

Hubungan Derajat Kepositifan TUBEX TF dengan Angka Leukosit pada Pasien Demam Tifoid

The Relation between Degree Positivity of TUBEX TF toward Leukocytes Count in Patients with Typhoid Fever

Amalia Afiyatun Nazilah¹, Suryanto^{2*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

*Email: surya_patklin@yahoo.com

Abstrak

Demam tifoid adalah suatu penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Salah satu pemeriksaan penunjang untuk diagnosis demam tifoid dengan menggunakan uji serologi TUBEX TF yaitu pemeriksaan diagnostik *in vitro* semikuantitatif untuk mendeteksi demam tifoid akut, melalui deteksi spesifik adanya serum antibodi IgM terhadap antigen *S. typhi* O9 lipopolisakarida. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid. Jenis penelitian adalah observasional analitik untuk mengetahui hubungan derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid dengan desain *cross-sectional*. Data diambil dari rekam medis RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari 2011-April 2012, didapatkan 86 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari penelitian ini. Berdasarkan perhitungan statistik dengan uji *Spearman* didapatkan nilai $p = 0,781$ ($p > 0,05$) dan nilai *correlation coefficient* $-0,030$ yang menunjukkan hubungannya sangat lemah dengan arah korelasi negatif. Disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid.

Kata kunci: demam tifoid, angka leukosit, TUBEX TF

Abstract

Typhoid fever is an acute systemic infection disease caused by Salmonella typhi. One of the investigations for the diagnosis of typhoid fever by using serological test TUBEX TF, is an in vitro diagnostic examination semiquantitatively to detect acute typhoid fever, through the specific detection of serum IgM antibodies toward the antigen S. typhi O9 lipopolysaccharide. This research aims to determine the relation between degree positivity of TUBEX TF toward leukocytes count in patients with typhoid fever. This research is observational analytic with cross-sectional design to know relation between degree positivity of TUBEX TF toward leukocytes count in patients with typhoid fever. Data retrieved from the medical records RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta period January 2011-April 2012, found 86 patients who fill up the inclusion and exclusion criteria of the study. Based on statistical calculations obtained with the Spearman test $p=0.781$ ($p > 0.05$) and the correlation coefficient value is -0.030 indicating very weak relation with direction of the negative correlation. It can concluded that there was no significant relation between degree positivity of TUBEX TF toward leukocytes count in patients with typhoid fever.

Key words: typhoid fever, leukocytes count, TUBEX TF.

PENDAHULUAN

Demam tifoid merupakan suatu penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh bakteri gram negatif *Salmonella typhi*.¹ Demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan global bagi masyarakat dunia, terutama di negara yang sedang berkembang. Data dari *World Health Organization* (WHO) tahun 2003 memperkirakan terdapat sekitar 17 juta kasus demam tifoid di seluruh dunia dengan insidensi 600.000 kasus kematian tiap tahun.² Insidensi kasus demam tifoid di Indonesia masih sangat tinggi, diperkirakan 350-810 per 100.000 dengan angka kematian 0,6-5% sebagai akibat keterlambatan mendapat pengobatan.

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk diagnosis demam tifoid dengan menggunakan uji serologi TUBEX TF yaitu suatu pemeriksaan diagnostik *in vitro* semikuantitatif untuk mendeteksi demam tifoid akut melalui deteksi spesifik adanya serum antibodi IgM terhadap antigen *S. typhi* O9 lipopolisakarida. Prinsip kerja uji TUBEX TF yaitu mengukur kemampuan serum antibodi IgM tersebut dalam menghambat (inhibisi) reaksi antara antigen berlabel partikel lateks magnetik (reagen warna coklat) dan monoklonal antibodi berlabel lateks warna (reagen warna biru), selanjutnya ikatan inhibisi tersebut diseparasikan oleh suatu daya magnetik. Tingkat inhibisi yang dihasilkan adalah setara dengan konsentrasi antibodi IgM *S. typhi* dalam sampel. Hasil dibaca secara visual dengan membandingkan warna akhir reaksi terhadap skala warna.³ Hasil positif pada uji TUBEX TF ini menunjukkan terdapat infeksi *Salmonella serogrup* D dan akan memberikan hasil negatif pada infeksi *Salmonella paratyphi*.⁴

