

lab rutin pada demam

by Phey Liana

Submission date: 15-Apr-2023 02:23AM (UTC+0700)

Submission ID: 2064688923

File name: LAB_pada_Fever_revisi_Autosaved.doc (417.5K)

Word count: 5806

Character count: 36622

INTERPRETASI PEMERIKSAAN LABORATORIUM RUTIN PADA DEMAM

Phey Liana

6
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya – RS Dr. Mohammad
Hoesin, Jl. Dr. Mohammad Ali Komplek RSMH Palembang, 30126

Abstrak

Pada umumnya suhu tubuh normal manusia adalah 37°C namun dapat bervariasi sampai 1°C pada orang sehat. Suhu tubuh yang normal bergantung pada beberapa faktor, seperti usia, jenis kelamin, waktu pengukuran, dan tingkat aktivitas. Peningkatan suhu tubuh tidak selalu merupakan demam, contohnya suhu seseorang akan meningkat saat berolah raga. Keadaan ini bukan disebut demam karena *set point*-nya normal. Demam adalah peningkatan temperatur tubuh yang merupakan salah satu respon tubuh yang normal dalam melawan infeksi atau suatu penyakit. Demam merupakan suatu tanda atau gejala adanya suatu penyakit atau infeksi, bukan merupakan suatu penyakit. Penyebab demam perlu diketahui agar dapat segera ditangani. Penyebab demam dapat berupa infeksi (bakteri, virus, parasit, jamur), kerusakan jaringan [trauma, nekrosis lokal (infark)] dan reaksi inflamasi pada jaringan dan pembuluh darah (flebitis, arthritis). Selain anamnesis dan pemeriksaan fisik, perlu dilakukan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan laboratorium untuk mencari penyebab demam. Pemeriksaan laboratorium rutin yang dilakukan adalah darah lengkap, urinalisis, beberapa penanda inflamasi seperti laju endap darah dan *C-reactive protein* dan juga feses lengkap. Karena sebagian besar kasus demam disebabkan oleh infeksi, maka dapat dilakukan pemeriksaan laboratorium terkait infeksi seperti kultur. Pemeriksaan laboratorium lainnya yang perlu dipertimbangkan adalah pemeriksaan khusus terkait penyakit penyebab demam. Untuk daerah tropis terdapat beberapa penyakit penyebab demam yang angka kejadiannya tinggi diantaranya demam tifoid, demam dengue maupun infeksi saluran kemih yang banyak ditemukan pada anak. Dengan pemeriksaan dan interpretasi hasil laboratorium yang tepat diharapkan anak segera ditangani sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pada anak.

Pendahuluan

Demam merupakan simptom yang umum pada anak yang menyebabkan orang tua mencari dokter untuk berkonsultasi. Ini juga menjadi penyebab utama yang membuat orang tua

khawatir. Walaupun sebagian besar demam pada anak disebabkan oleh infeksi virus yang dapat sembuh sendiri dengan pengobatan suportif, namun ada sebagian kecil dapat disebabkan oleh infeksi bakteri yang serius (*serious bacterial infection*) yang apabila tidak diobati dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Karena itu penting untuk membedakan SBI dengan demam yang membutuhkan perawatan inap atau rawat jalan.¹

Manajemen demam pada anak dengan fokus infeksi yang jelas akan lebih mudah. Namun pada anak dengan demam tanpa fokus infeksi membutuhkan perhatian dan penanganan yang lebih detail. Pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang dibutuhkan untuk membantu menegakkan diagnosis. Pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium dapat membantu menyingkirkan berbagai penyebab demam sehingga penanganan demam dapat dilakukan secara tepat, benar dan sedini mungkin untuk menghindari perburukan pasien atau komplikasi lebih lanjut.¹ Pada makalah ini akan dibahas demam meliputi definisi, epidemiologi, penyebab, pemeriksaan laboratorium dan interpretasinya termasuk pada beberapa penyakit terbanyak terkait demam.

2.1. Definisi Demam

Demam pada anak didefinisikan sebagai peningkatan suhu tubuh diatas normal, yaitu suhu rektal $\geq 38^{\circ}\text{C}$.¹ Suhu rektal merupakan pengukuran suhu paling akurat dibandingkan pengukuran suhu lain. Namun pada praktek klinis pengukuran suhu aksilla merupakan metode yang paling banyak digunakan karena lebih praktis. Suhu di aksilla lebih rendah 0,3 - 0,6°C dari suhu rektal.²

Demam berbeda dari hipertermia, di mana hipertermia adalah peningkatan suhu tubuh di atas *set point* suhu, karena produksi panas yang terlalu banyak atau pelepasan panas yang tidak cukup. Secara klinis, penting untuk membedakan antara demam dan hipertermia karena hipertermia dapat menyebabkan kematian dan tidak respon terhadap obat antipiretik. Namun, perbedaannya mungkin sulit dibuat dalam situasi darurat, dan sering kali ditentukan dengan mengidentifikasi kemungkinan penyebabnya.³

2.2. Epidemiologi

Demam berkontribusi sekitar 20% sebagai penyebab kunjungan pasien anak ke unit gawat darurat. Walaupun sudah dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik, 20% kasus demam pada anak tetap dikelompokkan sebagai demam tanpa fokus (*fever without focus/FWF*) atau demam tanpa sumber (*fever without source/ FWS*).¹ "Demam tanpa sumber"

(FWS) atau demam tanpa fokus (FWF) adalah demam dengan penyebab yang tidak ditemukan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik.⁴ Penting untuk membedakan FWF dari demam yang tidak diketahui asalnya (FUO) karena berbeda penanganannya.¹ FUO didefinisikan sebagai demam yang tidak diketahui penyebabnya setelah 3 minggu evaluasi pada pasien rawat jalan atau 1 minggu evaluasi pada pasien rawat inap. Anak-anak yang awalnya mengalami FWF dapat berkembang menjadi FUO jika demam berlanjut dan penyebabnya tetap tak dikenal.¹

Pada negara berkembang, sebagian kecil anak-anak dengan demam tanpa sumber" (FWS) akan mengalami infeksi bakteri serius (SBI). Risiko terjadinya SBI pada bayi kurang dari 3 bulan lebih tinggi dari pada anak di usia lain (sekitar 3,75/1000 kelahiran hidup) sehingga prevalensi SBI pada bayi dengan demam berkisar 8% - 12,5% dan bahkan lebih tinggi (mencapai 20% pada neonatus (≤ 28 hari). Pada kelompok usia neonatus, klinisi tidak bisa hanya bergantung pada pemeriksaan fisik untuk mengidentifikasi bayi yang berisiko karena tanda dan gejala mungkin tidak jelas, sehingga observasi di rs dan pemeriksaan laboratorium direkomendasikan, bahkan pada pasien dengan gejala dan tanda terduga infeksi virus.⁴

