

PROFIL MANIFESTASI KLINIS DAN LABORATORIUM PASIEN DEMAM TIFOID DI RUMAH SAKIT PKU BANTUL

PROFILE OF CLINICAL MANIFESTATION AND LABORATORY TYFOID FEVER PATIENTS AT PKU HOSPITAL, BANTUL

Ninda Devita^{1*}, Muhammad Syafiq Riski², Rian Marufi³, Ulil Albab Habibah⁴

¹ Department Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Sleman, Yogyakarta, Indonesia,
*e-mail: ninda.devita@uii.ac.id

² Department THT-KL, RSUD Wonosari, Gunung Kidul, Yogyakarta, Indonesia

³ Program Studi Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan,
Universitas Gadjah Mada, Sleman, Yogyakarta, Indonesia

⁴ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Sleman, Yogyakarta,
Indonesia

(Naskah diterima: 18 Agustus 2023. Disetujui: 25 Oktober 2023)

Abstrak. Indonesia termasuk negara dengan angka kejadian tifoid tinggi. Demam tifoid dapat memberikan berbagai manifestasi klinis dan hasil laboratorium. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium pada pasien yang didiagnosis tifoid di RS PKU Bantul Yogyakarta. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif restrospektif menggunakan data rekam medis. Data yang dikumpulkan meliputi gambaran manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium penunjang. Analisis data disajikan dalam bentuk diagram distribusi frekuensi. Sebanyak 72 pasien demam tifoid di RS PKU Bantul tahun 2014-2015 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi masuk menjadi subjek penelitian. Sebanyak 53% subjek adalah perempuan. Rerata usia subjek penelitian adalah 32 ± 14 tahun. Gejala utama yang didapatkan adalah demam (99%) lalu gejala gangguan gastrointestinal sebanyak 91% berupa mual, nyeri epigastrium, muntah, diare, dan konstipasi. Gejala lain yang sering ditemukan adalah nyeri kepala (37%), nyeri otot (11%), dan batuk (8%). Hasil pemeriksaan fisik yang dominan berupa hepatomegali dan lidah kotor (19% dan 5% kasus). Abnormalitas pemeriksaan laboratorium yang dominan adalah kenaikan SGOT (46%), SGPT (39%), anemia (26%), dan leukopenia (22%). Dari penelitian ini disimpulkan, pada pasien demam tifoid sering ditemukan demam, gejala gastrointestinal, nyeri kepala disertai leukopenia, anemia dan kenaikan enzim hepar pada pemeriksaan laboratorium.

Kata Kunci : demam tifoid, manifestasi klinis, pemeriksaan laboratorium

Abstract. Typhoid fever can give various clinical manifestations and laboratory. This study is a retrospective descriptive study using medical record data. The data collected was clinical manifestations and laboratory then presented in a frequency distribution diagram. A total of 72 typhoid fever patients at PKU Hospital Bantul in 2014-2015 were included as subjects. A 53% of the subjects were women. The mean age was 32 ± 14 years. The main symptoms were fever (99%), gastrointestinal symptoms (91%), headache (37%), muscle aches (11%), and cough (8%). The dominant physical examination found hepatomegaly and dirty tongue (19% and 5%). The main laboratory abnormalities were increased SGOT (46%), SGPT (39%), anemia (26%), and leukopenia (22%). It was concluded, typhoid fever patients often found fever, gastrointestinal symptoms, headache accompanied by anemia, leukopenia, and elevated liver enzymes in laboratory tests.