HASIL

Tabel 1. Interpretasi Hasil TUBEX TF

Skor	Interpretasi	Keterangan
<2	Negatif	Tidak menunjukkan infeksi demam tifoid aktif
3	<i>Borderline</i>	Pengukuran tidak dapat disimpulkan. Ulangi pengujian, apabila masih meragukan, lakukan sampling ulang beberapa hari kemudian.
4-5	Positif	Menunjukkan infeksi demam tifoid aktif
>6	Positif	Indikasi kuat infeksi demam tifoid aktif

Pada pemeriksaan darah perifer, gambaran yang sering ditemukan berupa leukopenia, namun dapat pula terjadi jumlah leukosit normal atau leukositosis.⁴ Endotoksin lipopolisakarida pada *S. typhi* dapat menyebabkan leukopenia, sehingga pada hasil laboratorium demam tifoid dapat ditemukan leukopenia dan neutropenia, tetapi untuk leukopenia berat (<2000 sel per mikroliter) jarang terjadi.⁵

Penelitian yang menghubungkan antara derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid sampai saat ini belum pernah dilakukan. Akan tetapi, penelitian yang membandingkan sensitivitas dan spesifisitas uji TUBEX TF dengan uji serologi lainnya telah banyak dilakukan. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian untuk mengkaji hubungan antara derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*

mengenai hubungan derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid. Subyek penelitian berasal dari data sekunder berupa rekam medis pada pasien demam tifoid rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari 2011-April 2012 didapatkan data sebanyak 86 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk kriteria inklusi yaitu dilakukan pemeriksaan TUBEX TF dan pemeriksaan angka leukosit dalam waktu yang bersamaan dan hasil pemeriksaan TUBEX TF harus positif yaitu skor ≥ 4 , sedangkan untuk kriteria eksklusinya yaitu pasien yang mempunyai riwayat penyakit dengan penurunan angka leukosit dan pasien yang mengkonsumsi obat-obatan yang dapat menurunkan angka leukosit.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah derajat kepositifan TUBEX TF dan variabel terikat adalah angka leukosit yang dikategorikan menjadi leukopenia, normal dan leukositosis.

Instrumen dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien demam tifoid di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari 2011-April 2012 yang memuat data hasil pemeriksaan TUBEX TF dan pemeriksaan angka leukosit.

Data dianalisis dengan uji korelasi *Spearman* sebagai uji hipotesis untuk mengetahui hubungan derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid.

Tabel 2. menunjukkan bahwa sebagian besar pasien demam tifoid berjenis kelamin pria, sebanyak 44 orang (51,2%), sedangkan 42 orang (48,8%) adalah wanita. Berdasarkan kelompok umur 26-55 tahun, terdapat 46 orang (53,5%), 22 orang (25,6%) pada kelompok umur 15-25 tahun, kelompok umur 5-14 tahun, terdapat 15 orang

Tabel 2. Deskripsi Pasien Demam Tifoid Berdasarkan Jenis Kelamin, Umur, Derajat Kepositifan TUBEX TF, Angka Leukosit

Karakteristik	n	%
Jenis Kelamin		
Pria	44	51,2
Wanita	42	48,8
Total	86	100
Umur		
5-14	15	17,4
15-25	22	25,6
26-55	46	53,5
>55	3	3,5
Total	86	100
Derajat Kepositifan TUBEX TF		
Positif 4	40	46,5
Positif 5	8	9,3
Positif 6	27	31,4
Positif 7	3	3,5
Positif 8	8	9,3
Total	86	100
Angka Leukosit		
Leukopenia	11	12,8
Normal	71	82,6
Leukositosis	4	4,7
Total	86	100

Sumber: Data Rekam Medis RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari 2011-April 2012.

(17,4%), dan 3 orang (3,5%) pada kelompok umur lebih dari 55 tahun.

Berdasarkan derajat kepositifan TUBEX TF pada Tabel 2. menjelaskan bahwa pasien demam tifoid dengan hasil pemeriksaan TUBEX TF positif 4 sebanyak 40 orang (46,5%), 8 orang (9,3%) dengan hasil positif 5; 27 orang (31,4%) dengan hasil positif 6; 3 orang (3,5%) dengan hasil positif 7 dan 8 orang (9,3%) dengan hasil positif 8. Persentase tertinggi dari hasil pemeriksaan TUBEX TF pada pasien demam tifoid adalah positif 4.