Insidensi terjadi infeksi bakteri serius (SBI) bervariasi tergantung usia. Semakin muda usia anak semakin tinggi risiko terjadinya SBI dikarenakan sistem imun yang belum matur. Infeksi saluran kemih merupakan penyebab terbanyak SBI pada anak usia < 3 bulan, sementara pneumonia merupakan penyebab terbanyak SBI pada anak usia 3 – 36 bulan. Kondisi pre-morbid (seperti prematuritas, status immunocompromised, penyakit jantung kongenital, dll) meningkatkan risiko SBI.¹

Meskipun tinggi demam tidak menentukan keparahan penyakit, namun ada hubungan dengan risiko kemungkinan SBI yang lebih besar untuk suhu > 39°C.³ Dalam studi kohort prospektif pada lebih banyak dari 12.800 anak dengan penyakit demam, demam >39°C dikaitkan dengan peningkatan risiko SBI, terutama pada bayi di bawah 6 bulan.⁵ Pada studi lainnya secara prospektif didapatkan pada 103 anak dengan suhu > 41°C, hampir 50% memiliki SBI.⁶ Suhu di atas 41°C juga telah dikaitkan dengan risiko meningitis yang lebih tinggi.⁷ Walaupun anak-anak dengan SBI mungkin juga memiliki suhu tubuh normal atau hipotermia.⁴

2.3. Etiologi Demam

Demam dapat disebabkan oleh banyak kondisi medis mulai dari yang tidak serius hingga yang mengancam jiwa. Ini termasuk infeksi virus, bakteri, dan parasit—seperti influenza, flu

biasa, meningitis, infeksi saluran kemih, radang usus buntu, dan malaria. Penyebab non-infeksi termasuk vaskulitis, trombosis vena dalam, penyakit jaringan ikat, efek samping pengobatan atau vaksinasi, dan kanker.^{4,5,6}

2.4. Pemeriksaan Laboratorium dan Interpretasinya pada Kasus Demam

Berbagai pemeriksaan rutin dapat dilakukan untuk membantu mencari penyebab demam. Pemeriksaan darah lengkap dan urinalisis merupakan pemeriksaan paling sederhana dan tersedia di setiap laboratorium. Hitung leukosit $< 5000 \text{ sel/mm}^3$ atau $> 15.000 \text{ sel/mm}^3$ (nilainya bergantung usia), neutrofil batang $> 1500 \text{ sel/mm}^3$ dan neutrofil absolut $< 1500 \text{ sel/mm}^3$ atau $> 10.000 \text{ sel/mm}^3$ merupakan penanda kemungkinan terdapat SBI.¹ Pada anak dengan leukositosis berat ($> 35.000 \text{ sel/mm}^3$) hampir 20% mengalami pneumonia, 10% bakteremia dan 12% infeksi virus.⁸ Karena Infeksi saluran kemih merupakan penyebab paling umum dari SBI pada anak demam, terutama pada anak perempuan anak dan laki-laki yang tidak disirkumsisi, maka perlu dilakukan pemeriksaan urinalisis dan kultur urin.¹ Sampel urin dapat diperoleh dari kateter, aspirasi suprapubik dan porsi tengah. Kultur dengan spesimen dari kantong urin menyebabkan 85% hasil kultur positif palsu (*false positive*). Infeksi saluran kemih bervariasi terkait usia dan jenis kelamin. Pada anak < 3 bulan, ISK lebih sering terjadi pada anak laki-laki dan mereka yang tidak disirkumsisi. Setelah usia 3 bulan, ISK lebih sering ditemukan pada anak perempuan.⁹

Kultur darah disarankan untuk diperiksa pada semua neonatus, anak dengan tanda bahaya dan mereka dengan hitung leukosit $> 15.000 \text{ sel/mm}^3$. Pada neonatus dan anak dengan diare yang disertai demam disarankan untuk melakukan pemeriksaan feses rutin dan kultur.⁹

Beberapa penanda protein fase akut seperti laju endap darah, *C-reactive protein* (CRP) dan prokalsitonin (PCT) dapat membantu membedakan etiologi infeksi karena bakteri atau virus. Penanda inflamasi ini terutama berguna untuk menyingkirkan (*ruling out*) kemungkinan SBI atau sepsis dari pada menegakkan diagnosis SBI atau sepsis.¹

Laju Endap merupakan pemeriksaan yang tidak spesifik terkait infeksi, selain itu, pemeriksaan ini membutuhkan waktu lebih lama untuk meningkat dan menurun dibandingkan penanda inflamasi lainnya. *C-reactive protein* dan PCT lebih meningkat sejalan dengan demam. Namun CRP dapat meningkat pada infeksi bakteri dan non-bakteri. Sebaliknya PCT lebih meningkat karena infeksi bakteri. Peningkatan PCT sejalan dengan penghancuran (disrupsi) beberapa komponen dari jalur sitokin sehingga dapat juga menggambarkan keparahan penyakit. Karena itu, PCT lebih superior dibandingkan penanda

lainnya. Kadar PCT meningkat dalam 2 – 4 jam setelah kejadian dan mencapai puncak dalam 12 – 24 jam.¹⁰

Satu studi metaanalisis melaporkan CRP > 80 mg/L dan PCR > 2 ng/L mampu mengidentifikasi risiko tinggi terhadap kejadian SBI dengan sensitivitas 40 – 50% dan spesifisitas 90%. Studi metaanalisis lainnya menunjukkan pada anak < 3 tahun dengan demam tanpa sumber infeksi, PCT lebih baik dari CRP dan hitung leukosit dalam mendiagnosis SBI dengan sensitivitas 83% dan spesifisitas 69%. Walaupun PCT memiliki nilai prediksi negatif yang baik, namun biaya pemeriksaan yang cukup mahal dan ketidakterdapatannya di semua laboratorium menjadikan pemeriksaan ini sulit digunakan sebagai pemeriksaan rutin.¹

Beberapa penelitian menunjukkan pemeriksaan gabungan yaitu darah lengkap dan penanda inflamasi dapat memberikan hasil yang lebih baik dalam menilai demam pada anak dari pada pemeriksaan tunggal. Misalnya, Suatu studi pada anak dengan demam mendapatkan hitung neutrofil absolut dan PCT merupakan dua pemeriksaan skrining yang paling berhubungan dengan kejadian SBI. Studi lainnya mendapatkan hitung neutrofil absolut merupakan parameter leukosit yang paling berkorelasi dengan bakteremia dan meningitis. Dengan demikian, kombinasi hitung neutrofil absolut dan penanda inflamasi akan lebih menjanjikan dan meningkatkan akurasi pemeriksaan bila dibandingkan dengan penggunaan tunggal.¹⁰ Pemeriksaan laboratorium spesifik lainnya terkait dengan etiologi demam pada anak perlu dilakukan. Karena demam pada anak paling banyak disebabkan oleh infeksi, maka akan dibahas pemeriksaan laboratorium pada beberapa penyakit infeksi yang banyak ditemukan dengan gejala demam.