Keywords : typhoid fever, clinical manifestation, laboratory test

PENDAHULUAN

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella*. *Salmonella* dapat menular melalui fekal oral yang terkontaminasi di air, makanan, muntahan pasien dari penderita ke orang lain. Risiko penularan meningkat di lingkungan dengan kualitas kebersihan buruk dan higienitas yang

rendah. Pada tahun 2019, sekitar 9 juta penduduk dunia terkena demam tifoid setiap tahun yang menyebabkan 110.000 kematian per tahun.² Kasus penularan demam tifoid paling tinggi di Asia Selatan, Asia Tenggara, dan Sub-Sahara Afrika.³ Data yang dilaporkan dari 59-62 negara di WHO dan UNICEF, insidensi demam tifoid meningkat dari 8800 kasus terlapor pada 2018 menjadi 1 juta kasus pada 2021.⁴ Data penyakit demam tifoid di



Indonesia tahun 2019 pada laki-laki 87.06 DALYs (death and disability) per 100.000 dan lebih rendah pada perempuan sebanyak 122.99 DALYs per 100.000.⁵

Demam tifoid dapat memberikan berbagai spektrum klinis. Manifestasi dari penyakit ini sangat bervariasi dari demam ringan sampai komplikasi multipel. Gejala klasik demam tifoid yaitu demam “stepladder” dan toksisitas saat ini jarang ditemukan terutama setelah pemakaian antibiotik luas sebelumnya. Banyak faktor yang mempengaruhi gejala dan hasil pemeriksaan laboratorium yang muncul. Faktor tersebut diantaranya adalah durasi demam sebelum terapi, pemakaian antibiotik, umur pasien, riwayat vaksinasi, dan virulensi kuman.^{6,7}

Pada kasus demam tifoid, demam dilaporkan pada >75% kasus dan nyeri perut hanya dilaporkan pada 30-40% kasus.^{8,9} Penelitian yang dilakukan di Ethiopia menunjukkan manifestasi klinis demam tifoid yang ditemukan masih berupa demam “stepladder”, anoreksia, lidah kotor, diare, bradikardia relatif, neutropenia, dan hematomegali.⁶ Penelitian lain di Jakarta menunjukkan gejala predomanan demam tifoid adalah nyeri kepala, nyeri epigastric, nausea, anoreksia, bersamaan dengan demam sore hari.¹⁰ Namun penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit St. John Medical College, Bangalore pada 113 kasus dengan kultur darah positif menunjukkan gejala atipikal seperti artritis, hemolisis akut, dan demam tifoid berulang.¹

Diagnosis kerja masih memegang peranan penting di negara berkembang termasuk di Indonesia. Diagnosis kerja demam tifoid tidak spesifik karena gejala dan tanda dari demam tifoid tidak khas dan serupa dengan penyakit lain seperti demam berdarah dan malaria. Pemeriksaan laboratorium sederhana berupa darah rutin dan widal memiliki spesifisitas yang rendah. Pemeriksaan laboratorium spesifik seperti pemeriksaan kultur ataupun serologi IgM tifoid jarang dilakukan karena keterbatasan fasilitas dan masalah.^{12,13} Penelitian menunjukkan demam minimal tiga hari dengan satu atau lebih gejala demam saat admisi, tidak adanya batuk, dan kesulitan beraktivitas selama tiga hari memiliki sensitivitas 94,6% dan spesifisitas 13,6% untuk diagnosis demam tifoid.¹⁴

Penelitian yang sudah ada banyak membahas tentang temuan manifestasi klinis dan perubahan hasil laboratorium pasien demam tifoid.

Sebaran terkait temuan yang ada berdasar durasi demam sebelum diagnosis tidak dibahas. Penelitian yang kami lakukan bertujuan untuk mengetahui gambaran manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium pada pasien yang didiagnosis demam tifoid di RS PKU Bantul. Kejadian demam tifoid cukup tinggi di rumah sakit tersebut bahkan menduduki peringkat ketiga pasien rawat inap tahun 2014-2015. Penelitian ini juga menilai sebaran manifestasi klinis pada berbagai durasi demam.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional deskriptif. Pengambilan data dilakukan pada bulan Juli 2016 di RSU PKU Bantul Yogyakarta. Seluruh data diambil dari data rekam medis RSU PKU Bantul Yogyakarta. Penelitian ini berjalan setelah mendapatkan Surat Keterangan Lolos Kaji Etik (Ethical Clearance) dari Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam (No.9/Ka.Kom.Et/70/KE/VII/2016) dan Surat Ijin Penelitian dari RS PKU Bantul.

