggunakan software statistic SPSS versi 16.0. Untuk menentukan normalitas suatu kelompok data adalah dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk (untuk sampel < 50). Distribusi tidak normal maka dilakukan secara statistik dengan melakukan uji statistik non parametrik Spearman.

6. Etika Penelitian

Peneliti telah melakukan uji kelayakan etik dan mendapatkan sertifikat *ethical clearance* nomor 191/HRECC.FODM/IV/2021 dari Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya.

III. Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan terhadap hubungan jumlah leukosit dan kadar CRP (*C-Reactive Protein*) pada pasien demam tifoid, didapatkan hasil pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Rerata \pm Standar Deviasi (SD) Jumlah Leukosit dan kadar CRP (*C-Reactive Protein*) pada pasien demam tifoid

Variabel	Rata-rata \pm SD
Jumlah leukosit ($10^3/\mu$ L)	12.997 \pm 7,276
Kadar CRP (mg/l)	24,4 \pm 35,16

Berdasarkan Tabel 4.1. menunjukkan bahwa rata-rata jumlah leukosit dari 30 pasien widal positif yang diteliti adalah 12.997 $10^3/\mu$ L jumlah leukosit terendah adalah 3.400 $10^3/\mu$ L dan jumlah leukosit tertinggi adalah 33.400 $10^3/\mu$ L sedangkan rata-rata kadar CRP sebesar 24,4 mg/l kadar CRP terendah adalah 0 dan kadar CRP tertinggi adalah 96.

Uji normalitas menggunakan metode Shapiro-Wilk yang dilakukan pada jumlah leukosit dan kadar CRP pasien demam tifoid menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal dengan nilai signifikansi berturut-turut $p = 0,000$ dan $0,043$.

Tabel 4.2 Uji normalitas jumlah leukosit dan kadar CRP pasien demam tifoid

Variabel	p
Jumlah Leukosit ($10^3/\mu$ L)	0,043

Kadar CRP (mg/l)	0,000
------------------	-------

Hasil analisis menunjukkan bahwa data tersebut terdistribusi tidak normal maka uji korelasi menggunakan uji non parametrik yaitu Korelasi Spearman.

Tabel 4.3 Uji korelasi spearman jumlah leukosit dan kadar CRP pasien demam tifoid

Variabel	Koefisien Korelasi	Sig
Jumlah Leukosit ($10^3/\mu\text{L}$) dengan Kadar CRP (mg/l)	0,140	0,640

Berdasarkan hasil korelasi Spearman didapatkan koefisien korelasi atau $r = 0,140$ yang menunjukkan adanya hubungan yang sangat lemah antara jumlah leukosit dengan kadar CRP (*C-Reactive Protein*), sedangkan nilai $p = 0,640$ yang menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara jumlah leukosit dengan kadar CRP.

- Analisis Data
- Pembahasan

Penyakit *Typhoid Fever* (TF) atau masyarakat awam mengenalnya dengan tifus ialah demam yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella typhi* dan menyebar ke seluruh tubuh. *Salmonella typhi* (*S. typhi*) merupakan kuman patogen penyebab demam tifoid, yaitu penyakit infeksi sistemik yang disertai demam jangka panjang, adanya bakteremia disertai inflamasi yang dapat merusak organ-organ hati. Setelah penderita terinfeksi bakteri tersebut, gejala penyakitnya akan berlangsung selama satu hingga dua minggu. Gejala umum yang terjadi pada penyakit tifoid adalah demam naik secara bertahap pada minggu pertama lalu demam menetap (kontinyu) atau remiten pada minggu kedua. Demam terutama sore/malam hari, sakit kepala, nyeri otot, anoreksia, mual, muntah, konstipasi atau diare [9].