2.4.1. Infeksi Saluran Kemih

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu penyebab infeksi yang banyak ditemukan pada anak.¹⁴ Infeksi saluran kemih serangan pertama umumnya menunjukkan gejala klinik yang lebih jelas dibandingkan infeksi berikutnya.² Demam merupakan gejala dan tanda yang sering ditemukan dan kadang merupakan satu-satunya gejala ISK pada anak. Atas dasar tersebut, beberapa organisasi memberikan rekomendasi penanganan demam yang terkait dengan ISK.² *American Academy of Pediatrics (AAP)* menyatakan demam pada bayi umur kurang dari 2 bulan harus dipikirkan kemungkinan ISK dan perlu dilakukan kultur urin. Pada anak umur 2 bulan sampai 2 tahun dengan demam yang tidak diketahui penyebabnya, maka harus dipikirkan kemungkinan ISK dan perlu dilakukan pemeriksaan urin secara selektif berdasarkan kemungkinan (faktor risiko) terjadi ISK menurut revisi rekomendasi AAP.¹¹

Faktor risiko yang dimaksud pada perempuan adalah ras kulit putih (*Caucasian*), usia kurang dari 12 bulan, suhu tubuh 39°C atau lebih, demam berlangsung dua hari atau lebih, dan tidak ditemukan sumber infeksi lainnya. Sementara untuk laki-laki, faktor risikonya meliputi ras kulit putih (*Caucasian*), usia kurang dari 12 bulan, suhu tubuh 39°C atau lebih, demam berlangsung lebih dari 24 jam, dan tidak ditemukan sumber infeksi lainnya. Penilaiannya untuk kedua jenis kelamin adalah sebagai berikut; bila ditemukan ≤ 2 faktor risiko dikaitkan dengan risiko ISK $\leq 1\%$, dan bila ditemukan ≤ 3 faktor risiko dikaitkan dengan risiko ISK $\leq 2\%$. Namun butuh kehati-hatian pada praktiknya, karena batasan penegakkan ISK dengan pemeriksaan urin belum ditetapkan. Sehingga, evaluasi untuk tiap kasus secara individual disarankan.^{11,12}

Untuk diagnosis infeksi saluran kemih sebelum dilakukan pemeriksaan kultur dapat dikerjakan urinalisis meliputi gambaran makroskopik, mikroskopik dan kimiawi menggunakan carik celup. Secara makroskopik urin penderita infeksi saluran kemih akan terlihat lebih keruh dari urin normal. Kekeruhan ini mungkin disebabkan karena urin mengandung leukosit, eritrosit, sel epitel, bakteri serta protein. Untuk memperkirakan adanya infeksi saluran kemih, gambaran kekeruhan ini memiliki spesifisitas 66,4% dan sensitivitas 90,4%.¹³

Pemeriksaan mikroskopik urin sangat bernilai pada pasien yang menunjukkan gejala infeksi saluran kemih. Bakteri dapat ditemukan pada >90% sampel urin, terutama apabila dilakukan pewarnaan Gram pada urin tanpa sentrifugasi, dan ini berhubungan dengan bakteri minimal 10^5 /mL urin.¹⁴ Pemeriksaan ini mempunyai sensitivitas 94% dan spesifisitas 90%.¹⁵ Tetapi pada infeksi dengan bakteri antara 10^2 sampai 10^4 /mL, sulit untuk menemukan bakteri secara mikroskopik.¹⁴ Selain dapat ditemukan bakteri, pada pemeriksaan mikroskopik spesimen urin yang diduga ISK dapat ditemukan leukosit (*pyuria*), silinder hialin, silinder leukosit dan silinder eritrosit. Adanya *pyuria* (paling sedikit 10 sel/LPB) dan bakteriuria merupakan kriteria diagnosis ISK.^{16,17}

Parameter carik celup urin yang dapat digunakan untuk diagnosis infeksi saluran kemih adalah nitrat reduktase (nitrit), leukosit esterase, albumin, dan darah samar (hemoglobin).¹⁷ Dasar reaksi kimia tes nitrit adalah kemampuan bakteri tertentu untuk mereduksi nitrat yang merupakan komponen urin normal menjadi nitrit. Kemampuan mereduksi nitrat (NO_3) menjadi nitrit (NO_2) tidak dimiliki oleh semua bakteri, tetapi secara umum didapatkan pada bakteri Gram negatif yang sering merupakan penyebab infeksi saluran kemih. Bakteri mampu mereduksi nitrat apabila mempunyai waktu yang cukup sampai terbentuknya nitrit. Oleh

karena itu sebaiknya sampel urin merupakan urin pertama pagi hari, karena urin cukup lama tertahan dalam kandung kemih.¹⁷

Pemeriksaan leukosit esterase didasarkan pada reaksi enzimatik, yaitu esterase leukosit akan menghidrolisis asam *indoxylcarbonic* menjadi *indoxyl* yang akan bereaksi dengan garam diazonium membentuk warna ungu dalam waktu 2 menit. Positif palsu bisa disebabkan adanya zat oksidator kuat (deterjen dalam wadah). Sedangkan negatif palsu terjadi bila kadar glukosa, protein atau berat jenis tinggi (glukosa ≥ 3 g/dL dan protein 500 mg/dL), karena menyebabkan leukosit mengkerut (krenasi) sehingga tidak dapat melepas enzim esterasesnya. Urin yang banyak mengandung pigmen kuning seperti nitrofurantoin atau bilirubin menyulitkan pembacaan. Karena bila urin ini mengandung leukosit esterase reaksi yang terjadi akan menghasilkan warna hijau bukan warna ungu, tetapi ini harus dianggap sebagai reaksi positif.^{18,19}

Tes untuk mendeteksi protein dalam urin menggunakan prinsip kesalahan penetapan pH karena adanya protein. Metode ini secara umum mendeteksi albumin dan tidak mendeteksi protein lain seperti protein Bence Jones.¹⁹ Reaksi positif palsu disebabkan oleh urin yang alkali, *quaternary ammonium compounds* (antiseptik), dan deterjen. Sedangkan negatif palsu disebabkan konsentrasi garam yang tinggi, atau terdapat protein lain selain albumin.¹⁹