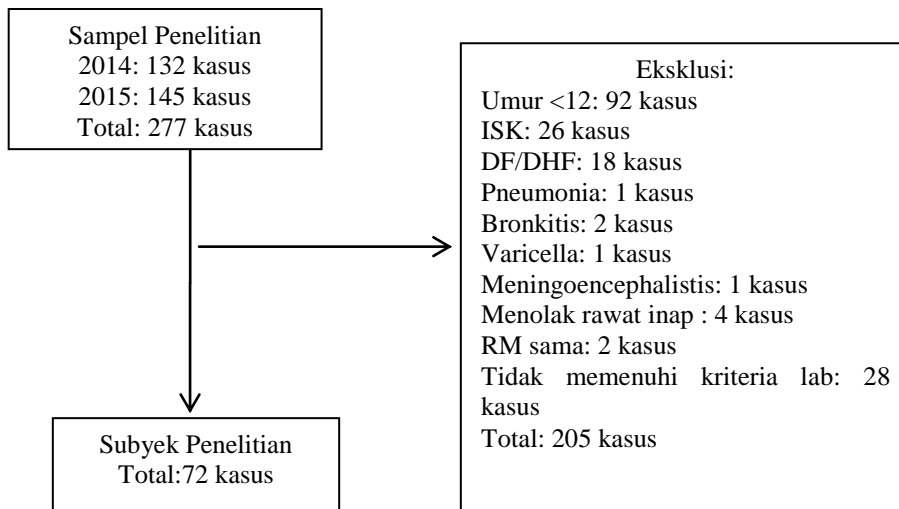
Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien demam tifoid yang menjalani rawat inap di RSU PKU Bantul periode 1 Januari 2014 – 31 Desember 2015. Pasien demam tifoid dinyatakan oleh dokter spesialis berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang laboratorium dengan titer widal $\geq 1/320$ dan tubex ≥ 4 .¹⁵ Pasien dengan usia di atas 12 tahun dimasukkan dalam penelitian ini. Pasien dengan penyakit penyerta lain dan pasien dengan data laboratorium tidak lengkap dieksklusikan. Cara pemilihan subjek dilakukan dengan metode consecutive sampling.

Variabel-variabel yang dilihat pada penelitian ini adalah manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium pada penyakit demam tifoid. Manifestasi klinis yang diteliti terdiri dari demam, nyeri epigastrik, nyeri otot, batuk, diare konstipasi, nausea, vomiting, anoreksia, lidah kotor, bradikardia relatif, hepatomegali, splenomegali. Data manifestasi klinis dinilai sebagai ya atau tidak.

Sedangkan data laboratorium yang diambil berupa darah rutin (angka hemoglobin, eritrosit, leukosit, trombosit) dan tes fungsi hati (SGOT dan SGPT). Parameter hemoglobin kemudian dibagi menjadi anemia dan normal dengan titik potong <12 g/dL untuk wanita dan <13

g/dL untuk pria.¹⁶ Leukopenia didefinisikan bila jumlah leukosit di bawah 4000 x103/ µL¹⁷. Leukositosis diperoleh dari hasil jumlah leukosit diatas 11.000 x103/µL.¹⁷ Jumlah trombosit dibagi menjadi trombotosis dan trombotopenia. Trombotopenia didefinisikan sebagai jumlah trombosit <150.000 x103/ µL sedangkan trombotosis adalah ketika jumlah trombosit > 450.000 x103/ µL.¹⁸ Tes fungsi hati dikatakan mengalami kelainan jika nilainya diatas 46 U/L.¹⁹

Variabel dengan data katagorik disajikan dalam bentuk proporsi (%). Sedangkan data numerik disajikan berupa rerata ± SD atau median (min-max) bergantung pada sebaran data. Data analisis data disajikan dalam bentuk diagram distribusi frekuensi untuk masing-masing variabel.