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Laboratorium RSUD diperoleh hasil yaitu: rata-rata jumlah leukosit 12,997 yang artinya normal pada orang sehat, sedangkan rata-rata nilai CRP sebesar 24,4 yang artinya lebih dari nilai rujukan CRP. Perhitungan menggunakan korelasi spearman didapatkan nilai koefisien korelasi atau r sebesar 0,140 yaitu adanya hubungan yang sangat lemah antara jumlah leukosit dengan kadar CRP, sedangkan nilai $p = 0,640$ yang menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan kadar CRP.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Cita pada tahun 2011 yaitu pada gambaran abnormal pemeriksaan hematologi yang sering ditemukan pada penderita demam tifoid yaitu leukopeni, leukositosis, atau leukosit normal, aneosinofilia, limfopenia, limfositosis, monositosis, peningkatan laju endap darah, anemia ringan, dan trombositopenia. Selain itu, penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yolanda pada tahun 2017 [10] didapatkan hasil CRP rata-rata 18,40 mg/L.

Penelitian terdahulu yang dilakukan Syamsul Arifin [11] jumlah leukosit pada penderita demam tifoid didapatkan hasil 20% penderita (65%) demam tifoid dengan kadar leukosit normal dan 11 penderita (35%) demam tifoid dengan kadar leukosit abnormal. Dari data tersebut diketahui bahwa penderita demam tifoid dengan kadar leukosit normal lebih banyak daripada penderita demam tifoid dengan kadar leukosit abnormal. *Abro et al* (2009) [12] telah melaporkan bahwa pada penderita demam tifoid hanya 14,6% penderita saja yang kadar leukositnya abnormal. Sedangkan penelitian pada penelitian *Choo et al* tahun 2001 [13] menyatakan kadar CRP padalanakidangan kultur *S.typhi* positif, uji Widal dan *Typhidot* positif sebesar 43 mg/L. Penelitian Adeputri tahun 2016 menyatakan kadar CRP pada pasien demam tifoid sebesar 53 mg/L. Hal ini dapat terjadi mungkin karena adanya perbedaan metode pemeriksaan kadar CRP dan subjek penelitian juga berbeda. Namun demikian, tetap saja terjadi peningkatan kadar CRP pada pasien demam tifoid yang melebihi nilai rujukan pada orang sehat [13; 14]

Selama terjadi infeksi, produk seperti lipopolisakarida (LPS) mengaktifkan makrofag dan sel lain untuk melepaskan berbagai sitokin seperti Interleukin 1, Interleukin 6, Interleukin 8 dan TNF sebagai respon imun non-spesifik terhadap antigen bakteri. Sitokin-sitokin ini merangsang hati untuk mensintesis dan melepaskan sejumlah protein plasma yang disebut protein fase akut, seperti *C-Reactive Protein*, *Mannan Binding Lectin* (MLB), asam glikoprotein A1, komponenamiloid P serum seruloplasmin, dan fibrinogen (Longo dan Fauci, 2013; [15]. Penelitian yang dilakukan Amal et al 2012 tentang efek demam tifoid terhadap sitokin (Interleukin 6 dan 8) dan *C-Reactive Protein* menunjukkan bahwa terjadi peningkatan signifikan dari rata-rata IL-6, IL-8 dan CRP yang berturut-turut sebesar 153 pg/ml, 131 pg/ml dan 37,2 mg/L [16].

VII. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan kadar CRP ($p=0,460$).

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium RSUD R.A Basoeni Mojokerto serta pihak-pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