Pemeriksaan darah samar dalam urine menggunakan reaksi kimia berdasarkan aktivitas pseudoperoxidase dari hemoglobin yang mengkatalisis reaksi antara hidrogen peroksida dan kromogen *tetramethylbenzidine* dengan menghasilkan kromogen teroksidasi yang berwarna hijau sampai biru. Tes carik celup dapat mendeteksi antara 5-10 eritrosit per mikroliter, tetapi sedikit lebih sensitif terhadap hemoglobin bebas daripada eritrosit utuh.²⁰ Asam askorbat (>25 mg/dL), protein, peningkatan berat jenis dan pH asam dapat menyebabkan hasil negatif palsu. Asam askorbat merupakan reduktor kuat sehingga lebih mudah bereaksi dengan hidrogen peroksida daripada kromogen, akibatnya menghambat reaksi menjadi negatif atau pembentukan warna yang terjadi lebih lambat. Protein, berat jenis yang tinggi serta pH urin dibawah 5 mungkin menghambat hemolisis, sehingga menyebabkan negatif palsu.¹⁹ Reaksi positif palsu bisa terjadi karena kontaminasi darah menstruasi atau deterjen pada wadah. Juga dapat disebabkan oleh peroksidase dari sayuran dan enzim bakteri seperti peroksidase dari *Escherichia coli*.¹⁹

Kultur urin merupakan pemeriksaan baku emas untuk menegakkan diagnosis ISK. Kultur urin memberikan data berupa jumlah dan jenis bakteri dalam urin. AAP menegakkan diagnosis ISK bila didapatkan jumlah kuman $\geq 5 \times 10^4$ CFU/mL dari spesimen urin aspirasi supra pubik atau kateter. Sementara *National Institute for Health and Clinical Excellence*

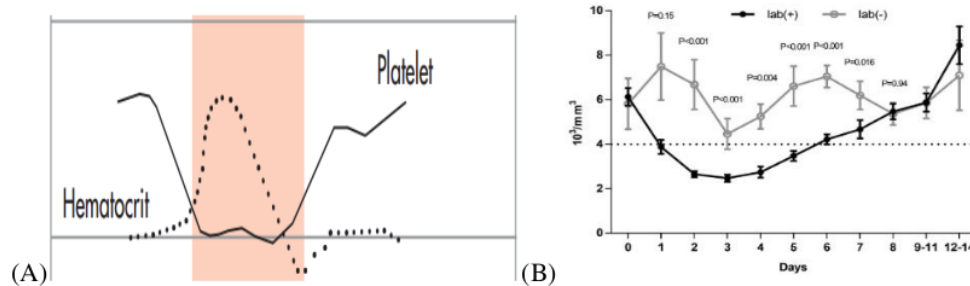
(NICE) di Inggris menegakkan diagnosis ISK bila ditemukan koloni dari basil Gram negatif apa pun atau $> 10^3$ CFU/mL dari kokus Gram positif yang berasal dari spesimen urin aspirasi suprapubik; $>10^5$ CFU/mL dari spesimen urin kateter atau $\geq 10^5$ CFU/mL dari spesimen urin porsi tengah (*mid stream "clean-catch"*). Sementara menurut *European Association of Urology* (EAU), kultur urin dinyatakan positif ISK bila didapatkan kuman tunggal dengan jumlah $10^3 - 10^4$ CFU/mL dari spesimen urin porsi tengah, dan kateter. Untuk spesimen urin yang diambil dengan cara aspirasi suprapubik, dinyatakan infeksi berapapun jumlah bakteri yang ditemukan. Pada anak demam usia < 4 bulan menggunakan batasan 10^3 CFU/mL bila klinis dan hasil laboratorium lainnya menunjang dan diyakini metode pengambilan sampel urin sudah benar dilakukan. Hasil kultur negatif dengan ditemukannya pyuria dapat disebabkan oleh penggunaan antibiotik, urolithiasis dan infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* atau *Chlamydia trachomatis*.^{12,21}

2.4.2. Demam Dengue

Pasien demam berdarah Dengue memiliki tampilan yang bervariasi dari tahap ringan (*with or without warning signs*) hingga tahap berat (syok). Penentuan derajat tersebut melibatkan kombinasi antara pemeriksaan klinis dan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium tersebut, selain berperan dalam menegakkan diagnosis, juga dapat menentukan apakah ada kondisi gangguan organ yang terjadi pada pasien.²²

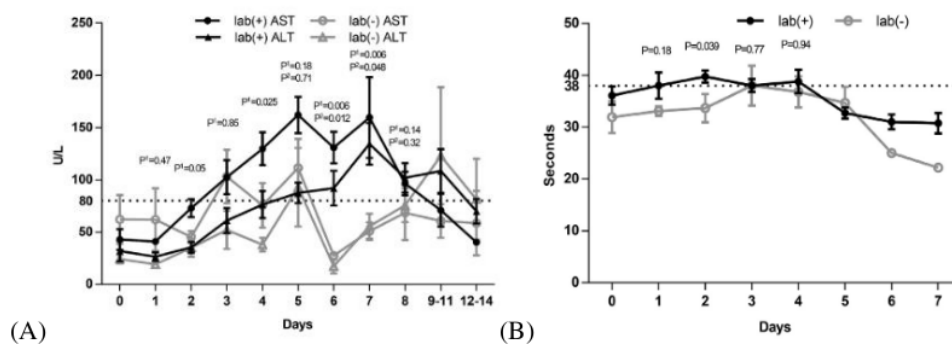
Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan meliputi hitung darah lengkap, hitung leukosit, hematokrit, faal koagulasi (PT/aPTT), tes fungsi hepar, dan kadar albumin serum.²³ Pemeriksaan laboratorium darah lengkap dapat menunjukkan beberapa temuan pada berbagai spektrum infeksi Dengue. Pada kasus demam Dengue, mulai ditemukan leukopenia dengan nilai hitung leukosit ≤ 5.000 sel/mm³). Trombositopenia adalah kriteria utama yang harus ditemukan, dimana ambang batas ≤ 150.000 sel/mm³ (Demam Dengue/DD) dan ≤ 100.000 sel/mm³ (Demam Berdarah Dengue/DBD) merupakan salah satu kriteria diagnosis laboratorium. Temuan pada hematokrit dapat menunjukkan peningkatan baik pada kasus DD dan DBD, walaupun dalam kadar yang berbeda. Pada DD, kenaikan hanya berkisar 5%-10%, namun pada DBD, angkanya mencapai $\geq 20\%$. Nilai tersebut dihitung dari dasar (*baseline*) pemeriksaan darah pasien. Pada kasus DBD, peningkatan hematokrit ini penting untuk menjadi dasar terjadinya *plasma leakage* (kebocoran plasma), suatu fenomena unik pada penyakit tersebut.²⁴ Hasil pemeriksaan hitung darah lengkap, leukosit, limfosit, neutrofil, monosit, hemoglobin, maupun trombosit menunjukkan perbedaan signifikan pada

perbandingan antara kelompok demam akibat virus.²⁵ Dinamika perubahan beberapa penanda pada pemeriksaan darah lengkap ditampilkan pada gambar berikut.