Berdasarkan angka leukosit pasien demam tifoid pada Tabel 2. tampak bahwa sebagian besar pasien demam tifoid memiliki angka leukosit yang normal, yaitu sebanyak 71 orang (82,6%), sedang-

Tabel 3. Deskripsi Angka Leukosit Berdasarkan Statistik

	n	Min	Max	Mean	SD
Angka leukosit	86	2,5	14,2	6,6616	2,517
		rb/ μ l	rb/ μ l		9

Sumber: Data Rekam Medis RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari 2011-April 2012.

Tabel 4. Tabulasi Data Derajat Kepositifan TUBEX TF dengan Angka Leukosit pada Pasien Demam Tifoid

Derajat Kepositifan TUBEX TF	Angka Leukosit (n)			Total
	Leukopenia	Normal	Leukositosis	
Positif 4	6 (7 %)	31 (36 %)	3 (3,5 %)	40 (46,5 %)
Positif 5	1 (1,2 %)	7 (8,1 %)	0 (0 %)	8 (9,3 %)
Positif 6	2 (2,3 %)	24 (27,9 %)	1 (1,2 %)	27 (31,4 %)
Positif 7	0 (0 %)	3 (3,5 %)	0 (0 %)	3 (3,5 %)
Positif 8	2 (2,3 %)	6 (7 %)	0 (0 %)	8 (9,3 %)
Total	11 (12,8 %)	71 (82,6 %)	4 (4,7 %)	86 (100 %)

Sumber : Data Rekam Medis RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta periode Januari 2011-April 2012

kan yang leukopenia ada 11 orang (12,8 %) dan 4 orang (4,7 %) leukositosis.

Pada Tabel 3. menunjukkan bahwa angka leukosit pada pasien demam tifoid rata-rata sebesar 6,6616 rb/ μ l dengan nilai minimum 2,5 rb/ μ l dan nilai maximum adalah 14,2 rb/ μ l (SD=2,5179). Angka 6,6616 rb/ μ l berada dalam rentang nilai normal (dewasa laki-laki 3,8-10,6 rb/ μ l; dewasa perempuan 3,6-11,0 rb/ μ l; 6tahun 5.000-14.500/ μ L; 8-12 tahun 4.500-13.500/ μ L; 14-16 tahun 4.500-13.000/ μ L dan 18 tahun 4.500-12.500/ μ L).

Hasil tabulasi data derajat kepositifan TUBEX TF dengan angka leukosit menunjukkan bahwa pasien demam tifoid dengan hasil pemeriksaan TUBEX TF positif 4 sebanyak 40 orang (46,5 %), dari jumlah tersebut 6 orang (7%) diantaranya ditemukan leukopenia, 31 orang (36 %) normal dan 3 orang (3,5%) leukositosis. Selain itu, untuk hasil TUBEX TF positif 5 didapatkan 8 orang (9,3 %), dengan 1 orang (1,2 %) leukopenia, 7 orang (8,1 %) normal dan tidak ditemukan pasien dengan leukositosis. Pada hasil TUBEX TF positif 6 terdapat 27 orang (31,4 %) yang diantaranya 2 orang (2,3 %) leukopenia, 24 orang (27,9 %) normal dan hanya ada 1 orang (1,2 %) dengan leukositosis. Berdasarkan hasil TUBEX TF positif 7 ada 3 orang (3,5 %) dengan angka leukosit normal dan tidak ditemukan pasien dengan leukopenia maupun leukositosis. Berdasarkan hasil TUBEX TF positif 8

didapatkan 8 orang (9,3 %), dengan 2 orang (2,3 %) diantaranya mengalami leukopenia, 6 orang (7 %) memiliki angka leukosit normal dan tidak ada yang mengalami leukositosis. Berdasarkan tabel tersebut tampak bahwa pada hasil TUBEX TF positif 4 memiliki jumlah orang terbanyak dengan leukopenia, angka leukosit normal dan leukositosis dibandingkan dengan derajat kepositifan TUBEX TF lainnya.

Hasil analisis data dengan uji *Spearman* didapatkan nilai $p = 0,781$ ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid. *Correlation coefficient* didapatkan -0,030, hal ini menunjukkan hubungannya sangat lemah dengan arah korelasi negatif.