Gambar 1. Jumlah Subjek Penelitian

Proporsi penelitian ini hampir sama dengan beberapa penelitian sebelumnya di mana subjek perempuan lebih banyak dibandingkan dengan jenis kelamin laki-laki.²⁰ Sedangkan penelitian yang dilakukan lain menemukan proporsi subjek laki-laki yang menderita demam tifoid lebih banyak dibanding Perempuan.²¹ Perbedaan yang terjadi kemungkinan karena perbedaan populasi. Penelitian menunjukkan

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif menggunakan data rekam medis pada tahun 2014 sampai 2015. Total 277 kasus demam tifoid di RS PKU Bantul yang terdiri dari 132 kasus terjadi pada tahun 2014 dan 145 kasus pada tahun 2015. Sebanyak 205 kasus tidak memenuhi kriteria sehingga hanya 72 kasus yang menjadi subjek penelitian pada gambar 1.

Subjek penelitian ini terdiri dari 48% laki-laki dan 52% perempuan. Rerata usia subjek penelitian adalah 32±14 tahun. Kelompok usia terbanyak yang menderita demam tifoid adalah pada kelompok usia dewasa (26-45 tahun) sebanyak 45%.

kejadian demam tifoid independent terhadap jenis kelamin. Kondisi ini terdapat di semua kelompok umur.²² Usia 20-30 tahun memiliki resiko lebih tinggi terkena demam tifoid karena gaya hidup yang kurang higienis sejalan dengan tingginya aktivitas di luar rumah. Makanan yang terkontaminasi adalah sumber utama penularan infeksi di dewasa muda.²³

Tabel 1. Karakteristik Demografis Subjek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
JenisKelamin		
Laki-laki	34	47%
Perempuan	38	53%
Usia (mean 32 ±14 tahun)		
Remaja (12-25)	27	37%
Dewasa (26-45)	33	46%
Lansia (>45)	12	17%

Hasil penelitian ini menunjukkan gejala utama yang dirasakan oleh subyek penelitian adalah demam (99%), diikuti dengan gejala gangguan gastrointestinal sebanyak 90% berupa mual, nyeri epigastrium, vomiting, diare, dan konstipasi. Gejala lain yang sering ditemukan adalah nyeri kepala (37%), nyeri otot (11%), dan batuk (8%). Sedangkan hasil pemeriksaan fisik yang dominan berupa hepatomegali dan lidah kotor (19% dan 4% kasus) pada tabel 2.

Beberapa penelitian lain didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan penelitian ini. Gejala terbanyak selain demam adalah gangguan gastrointestinal 84%.⁶ Penelitian pada dewasa muda menggambarkan hasil yang sama pada penelitiannya terhadap pasien di Fiji. Gangguan pasien mengalami demam (96,9%), diare (66,9%), muntah (33,5%), dan sakit perut (30,2%).⁸

Penelitian lain yang dilakukan di Lebanon selama dua tahun observasi menunjukkan gejala yang paling umum muncul adalah demam (100%), sakit kepala (56,5%), sakit perut (46,4%), diare (40,6%) dan muntah (39,1%).²⁴ Farmakiotis et al (2013) menemukan hal yang sama pada observasi lima tahun di Jacobi Medical Center, USA. Pasien demam tifoid keluhan tersering adalah gangguan gastrointestinal seperti diare (90,9%) dan nyeri abdomen (41,2%).²⁵ Sedangkan penelitian yang dilakukan saat terjadi outbreak di Songkhla, Thailand 2009-2011 menunjukkan gejala diare berdarah tanpa lendir, muntah, sakit perut, dan sakit kepala masing-masing ditemukan pada 48,4%, 36,7%, 22,8%, dan 21,2% pasien.²⁶ Perbedaan ini kemungkinan dikarenakan desain penelitian yang retrospektif sangat bergantung dari ketrampilan petugas medis saat menganamnesis pasien saat itu.