Gambar 1. Dinamika hasil pemeriksaan laboratorium pada kasus Dengue. (A) Hematokrit dan Platelet,²⁴ (B) Leukosit.²⁶

Selain pemeriksaan tersebut, sejumlah penanda gangguan organ juga dapat diperiksa. Pada kasus yang disertai syok jangka panjang dapat ditemukan asidosis metabolik. Temuan lain seperti hipoproteinemia, hiponatremia, peningkatan enzim hepar, dan peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN) juga dapat terjadi.²⁷ Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan spektrum DD umumnya mengalami peningkatan AST/SGOT (*Aspartate transaminase/Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*) yang lebih sering dijumpai dibandingkan peningkatan ALT/SGPT (*Alanine Aminotransferase/Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*). Temuan peningkatan juga umum ditemukan pada parameter CK (*Creatinine Kinase*) maupun CRP (*C-reactive Protein*). Peningkatan keempat penanda laboratorium tersebut berbeda signifikan dibandingkan dengan pasien yang mengalami demam oleh penyebab non-virus Dengue.²⁵ Gangguan faal koagulasi dapat ditemukan secara terbatas pada pemeriksaan aPTT (*activated partial thromboplastin time*) dan berbeda signifikan dibandingkan pada pasien yang mengalami demam oleh sebab non-Dengue (terbatas pada hari kedua).²⁶ Dinamika perubahan enzim hati dan faal koagulasi (aPTT) dapat dilihat di bawah ini.



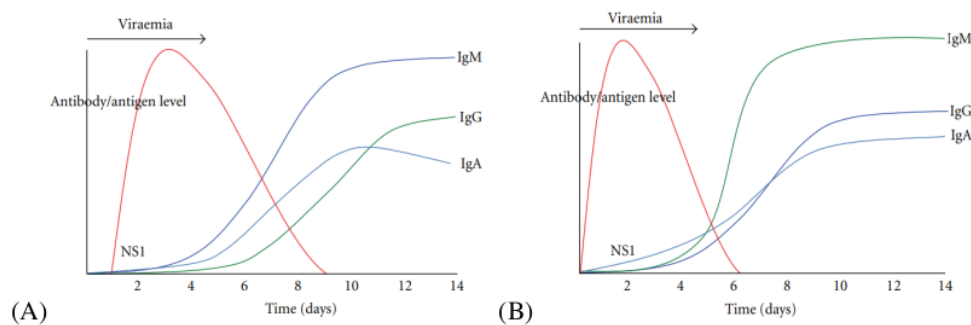
Gambar 2. Dinamika hasil pemeriksaan laboratorium kimia klinik dan faal koagulasi pada kasus demam Dengue dibandingkan demam non-Dengue. (A) enzim hati/transaminase (ALT dan AST), (B) Faal koagulasi (aPTT)²⁶

Diagnosis laboratorium pada penegakan diagnosis infeksi demam Dengue ditujukan untuk menemukan protein spesifik virus, antigen virus, sekuens genomik, maupun antibodi (IgM/IgG) yang dibentuk terhadap virus Dengue (DENV). Deteksi konvensional dapat menggunakan isolasi virus (dari sampel plasma, serum, darah tepi, cairan serebrospinal, cairan pleura, dan jaringan imun), namun hal ini tidak *cost-effective* dan *time-consuming*. Karena keterbatasan itu, metode yang lebih cepat telah dilaksanakan, antara lain dengan *reverse-transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) yang umumnya menggunakan metode *single-step multiplex real-time RT-PCR assay*. Selain itu juga dapat dilakukan pemeriksaan antigen NS1 yang didasarkan pada metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

NS1 telah dinyatakan sebagai penanda pengganti viremia karena memiliki keterkaitan dengan kadar RNA virus dan titer virus Dengue, dengan nilai ≥ 600 ng/ mL dalam 72 jam pertama *onset* penyakit dihubungkan dengan peningkatan keparahan penyakit.²⁸ Pada kasus dengue primer (serangan pertama), NS1 dan viremia dapat dideteksi dalam rentang waktu satu hingga lima hari pasca permulaan infeksi.²⁹ Misra dkk mendapatkan tingkat deteksi NS1 adalah 52,7% pada fase awal (<3 hari) dan 36,5% pada fase akut (>3 hari) dibandingkan dengan IgM (39,2% dan 43,8%) dan IgG (5,4% dan 9,4%).³⁰ Kumarasamy dkk (2007) juga mendapatkan bahwa tingkat kepekaan deteksi untuk protein NS1 adalah 97,4% untuk awal dan 68,8% untuk fase akut.³¹ Cuansumrit dkk (2008) menunjukkan bahwa tingkat positif untuk NS1 adalah 100% pada hari kedua, 92,3% pada hari ketiga, 76,9% pada hari keempat, 56,6% pada hari kelima demam; dan menurun menjadi 43,1% pada hari keenam dan 29,8% pada hari ketujuh sementara tingkat positif antibodi IgM berbanding terbalik dengan NS1.^{30,31}

Pemeriksaan serologi antibodi juga dapat dikerjakan. Sampel yang digunakan adalah serum berpasangan, yaitu serum akut pada infeksi hari ke-1 hingga ke-5 (S1) maupun serum konvalesen pada infeksi hari ke-15 hingga ke-21 (S2), atau serum akut saja.²⁸ Antibodi Immunoglobulin M (IgM) dapat dideteksi pada sekitar 50% pasien pada rentang waktu tiga hingga lima hari dan terus mengalami peningkatan hingga 10 hari (terdeteksi 99%). Antibodi tersebut kemudian akan mulai menurun hingga level tidak terdeteksi setelah dua hingga tiga bulan. Di sisi lain, antibodi imunoglobulin G (IgG) dapat dideteksi pada titer yang lebih rendah (dibandingkan IgM) pada akhir minggu pertama penyakit, meningkat perlahan, dan bertahan hingga beberapa bulan dan bahkan menjadi seumur hidup (imun).²⁹

Pada kasus infeksi virus Dengue sekunder, titer antibodi meningkat dengan cepat dan bereaksi luas terhadap banyak jenis Flavivirus. Pada kasus ini, antibodi IgG memegang peranan utama dan langsung meningkat cepat, dan bertahan sekitar 10 bulan. Sementara itu, IgG secara signifikan lebih rendah pada infeksi sekunder daripada infeksi primer dan mungkin tidak terdeteksi dalam beberapa kasus, tergantung pada metode pemeriksaan yang digunakan. Pada kasus Dengue, tidak terjadi imunitas (perlindungan silang jangka panjang) untuk serotipe lain (perlu diingat bahwa ada empat serotipe Dengue).^{29,34} Namun demikian, pada kasus infeksi virus Dengue terdapat suatu fenomena yang ditandai peningkatan respon infeksi ke serotipe heterolog berikutnya oleh antibodi dari paparan sebelumnya (*antibody-dependent enhancement*).^{29,33} Dinamika fenomena antibodi ini ditampilkan pada gambar 3. Sementara itu, ringkasan interpretasi hasil pemeriksaan tersebut ditampilkan pada tabel 1 di bawah ini.