DISKUSI

Hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin didapatkan bahwa pasien demam tifoid yang berjenis kelamin pria lebih banyak dibandingkan dengan wanita. Hal ini hampir sama dengan data dari penelitian yang dilakukan oleh Pohan (2004),⁶ tentang manifestasi klinis dan hasil laboratorium pada pasien demam tifoid di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta, berdasarkan karakteristik data dari 119 subyek penelitian menunjukkan bahwa pria lebih mendominasi sebanyak 70 orang (58,8 %) dan wanita 49 orang (41,2 %). Menurut Khosla (2008),⁷

tidak ada predileksi yang khusus untuk kasus demam tifoid berdasarkan jenis kelamin, akan tetapi penyakit ini lebih umum terjadi pada pria daripada wanita dikarenakan pria lebih banyak terpapar dengan kuman *S. typhi* dibandingkan wanita sebab pada pria aktivitas di luar rumah lebih banyak. Walaupun demikian, perbedaan persentase antara pria dan wanita ini tidak banyak.

Hasil penelitian berdasarkan kelompok umur didapatkan bahwa pasien demam tifoid lebih banyak ditemukan pada dewasa yaitu pada kelompok umur 26-55 tahun. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang banyak menyebutkan bahwa prevalensi tertinggi terjadi pada kelompok umur 3-19 tahun dan ada juga yang menyebutkan kelompok umur 12-29 tahun. Akan tetapi, apabila dicermati maka hasil beberapa penelitian tersebut memperlihatkan usia-usia sekolah, usia remaja dan dewasa muda yang biasanya pada kelompok ini mempunyai ruang lingkup gerak yang tinggi sehingga dimungkinkan kelompok ini mengenal jajanan di luar rumah, padahal tempat jajan tersebut belum tentu terjamin kebersihannya.¹

Berdasarkan pada penelitian Vollaard (2004),⁸ tentang faktor risiko pada demam tifoid di Jakarta-Indonesia, menyebutkan beberapa faktor resiko untuk demam tifoid yaitu lingkungan rumah yang padat penduduk, kontak dengan penderita demam tifoid dalam rumah tangga, tidak menggunakan sabun saat mencuci tangan, tidak ada toilet dalam rumah tangga, kurangnya suplai air, kebiasaan makan di warung pinggir jalan, berbagi piring yang sama dengan orang lain saat makan dan banjir.

Persentase tertinggi dari hasil pemeriksaan TUBEX TF pada pasien demam tifoid adalah positif

4 yang menunjukkan infeksi demam tifoid aktif, akan tetapi belum menjadi indikasi kuat terjadinya infeksi. Hal ini bisa dikarenakan pemeriksaan TUBEX TF dilakukan pada saat titer antibodi dalam serum masih rendah yaitu sebelum hari ke 4-5 demam pada infeksi primer dan hari ke 2-3 demam pada infeksi sekunder.⁴

Deskripsi pasien demam tifoid berdasarkan angka leukosit sebagian besar memiliki angka leukosit normal dengan rata-rata sebesar 6,6616 rb/ μ l (SD=2,5179). Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Pohan (2004),⁶ hasil laboratorium yang ditemukan pada penelitiannya yaitu 45,3% subyek leukopenia, 51,3% normal dan 3,4% leukositosis.

Berdasarkan interpretasi hasil TUBEX TF bahwa meningkatnya derajat kepositifan TUBEX TF maka akan semakin menunjukkan indikasi kuat terjadinya infeksi demam tifoid aktif dengan skor 4-5 berarti positif yang menunjukkan infeksi demam tifoid aktif dan skor positif >6 menjadi indikasi kuat adanya infeksi demam tifoid aktif.³ Uji TUBEX TF ini hanya dapat mendeteksi IgM, yang membuat tes ini sangat bernilai dalam menunjang diagnosis infeksi akut. TUBEX TF tidak dapat mendeteksi IgG sehingga tidak dapat digunakan sebagai modalitas untuk mendeteksi infeksi di waktu lampau.⁴