Pemeriksaan fisik yang khas pada pasien demam tifoid adalah ditemukannya demam bertahap yang berkelanjutan (39-40°C). Gejala umum lainnya termasuk menggigil, sakit perut, hepatosplenomegali, ruam (rose spot), mual, anoreksia, diare atau konstipasi, sakit kepala, dan batuk kering.²⁷ Menurut Noor et al., manifestasi klinis yang dominan muncul demam, anoreksia, nyeri tubuh, nyeri perut, dan diare. Kadang-kadang beberapa pasien mengalami perdarahan gastrointestinal, perforasi ileum, peritonitis dan ensefalopati.²⁸ Penjelasan tersebut didukung oleh Di Domenico et al. bahwa gejala utama penyakit ini adalah demam nonspesifik, yang meningkat selama minggu pertama sakit, umumnya mencapai

fase stabil pada minggu kedua dengan suhu sekitar 39–40 °C, dengan sedikit variasi diurnal. Gejala umum lainnya termasuk menggigil, sakit kepala, malaise, anoreksia, batuk kering, sakit tenggorokan, dan mialgia, sehingga menyerupai infeksi virus musiman yang lebih umum. Kehadiran manifestasi kulit tidak biasa, ditandai dengan adanya ruam makulopapular eritematosa yang tidak gatal umumnya terletak di dada, perut dan kadang-kadang di punggung, lengan, kaki dan alat kelamin.²⁹

Sebagian besar pasien datang ke rumah sakit pada minggu pertama demam (85% kasus). Sisanya datang pada minggu kedua (11%), minggu ketiga (1%), dan lebih dari minggu keempat (1%). Rerata durasi demam saat didiagnosis adalah 6 ± 4 hari. Gejala klinis selain demam sebagian besar terdistribusi pada minggu pertama demam. Gejala flu like syndrome semakin berkurang saat durasi demam bertambah. Gejala flu like syndrome semakin berkurang saat durasi demam bertambah. Hasil ini selaras dengan dengan penelitian yang dilakukan Limpitikul et al. sebanyak 70.7% pasien datang berobat pada minggu pertama demam. Rerata hari demam durasi rawat inap berbeda yaitu 4.7 ± 2.8 hari.²⁶ Hal ini dapat dimungkinkan karena kesadaran masyarakat saat ini tinggi sehingga sudah memeriksakan penyakitnya di awal gejala timbul.

Pola demam pada sebagian besar pasien tidak dijelaskan di rekam medis (73%). Sebanyak 18% demam terjadi pada malam hari dan sisanya demam terjadi tidak tentu waktunya. Pola demam pada sebagian besar pasien tidak dijelaskan di rekam medis (73%). Sebanyak 18% demam terjadi pada malam hari dan sisanya demam terjadi tidak tentu waktunya. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bhume dan Babaliche pada 121 pasien sebanyak 14 (11.5%) pasien mengalami demam stepladder.³⁰ Perbedaan ini dapat dipengaruhi karena kemampuan anamnesis petugas kesehatan.

Gejala klinis sebagian besar terdistribusi pada minggu pertama demam (Tabel 3). Menurut Di Domenico et al., pada minggu pertama sakit akan terjadi peningkatan suhu dan setelahnya mencapai fase stabil pada minggu kedua dengan suhu sekitar 39–40°C, dengan sedikit variasi diurnal.²⁹ Alasan ini yang mungkin melatarbelakangi gejala khas demam tifoid tidak ditemukan di penelitian ini karena sebagian besar pasien datang pada minggu pertama demam.