Gambar 3. Dinamika penanda imunitas pada pasien dengan infeksi virus Dengue (Demam Dengue atau Demam Berdarah Dengue). (A) Infeksi primer, (B) Infeksi sekunder.³⁴

Tabel 1. Interpretasi hasil pemeriksaan ELISA pada penanda infeksi virus Dengue.²⁹

Temuan Laboratorium	Interpretasi
NS1 positif	Infeksi Dengue primer
NS1 dan IgM positif	Infeksi Dengue primer
IgM dan IgG positif	Infeksi Dengue sekunder
IgG positif	Infeksi Dengue sekunder
Hanya IgM positif	Rule out cross-reactivity

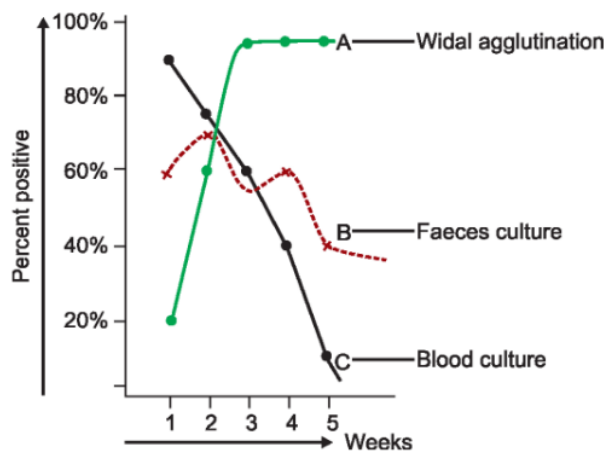
2.4.3. Tifoid

Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa sejumlah penderita demam tifoid mengalami keadaan leukopenia, neutropenia dan eosinopenia. Sebagian data menunjukkan bahwa pasien demam tifoid juga mengalami leukositosis.^{35,36} Leukositosis dilaporkan sebagai salah satu penanda kemungkinan perforasi usus dan infeksi sekunder.⁴ Temuan pemeriksaan darah lengkap ini dilaporkan tidak spesifik sebagai penanda adanya infeksi *S. typhi*, namun dapat dijadikan sebagai data pendukung dalam membantu penegakan diagnosis. Pada pemeriksaan kimia darah dapat dijumpai peningkatan enzim hati (AST/*Aspartate aminotransferase* dan ALT/*Alanine Aminotransaminase*) hingga dua bahkan tiga kali lipat dari angka normal (transaminitis).^{36,37} Namun demikian, kelainan hepar yang signifikan akibat demam Tifoid adalah hal yang jarang ditemukan.³⁵ Temuan peningkatan penanda inflamasi, *C-reactive protein*, juga menunjukkan prevalensi yang cukup tinggi, sehingga dapat digunakan sebagai salah satu penanda tambahan dalam diagnosis demam Tifoid.³⁷ Suatu penelitian menggambarkan bahwa eosinopenia, peningkatan enzim AST, dan peningkatan *C-reactive protein* >40 mg/L adalah beberapa prediktor positif untuk bakteremia.³⁸

Penegakan diagnosis demam Tifoid didasarkan pada pemeriksaan untuk mendeteksi organisme penyebabnya (*Salmonella typhi*). Isolasi bakteri penyebab pada pasien demam Tifoid dengan kultur merupakan baku emas untuk proses diagnosis (gambar 4). Kultur adalah cara yang paling dapat diandalkan untuk mendeteksi tifoid pada pasien yang terinfeksi, umumnya dengan penggunaan sampel kultur feses atau darah. Walaupun demikian, diketahui bahwa kultur sumsum tulang memiliki sensitivitas yang lebih besar. Pada sebagian besar negara berkembang, tes serologis Widal merupakan tes yang paling umum diterapkan.³⁹ Berikut ini adalah berbagai pemeriksaan laboratorium yang paling umum digunakan untuk menjadi pendekatan dalam deteksi tifoid di negara-negara endemik demam Tifoid (tabel 2).

Tabel 2. Pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis demam Tifoid.³⁹

Tes diagnostik	Prinsip	Sensitivitas	Spesifitas
Non-immunodiagnostik			
Kultur darah	Pertumbuhan sel hidup dalam media kultur	15.38–51.8%	100%
Kultur feses		<50%	93%
PCR	Amplifikasi gen target	90-100%	100%
Imunodiagnostik			
<i>TP Test</i>	Mengukur respon IgA spesifik preparasi membran <i>S. typhi</i> pada sekresi kultur sel darah mononuklear perifer	96%	96,0%
Widal	Mengukur antibodi yang teraglutinasi terhadap antigen H (flagela) dan O (somatik) <i>S. typhi</i> maupun <i>S. paratyphi</i> A	65,38%	89,83%
PanBio	Deteksi IgG dan IgM antilipolisakarida dengan ELISA	78%	80%
Typhidot	Deteksi protein membran luar 50-kDa <i>S. typhi</i> dengan format uji immunodot	67–98%	58–100%
Typhidot M	Pengukuran antibodi IgM, setelah pemisahan dari antibodi IgG, terhadap protein membran luar 50-kDa <i>S. typhi</i> dengan format uji dot blot	47–98%	65–93%
TyphiRapid IgM dan IgG IgM (Kombo)	Pengukuran antibodi IgM, setelah pemisahan dari antibodi IgG, terhadap protein membran luar 50-kDa <i>S. typhi</i> dengan format <i>ICT LFAa cassette</i>	89–100%	85–89%
Tubex TF	Deteksi antibodi terhadap lipopolisakarida <i>S. typhi</i> dengan format <i>inhibition assay</i> dan bacaan visual	56–100%	58–100%



Gambar 4. Diagnosis laboratorium demam Tifoid. Perkiraan persentase hasil tes positif pada berbagai derajat *onset* penyakit (dari satu hingga lima minggu). (A) Aglutinasi Widal, (B) kultur feses, (C) kultur darah.⁴⁰