WHO (2003),² mengemukakan bahwa antigen O9 (LPS) *S. typhi* merupakan antigen yang sangat spesifik karena epitope imunodominannya sangat jarang terdapat di *deoxyhexose sugar* sebagaimana yang ada di *nature* (alam). Secara imunologi, antigen O9 bersifat imunodominan sehingga dapat merangsang respon imun secara *independent* terhadap timus dan merangsang mitosis sel B tanpa

bantuan dari sel T, oleh karena itu respon terhadap antigen O9 berlangsung cepat sehingga deteksi terhadap anti O9 dapat dilakukan lebih dini, yaitu pada hari ke 4-5 untuk infeksi primer dan hari ke 2-3 untuk infeksi sekunder.⁴

Patogenesis terjadinya demam tifoid ini diawali dengan masuknya kuman *S. typhi* ke dalam tubuh manusia melalui makanan yang terkontaminasi kuman.⁴ Pada saat melewati lambung dengan suasana asam ($\text{pH} < 2$) banyak kuman yang mati. Kuman yang masih hidup akan mencapai usus halus dan kemudian akan berkembang biak.⁹ Bila respon imunitas humoral mukosa (IgA) usus kurang baik, maka kuman akan menembus sel-sel epitel (terutama sel M) dan selanjutnya ke lamina propia. Di lamina propia kuman berkembang biak dan difagosit oleh sel-sel fagosit terutama makrofag. Kuman dapat hidup dan berkembang biak di dalam makrofag dan selanjutnya dibawa ke *plaque Peyer* ileum distal dan kemudian menuju ke kelenjar getah bening mesenterika. Selanjutnya melalui ductus torasikus kuman yang berada di dalam makrofag ini masuk ke dalam sirkulasi darah (mengakibatkan bakteremia pertama yang asimtomatik) dan menyebar ke seluruh organ retikuloendotelial tubuh terutama hati dan limpa. Di organ-organ ini kuman akan meninggalkan sel-sel fagosit dan kemudian berkembang biak di luar sel atau ruang sinusoid dan selanjutnya masuk ke dalam sirkulasi darah lagi untuk kedua kalinya yang dapat mengakibatkan bakteremia disertai tanda-tanda dan gejala penyakit sistemik.⁴

Bakteri *S. typhi* ini memiliki beberapa tempat yang disukai yaitu hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu dan *plaque Payer* dari ileum terminal.⁹ Di dalam hati, kuman masuk ke dalam kan-

dung empedu, berkembang biak dan bersamaan dengan cairan empedu diekskresikan secara *intermittent* ke dalam lumen usus. Sebagian kuman dikeluarkan melalui feses dan sebagian masuk lagi ke dalam sirkulasi setelah menembus usus. Proses yang sama terulang kembali, karena makrofag telah teraktivasi dan hiperaktif maka saat fagositosis kuman *Salmonella*, terjadi pelepasan mediator inflamasi yang selanjutnya akan menimbulkan gejala reaksi inflamasi sistemik seperti demam, malaise, mialgia, sakit kepala, gangguan pencernaan, instabilitas vaskular, gangguan mental dan koagulasi.⁴

Keusch (1999),⁵ mengemukakan bahwa endotoksin lipopolisakarida pada *S. typhi* dapat menyebabkan leukopenia, sehingga pada hasil laboratorium dari 25% pasien demam tifoid dapat ditemukan leukopenia dan neutropenia, tetapi untuk leukopenia berat (<2000 sel per mikroliter) jarang terjadi. Holland dan Gallin (2008),¹⁰ juga berpendapat bahwa infeksi yang terjadi pada demam tifoid dapat menyebabkan penurunan produksi neutrofil sehingga pada hasil laboratorium dapat ditemukan neutropenia.

Leukopenia merupakan penurunan jumlah sel darah putih di darah perifer yang dapat terjadi karena berkurangnya jumlah salah satu jenis leukosit yang umumnya disebabkan oleh penurunan neutrofil (neutropenia). Hal ini dapat disebabkan oleh granulopoiesis yang tidak adekuat atau karena destruksi neutrofil yang berlebihan dan dipercepat. Limpa yang membesar juga dapat menyebabkan percepatan pembersihan sel darah putih.¹¹