Tabel 2. Karakteristik Manifestasi Klinis Subyek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Demam	71	99%
Nyeri kepala	27	37%
Nyeri otot	8	11%
Batuk	6	8%
Gangguan Gastrointestinal	66	91%
Nyeri Epigastrium	37	51%
Diare	9	12%
Konstipasi	6	8%
Nausea	58	80%
Vomiting	31	43%
Lidah Kotor	4	5%
Hepatomegali	14	19%
Bradikardi Relatif	2	3%

Abnormalitas pemeriksaan laboratorium yang dominan adalah kenaikan enzim hepar yaitu kenaikan SGOT dan SGPT (46% dan 39%), anemia (26%), leukopenia (22%), dan trombositopenia (14%).

Penelitian lain menunjukkan perubahan hematologi tersering adalah penurunan rata-rata volume trombosit (31%), jumlah trombosit abnormal (19%), eosinopenia (20%), anemia (16%), leukositosis (16%), dan eosinofilia (12%)³¹. SGOT dan SGPT seringkali meningkat ditemukan saat pemeriksaan kultur darah.³⁰ Penyebaran bakteri ke sumsum tulang belakang mempengaruhi proses hematologi.²⁹

Trombositopenia umum terjadi pada demam tifoid tetapi hubungan ini tidak dikenali dengan baik³². Trombositopenia tidak dilaporkan sebagai presentasi umum dari demam tifoid. Prevalensinya bervariasi secara substansial antara studi. Beberapa penelitian di Asia melaporkan prevalensi trombositopenia sebesar 4,6-15%⁸.

Perubahan tersering pada demam tifoid adalah kadar leukosit yang rendah, namun tidak

menutup kemungkinan kadar leukosit normal atau tinggi dapat ditemukan pada kasus demam tifoid. Dalam penelitian yang dilakukan di Fiji, Jepang ditemukan leukopenia pada 39,8% kasus memiliki angka leukosit antara <5000-10.000/mmk.⁸

Perubahan enzim hati SGOT dan SGPT ditemukan pada pasien demam tifoid. Penelitian yang dilakukan pada tahun 2014 menunjukkan 38,8% peningkatan SGOT dan 33% peningkatan SGPT. Selain itu ditemukan juga perubahan histopatologis hati seperti pembengkakan dan munculnya basil di sel parenkim.³⁰

Pemeriksaan serologis di RS PKU Bantul merupakan alat diagnosis utama untuk demam tifoid. Sebanyak 16% kasus diperiksa hanya menggunakan tes Widal, 78% hanya dengan tes Tubex dan 6% kasus dengan kedua metode tersebut. Dari subjek yang diperiksa Widal hanya 6% yang mempunyai titer 1/640. Sedangkan subjek yang diperiksa tes Tubex 83% titer +4, 2% dengan hasil titer +5, 7% dengan hasil titer +6, dan titer +8 pada 8%.

Tabel 3. Distribusi Manifestasi Klinis Subyek Penelitian

Durasi Demam Sebelum MRS	Gejala						
	Demam	Nyeri Kepala	Nyeri Otot	Batuk	Gangguan GI	Lidah Kotor	Hepatomegali
Minggu 1	61	25	8	8	56	3	12
Minggu 2	8	1	0	0	8	1	0
Minggu 3	1	1	0	0	2	0	1
Minggu 4	0	0	0	0	0	0	0
> Minggu 4	1	0	0	0	1	0	1

Tabel 4. Karakteristik Pemeriksaan Laboratorium Subjek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Hemoglobin		
Anemia	19	26%
Normal	53	74%
Leukosit		
Leukopeni	16	22%
Normal	47	65%
Leukositosis	9	13%
Trombosit		
Trombositopenia	10	14%
Normal	62	86%
SGOT		
Meningkat	33	46%
Normal	24	33%
Tidak diperiksa	15	21%
SGPT		
Meningkat	28	39%
Normal	29	40%
Tidak diperiksa	15	21%

Penelitian ini menggunakan subjek demam tifoid yang didiagnosis berdasarkan uji serologi. Uji serologi bukan merupakan baku emas untuk demam tifoid. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan kriteria pasien didiagnosis menggunakan kultur. Penelitian ini menggunakan data sekunder rekam medis. Kelengkapan data sangat bergantung kemampuan petugas kesehatan dalam melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Penelitian dengan data primer diperlukan untuk hasil yang lebih valid. Penelitian ini juga tidak mengambil data riwayat terapi terutama penggunaan antibiotik sebelum admisi. Terapi yang sudah dilakukan dapat mempengaruhi manifestasi klinis yang muncul.