References

1. Kasper, D.L., Fauci, A.S., Longo, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L., and Jameson, J.L. (2005). *Harrison's principles of Internal Medicine* 16th edition. New York: McGraw-Hill. Retrieved from <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2129>
2. Departemen Kesehatan Jawa Timur. (2013). *Profil Kesehatan Propinsi Jawa Timur*.
3. Widodo, D. (2006). *Demam Tifoid : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III (IV)*. Jakarta: Pusat Penerbit Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
4. World Health Organization. (2011). *Typhoid and other invasive salmonellosis*. WHO: Geneva
5. Rosinta, L., Suryani yani dewi., & Nurhayati, E. (2014). Hubungan durasi demam dengan kadar leukosit pada penderita demam tifoid anak usia 5-10 tahun yang dirawat inap di Rumah sakit Al-Ihsan periode januari-desember tahun 2014. *Karya ilmiah, Universitas Islam Bandung*, 43-48. Retrieved from <http://karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/dokter/article/download/1221/pdf>
6. Irawati., Melinda, H., & Idjradinata, P.S. (2010). Kesesuaian nilai C-reaktif protein dan procalcitonin dalam diagnosis pneumonia berat pada anak. *Jurnal saripediatri*, 12(2),78-81. Retrieved from <https://saripediatri.org/index.php/saripediatri/article/view/527>
7. Subanda, I.B., Purniti, N.P.S. (2010). Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Pneumonia bakteri pada anak. *Sari Pediatri. Universitas Udayana*. 12 (3), 184- 9. DOI: <http://dx.doi.org/10.14238/sp12.3.2010.184-9>. Retrieved from <https://saripediatri.org/index.php/saripediatri/article/view/512>
8. Handojo I., Edijanto SP., Probahoosodo MY & Mahartini NN. (2004). Comparison of the diagnostic value of local Widal slide test with imported Widal slide test. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 35 (2):366- 370. Retrieved from <https://www.semanticscholar.org/paper/Comparison-of-the-diagnostic-value-of-local-Widal-HandojoEdijanto/3a6c2e9185172bae8dc00d35d9b61392119c3c47>.
9. Dimitrov, T., Eded, E., Ossama, Albaksami., Shehab Al-Shehab., Abdul Kilani., Medhat, Shehab and Aref, Al-Nakkas. (2007). Clinical and microbiological investigation of typhoid fever in an infectious disease hospital in Kuwait. *Journal of Medical Microbiology*. 56 (2),538-544. DOI 10.1099/jmm.0.46814-0
10. Sari, C.Y., Santosa, B., & Prastiyanto, M, E. (2017). Hubungan Kadar C-Reactive Protein Dengan Laju Endap Darah Pada Pasien Widal Positif. *Skripsi. Universitas Muhammadiyah Semarang*. Retrieved from <https://repository.unimus.ac.id/1207>
11. Arifin, S., Hartoyo, E., & Srihandayani, D. (2009). Hubungan Tingkat Demam dengan Hasil Pemeriksaan Hematologi pada Penderita Demam Tifoid. *Skripsi Universitas Lambung Mangkurat Kalimantan*. Retrieved from <http://repository.unimus.ac.id/id/eprint/1253>
12. Abro, A. H., Abdou, A. M., Gangwani, J. L., Ustadi, A. M., Younis, N. J., & Hussain, H. S. (2009). Hematological and Biochemical Changes In Typhoid Fever. *Pakistan Journal Of Medical Science*, 25, 166-171.
13. Choo, K.E., David, T.M.E., Henry, R.L., Chan L.P., (2001). 'Serum C-Reactive Protein Concentrations in Malaysian Children with Enteric Fever'. *Journal of Tropical Pediatrics*, vol. 47, pp. 211-214. .
14. Idhyu, A.T. (2014). Perbedaan Kadar C-Reactive Protein pada Demam Akut karena Infeksi Dengue dan Demam Tifoid. *Jurnal Penyakit Dalam*, 3 (3), 138-141. Retrieved from <http://jurnalpenyakitdalam.ui.ac.id/index.php/jpdi/article/view/24/21>.
15. Bratawidjaja, K dan Rengganis, I. (2010). *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
16. Agustin & Melati. (2016). *Gambaran C-reaktif Protein Pada Obesitas*. Karya Tulis Ilmiah. Politeknik Kesehatan Bandung. 9-27. Retrieved from http://repository.poltekkesbdg.info/files/original/22bfe67a79c87259c1b5b7977_528fcf5.pdf