Jumlah leukosit pada demam tifoid dapat pula normal yang diakibatkan oleh patogenesis dari demam tifoid itu sendiri. *Salmonella* melakukan

penetrasi ke lapisan mukosa usus, setelah itu *S.typhi* akan difagositosis oleh sel fagosit, bakteri ini justru akan bertahan di dalam sel fagosit yang dapat memberikan perlindungan bagi bakteri untuk menyebar ke seluruh tubuh dan terlindung dari antibodi serta agen-agen antimikrobal sehingga tidak terjadi respon tubuh untuk meningkatkan jumlah leukosit.¹²

Leukositosis umum terjadi pada anak-anak selama 10 hari pertama sakit dan pada kasus dengan komplikasi perforasi usus atau terjadi infeksi sekunder.¹³ Pada pemeriksaan hitung jenis leukosit dapat terjadi aneosinofilia maupun limfopenia.⁴

SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat kepositifan TUBEX TF terhadap angka leukosit pada pasien demam tifoid dengan nilai $p = 0,781$ ($p > 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Herawati, M.H., Ghani, L. Hubungan Faktor Determinan dengan Kejadian Demam Tifoid di Indonesia Tahun 2007. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, 2009; XIX(4):165-173.
2. World Health Organization. *In Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever*. Switzerland: Geneva. 2003. Diakses pada tanggal 24 November 2012 dari http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_V&B_03.07.pdf
3. Chrishantoro, T. *Informasi Produk TUBEX® TF*. Jakarta: PT. Pacific Biotekindo Intralab. 2006.
4. Widodo, D. Demam Tifoid. *In* A. W. Sudoyo, B. Setiyohadi, I. Alwi, M. Simadibrata & S. Setiati (Eds.). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, jilid III, edisi V. Jakarta: InternaPublishing. 2009. pp 2797-2805.
5. Keusch, G. T. Salmonellosis. *In* K. J. Isselbacher, E. Braunwald, J. D. Wilson, J. B. Martin, A. S. Fauci, *et al.* (Eds.). *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*, Ed. 13, Vol. 2, editor edisi bahasa Indonesia Ahmad H. Asdie. Jakarta: EGC. 1999. pp 755-758.
6. Pohan, H. T. Clinical and Laboratory Manifestation of Typhoid Fever at Persahabatan Hospital, Jakarta. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*, 2004. 36(2):78-83.
7. Khosla, S.N. *Typhoid Feverits Cause, Transmission And Prevention*. India: Atlantic. 2008. p 25. Diakses 24 November 2012 dari http://www.google.co.id/books?hl=id&lr=&id=YHSsvz8nT_QC&oi=fnd&pg=PR5&dq=leukocyte+typhoid+fever&ots=abG7cgFiID&sig=ySEHfS5S3lpAXVpn6wEliTnM4Rs&redir_esc=y#v=onepage&q=leukocyte%20typhoid%20fever&f=false
8. Vollaard AM, Ali S, van Asten HA, Widjaja S, Visser LG, Surjadi C, *et al.* Risk Factors for Typhoid and Paratyphoid Fever in Jakarta, Indonesia. *JAMA*, 2004; 291(21): 2607-2615.
9. Soedarmo, S.P.S., Garna, H., Hadinegoro, S.R.S., & Satari, H.I. *Buku Ajar Infeksi & Pediatri Tropis*. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2008. pp 338-345.
10. Holland, S.M., & Gallin, J.I. Disorders of Granulocytes and Monocytes. *In* A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, *et al.* (Eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. Vol. 1*. New York: McGraw-Hill Publishing. 2008. pp 375-382.

11. Kumar, V., Cotran, R. S., & Robbins, S. L. Buku Ajar Patologi Robbins, alih bahasa oleh Brahm U. Pendit dari buku *Robbins basic pathology*, editor edisi bahasa Indonesia H. Hartanto, N. Darmaniah & N. Wulandari, Ed. 7, Vol. 2. Jakarta: EGC. 2007. pp 466-467.
12. Gershon, A., Hotez, P., Katz, S. (Eds.). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th ed. Pennsylvania: Mosby. 2004. Diakses pada tanggal 24 November 2012 dari <http://el.trc.gov.om:4000/htmlroot/MEDICAL/tcolon/microbiology/General/E-Books/Infectious%20Diseases%20of%20Children%2011th%20ed.pdf>
13. Pagues, D.A., & Miller, S.I. Salmonellosis. In A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, *et al. Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. Vol. 1. New York: McGraw-Hill Publishing. 2008. pp 956-959.