Kultur merupakan metode diagnostik standar (dari spesimen darah), dan dapat positif pada sekitar 60-80% pasien dengan demam Tifoid pada minggu pertama sakit. Setelah minggu ke-4 penyakit, sangat jarang ditemukan positif dalam darah. Bila terjadi relaps, maka kultur darah akan positif kembali. Waktu pengambilan darah yang paling baik adalah pada saat demam tinggi atau sebelum pemakaian antibiotik, karena 1 – 2 hari setelah pemberian antibiotik, kuman sulit ditemukan dalam darah. Walaupun kultur *Salmonella* memiliki nilai diagnostik yang tinggi, namun pemeriksaan tersebut memerlukan waktu yang lama, yaitu 3 – 5 hari. Kultur kuman ini sulit ditemukan di tempat pelayanan kesehatan sederhana yang tidak memiliki sarana laboratorium lengkap.^{35,41}

Nilai positif meningkat pada kultur sumsum tulang (80-95% pasien dapat positif, bahkan bila pasien sudah mengonsumsi antibiotik selama beberapa hari). Perbedaan tersebut didasari adanya jumlah organisme yang lebih rendah pada darah. Balita memiliki tingkat bakteremia yang lebih tinggi daripada orang dewasa.³⁵ Perbandingan waktu pengambilan sampel dan nilai positif ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Temuan positif pada berbagai spesimen untuk deteksi demam Tifoid.⁴¹

Durasi	Spesimen	Nilai positif (%)
Minggu pertama	Kultur darah	90
	Kultur feses	-
	Widal	-
Minggu kedua	Kultur darah	75
	Kultur feses	50
	Widal	Titer rendah
Minggu ketiga	Kultur darah	60
	Kultur feses	80
	Widal	80-100

Pemeriksaan serologi pada infeksi dilaksanakan sebagai pemeriksaan penunjang dalam upaya diagnosis demam tifoid. Perlu diingat, pemeriksaan serologis bukanlah baku emas, namun deteksinya yang cepat serta cenderung memiliki nilai spesifitas dan sensitivitas yang baik, membuatnya menjadi salah satu pilihan utama. Pemeriksaan Widal adalah pemeriksaan utama yang dilakukan, khususnya di negara berkembang karena cepat dan murah. Tes ini akan mengukur antibodi terhadap antigen *S. typhi* O dan H. Pemeriksaan ini dapat membantu deteksi infeksi bersifat akut atau kronis.³⁶ Pada Demam tifoid, pada awalnya akan terjadi peningkatan titer antibodi O. Antibodi H timbul lebih lambat, namun akan tetap menetap lama sampai beberapa tahun, sedangkan antibodi O lebih cepat hilang. Pada seseorang yang

telah sembuh, agglutinin O masih tetap dijumpai setelah 4 – 6 bulan, sedangkan agglutinin H menetap lebih lama antara 9 bulan – 2 tahun. Antibodi Vi timbul lebih lambat dan biasanya menghilang setelah penderita sembuh dari sakit. Pada penderita *S. typhi*, antibodi Vi cenderung meningkat. Antigen Vi biasanya tidak dipakai untuk menentukan diagnosis infeksi, tetapi hanya dipakai untuk menentukan apakah seseorang memiliki *S. typhi* dalam tubuhnya. Oleh karena itu, agglutinin H banyak dikaitkan dengan pasca imunisasi atau infeksi masa lampau, sedangkan agglutinin Vi dipakai untuk deteksi pembawa kuman *Salmonella typhi* (karier).¹ Di Indonesia, pengambilan angka titer O agglutinin $\geq 1/40$ dengan memakai uji widal slide agglutination menunjukkan positive predictive value 96%. Beberapa pendapat menyatakan apabila titer O agglutinin $\geq 1/200$ atau terjadi kenaikan titer 4 kali, maka diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan.¹ Meskipun uji serologi widal telah luas digunakan untuk menunjang diagnosis demam tifoid,¹ namun manfaatnya masih menjadi perdebatan. Sampai saat ini, uji serologi widal sulit dipakai sebagai pegangan karena belum ada kesepakatan nilai standar aglutinasi (*cut-off point*). Interpretasi pemeriksaan widal harus hati-hati karena banyak faktor yang mempengaruhi, antara lain stadium penyakit, pemberian antibiotik, teknik laboratorium, gambaran imunologis masyarakat setempat (daerah endemis atau non endemis), riwayat imunisasi dan reaksi silang. Dengan demikian, tes ini tidak dapat digunakan untuk diagnosis secara tunggal dan harus digabungkan dengan tampilan klinis serta pemeriksaan konfirmasi lainnya.^{40,42}

Pemeriksaan serologi alternatif yang dapat dilaksanakan adalah antibodi IgM *Salmonella* dalam darah. Deteksi adanya antibodi IgM dengan metode inhibisi melalui reaksi antara antigen berlabel partikel lateks magnetik dan antibodi monoklonal berlabel lateks warna. Ikatan tersebut dipisahkan oleh suatu daya magnetik. Tingkat inhibisi yang dihasilkan setara dengan konsentrasi antibodi IgM *S.typhi* dalam sampel. Hasil dibaca secara visual dengan membandingkan warna akhir reaksi terhadap skala warna. Uji serologi lain adalah deteksi antibodi spesifik IgM dan IgG terhadap *Salmonella typhi*. Tes menggunakan suatu membran nitroselulosa yang diisi 50KDa protein spesifik dan antigen kontrol. Deteksi antibodi Ig M menunjukkan awal infeksi demam tifoid akut sedangkan terdeteksinya IgG menandakan infeksi lanjut.⁴¹

Pemeriksaan molekuler digunakan untuk mendeteksi komponen DNA bakteri pada pasien yang mengalami demam. Amplifikasi asam nukleat, termasuk menggunakan PCR konvensional, *multiplex* dan *real-time* telah dikembangkan untuk mendeteksi *S. typhi* dalam darah.³⁹ Tes ini sangat sensitif dan spesifik, dengan menggunakan beberapa sebagai target

amplifikasi menggunakan PCR, yaitu gen Hd-Flagellin-Flic-D, gen *viaB* dari kapsul, gen *tyvelose epimerase* (*tyv*), gen 16sRNA, gen *hilA*, dan beberapa gen lain yang spesifik.³⁶

Keterbatasan teknik molekuler terutama berhubungan dengan kemungkinan positif palsu pada pasien yang tidak mengalami demam karena terdeteksinya DNA bakteri dalam darah maupun feses. Tantangan utama dengan pengembangan uji molekuler adalah penerapan pengujian ini di daerah dengan keterbatasan sumber daya.³⁹

3. Kesimpulan

Demam merupakan gejala yang sering ditemukan pada anak. Selain anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik diperlukan pemeriksaan laboratorium yang tepat untuk membantu mencari penyebab demam terutama pada demam yang tidak diketahui sumbernya. Pemeriksaan darah lengkap, urinalisis serta beberapa penanda inflamasi sederhana dapat digunakan sebagai langkah awal penentuan penyebab demam. Namun untuk penentuan spesifik terkait penyakit tertentu penyebab demam diperlukan pemeriksaan tambahan lain seperti kultur urin pada ISK; widal, IgM dan IgG *S.typhi* pada demam tifoid; serta NS1, IgM dan IgG Dengue pada demam dengue. Dengan penentuan dan interpretasi laboratorium yang tepat diharapkan penyebab demam dapat diketahui dan pasien dapat ditangani dengan tepat.