KESIMPULAN

Pasien dengan demam tifoid sering mengalami demam dan gangguan gastrointestinal. Sedangkan, pemeriksaan laboratorium pasien demam tifoid menunjukkan adanya kenaikan kadar enzim hepar, anemia, dan leukopenia. Gejala yang ada lebih banyak ditemukan di minggu awal penyakit dan makin tidak khas di minggu 3-4 gejala muncul.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini mendapatkan pendanaan dari Hibah Alumni Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia tahun 2016.

DAFTAR PUSTAKA

- Manesh, A. et al. Typhoid and paratyphoid fever: A clinical seminar. *J Travel Med* 28, 1–13 (2021). Doi: 10.1093/jtm/taab012.
- Stanaway, J. D. et al. The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis* 19, 369–381 (2019). Doi: 10.1016/S1473-3099(18)30685-6.
- Ajibola, O., Mshelia, M. B., Gulumbe, B. H. & Eze, A. A. Typhoid fever diagnosis in endemic countries: A clog in the wheel of progress? *Medicina (Lithuania)* 54, 1–12 (2018). Doi: 10.3390/medicina54020023.
- Hancuh, M. et al. Typhoid Fever Surveillance, Incidence Estimates, and Progress Toward Typhoid Conjugate Vaccine Introduction — Worldwide, 2018–2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 72, 171–176 (2023). Doi: 10.15585/mmwr.mm7207a2.
- Habte, L., Tadesse, E., Ferede, G. & Amsalu, A. Typhoid fever: Clinical presentation and associated factors in febrile patients visiting Shashemene Referral Hospital, southern Ethiopia. *BMC Res Notes* 11, 1–6 (2018). Doi: 10.1186/s13104-018-3713-y.
- Bhutta, Z. A. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *Br Med J* 333, 78–82 (2006). Doi: 10.1136/bmj.333.7558.78.
- Aneley Getahun, S. et al. A retrospective study of patients with blood culture-confirmed typhoid fever in Fiji during 2014–2015: Epidemiology, clinical features, treatment and outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 113, 764–770 (2019). Doi: 10.1093/trstmh/trz075.
- Iqbal, N. et al. Clinicopathological profile of Salmonella Typhi and Paratyphi infections presenting as fever of unknown origin in a

- tropical country. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 7 (2015). Doi: 10.4084/ MJHID. 2015. 021.
9. Pohan, H. T. Clinical and laboratory manifestations of typhoid fever at Persahabatan Hospital, Jakarta. *Acta Med Indones* 36, 78–83 (2004). PMID: 15673941.
 10. Britto, C. D. et al. Pathogen genomic surveillance of typhoidal *Salmonella* infection in adults and children reveals no association between clinical outcomes and infecting genotypes. *Trop Med Health* 48, (2020). Doi: 10.1186/s41182-020-00247-2.
 11. Sarma, A. & Barkataki, D. Comparative Study Of Blood Culture with Rapid Diagnostic Tests for Diagnosis Of Enteric Fever In A Tertiary Centre Of NE-India. *Jms Skims* 22, 21–26 (2019). <https://doi.org/10.33883/jms.v22i3.474>
 12. Sultana, S., Maruf, A. Al, Sultana, R. & Jahan, S. Laboratory Diagnosis of Enteric Fever : A Review Update. *Bangladesh Journal of Infectious Diseases*. 3, 43–51 (2016). Doi:10.3329/bjid.v3i2.33834.
 13. Aiemyjoy, K. et al. Diagnostic Value of Clinical Features to Distinguish Enteric Fever from Other Febrile Illnesses in Bangladesh, Nepal, and Pakistan. *Clinical Infectious Diseases* 71, S257–S265 (2020). Doi: 10.1093/cid/ciaa1297.
 14. PB IDI. Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer. (2013). ISBN 9786024160647
 15. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1–6 (2011).
 16. Naushad, H. Leukocyte Count (WBC): Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. *Medscape Preprint* at <https://emedicine.medscape.com/article/2054452-overview?reg=1> (2022).
 17. NIH. Platelet Disorders - Thrombocytopenia | NHLBI, NIH. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/thrombocytopenia> (2022).
 18. Permata Nasution, D. Gambaran Kadar Enzim Aspartat Aminotransferase (Ast) Dan Enzim Alanin Aminotransferase (Alt) Pada Pasien Penderita Sirosis Hati Di Rumah Sakit Efarina Etaham Berastagi. *Jurnal Ilmiah Multidisiplin* 1 (5), (2022). ISSN : 2810-0581.
 19. Afifah, N. R. & Pawenang, E. T. Kejadian Demam Tifoid pada Usia 15-44 Tahun. *Higeia Journal of Public Health Research and Development* 3, 263–273 (2019). Doi: [org/10.15294/higeia.v3i2.24387](https://doi.org/10.15294/higeia.v3i2.24387)
 20. Rasul, F. et al. Surveillance report on typhoid fever epidemiology and risk factor assessment in district Gujrat , Punjab , Pakistan . (2017).
 21. Kanj, S. S. et al. Epidemiology, clinical manifestations, and molecular typing of *salmonella typhi* isolated from patients with typhoid fever in Lebanon. *J Epidemiol Glob Health* 5, 159–165 (2015). Doi: 10.1016/j.jegh.2014.07.003.
 22. Farmakiotis, D. et al. Typhoid fever in an inner city hospital: A 5-year retrospective review. *J Travel Med* 20, 17–21 (2013). Doi: 10.1111/j.1708-8305.2012.00665.x.
 23. Limpitikul, W., Henprasertae, N., Saksawad, R. & Laoprasopwattana, K. Typhoid outbreak in Songkhla, Thailand 2009-2011: Clinical outcomes, susceptibility patterns, and reliability of serology tests. *PLoS One* 9, 7–12 (2014). Doi: 10.1371/journal.pone.0111768.
 24. Gal-Mor, O., Boyle, E. C. & Grassl, G. A. Same species, different diseases: How and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars differ. *Front Microbiol* 5, 1–10 (2014). Doi: 10.3389/fmicb.2014.00391.
 25. Noor, M., Rahim, F., Amin, S., Ullah, R. & Zafar, S. A Patient With Fever, Loose Motions and Jaundice: Hickam’s Dictum or Occam’s Razor. *Cureus* 14, (2022). Doi: 10.7759/cureus.23295.
 26. Di Domenico, E. G., Cavallo, I., Pontone, M., Toma, L. & Ensoli, F. Biofilm producing *Salmonella typhi*: Chronic colonization and development of gallbladder cancer. *Int J Mol Sci* 18, (2017). Doi: 10.3390/ijms18091887.
 27. Bhume, R. J. & Babaliche, P. Clinical profile and the role of rapid serological tests: Typhifast igm and enterocheck wb in the diagnosis of typhoid fever. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 24, 307–312 (2020). Doi: 10.5005/jp-journals-10071-23417.
 28. Akbayram, S. et al. Clinical and Hematological Manifestations of Typhoid Fever in Children in Eastern Turkey. *West Indian Medical Journal* 65, 154–157 (2016). Doi: 10.7727/wimj.2014.354.
 29. Ndako, J. A. et al. Changes in some haematological parameters in typhoid fever patients attending Landmark University Medical Center, Omuaran-Nigeria. *Heliyon* 6, e04002 (2020). Doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04002.