4. Daftar Pustaka

1. Reddy M, Bansal A. Febrile child. *Indian J Pediatr* 2017; 84(10):782-786.
2. Mahajan P, Batra P, Thakur N, Patel R, Rai N, Trivedi N, et al. Consensus guidelines on evaluation and management of the febrile child presenting to the emergency department in India. *Indian Pediatr* 2017;54(8):652-660.
3. Axelrod YK, Diringner MN. Temperature management in acute neurologic disorders. *Neurol Clin*. 2008; 26(2):585-603.
4. Barbi E, Marzuillo P, Neri E, Naviglio S, Krauss BS. Fever in children: pearls and pitfalls. *Children* 2017;4(9): 81[doi: 10.3390/children4090081].
5. De S, Williams GJ, Teixeira-Pinto A., Macaskill, P, McCaskill M, Isaacs, D, et al. Lack of Accuracy of Body Temperature for Detecting Serious Bacterial Infection in Febrile Episodes. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34: 940-944.
6. Trautner BW, Caviness AC, Gerlacher GR, Demmler G, Macias CG. Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106 degrees F or higher). *Pediatrics* 2006;118:34-40.
7. McCarthy PL, Dolan TF. Hyperpyrexia in children. Eight-year emergency room experience. *Am J Dis. Child* 1976;130:849-851.
8. Girodias JB, Bailey B. Approach to the febrile child: a challenge bridging the gap between the literature and clinical practice. *Paediatr Child Health* 2003;8(2):76-82.

9. Hamilton JL, John SP. Evaluation of fever in infants and young children. *Am Fam Physician* 2013;87(4):254-60.
10. Cruz AT. Indications and interpretation of common laboratory assays in the emergency department. *Pediatr Clin Am* 2018;65:1191-1204.
11. Robert KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2011;128(3):595-610.
12. Uwaezuoke S, Ayuk A, Muoneke U. Urinary tract infection in children: a review of the established practice guidelines. *Microbiol Infect Dis* 2020;1(1):57-65.
13. Lowe G, Alexander D, Reith B, Qureshi S, Twaddle S. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults, a national clinical guideline. *Scottish Intercollegiate Guidelines network*. 2006:1-46.
14. Stamm WE. Urinary tract infections, pyelonephritis, and prostatitis. In: Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A, Kasper D, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p. 1820-27.
15. Washington W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, et al. *Koneman's color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 67-110.
16. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. *Am Fam Physician* 2011;83(4):409-415.
17. Strasinger SK. *Urinalysis and body fluids*. 3rd ed. Philadelphia: F A Davis Company; 1994. p. 51-75.
18. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: A Comprehensive Review. *Am Fam Physician* 2005;71:1153-62.
19. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis of urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr* 2005;5:1-13.
20. Schaeffer AJ. Infections of The Urinary Tract. In: Walsh PC RA, Vaughan ED, Wein AJ, editor. *Campbell's urology*: [e-book Isilo]. Elsevier Science; 2003.
21. tHoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RJM, Quaedackers J, et al. *J Pediatr Urol* 2021;17:200-207.
22. Muller DA, Depelseñaire ACI, Young PR. Clinical and laboratory diagnosis of dengue virus infection. *J Infect Dis* 2017;215(suppl_2):S89-95.
23. Bhavana M V. Dengue Tests: What, When, and How? *Pediatr Infect Dis*. 2020;2(3):118-9.
24. World Health Organization. *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva: World Health Organization; 2009.
25. Chen D, Zhang Y, Wu X, Wu J, Gong F, Qiao L, et al. A survey of clinical and laboratory characteristics of dengue fever epidemic from 2014 to 2018 in Guangzhou, China. *Ann Palliat Med* 2020;9(1):70-81.
26. Chen C-H, Huang Y-C, Kuo K-C, Li C-C. Clinical features and dynamic ordinary laboratory tests differentiating dengue fever from other febrile illnesses in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51(5):614-20.
27. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue: Pitfalls In Diagnosis and Management. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2017;48(Supplement 1):112-6.
28. Kumar RP, Sunith R, Karthikeyan A, Kumar VP. Dengue Fever: A Review Article. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2020;9(1):1502-10.

29. Bhavana M V. Dengue Tests: What, When, and How? *Pediatr Infect Dis* 2020;2(3):118–9.
30. Mishra N, Tripathi SM, Khare V, Islahi S, Gultrez M, Shukla, dkk. Comparison NS1 antigen and antibody detection method in early diagnosis of dengue infection. *Int J Sci Res* 2013;6(14):2663-2668.
31. Kumarasamy V, Chua SK, Wahab HZ, Chem YK, Mohammad M, Chua KB. Evaluating the sensitivity of a commercial Dengue NS1 antigen-capture ELISA for early diagnosis of acute dengue virus infection. *Singapore Med J* 2007;48(7):669-73.
32. Smartt CT, Shin D, Alto BW. Dengue serotype-specific immune response in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017;112:829–37.
33. Shukla R, Ramasamy V, Shanmugam RK, Ahuja R, Khanna N. Antibody-dependent enhancement: A challenge for developing a safe dengue vaccine. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:572681.
34. Blacksell SD. Commercial dengue rapid diagnostic tests for point-of-care application: recent evaluations and future needs? *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:Article ID 151967.
35. Paul UK, Bandyopadhyay A. Typhoid fever: a review. *Int J Adv Med* 2017;4(2):300–6.
36. Nurmansyah D, Nurmaidah N. Patogenesis dan Diagnosa Laboratorium Demam Tifoid. *Klin Sains J Anal Kesehat* 2020;8(2):51–61.
37. Behera JR, Rup AR, Dash AK, Sahu SK, Gaurav A, Gupta A. Clinical and Laboratory Profile of Enteric Fever in Children From a Tertiary Care Centre in Odisha, Eastern India. *Cureus* 2021;13(1):e12826.
38. Suwanto S, Adlani H, Nainggolan L, Rumende CM, Soebandrio A. Laboratory parameters for predicting *Salmonella* bacteraemia: a prospective cohort study. *Trop Doct* 2018;48(2):124–7.
39. Ajibola O, Mshelia MB, Gulumbe BH, Eze AA. Typhoid fever diagnosis in endemic countries: a clog in the wheel of progress? *Medicina (B Aires)*. 2018;54(2):23.
40. Surinder K. *Textbook of Microbiology*. 1 ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2012. p. 372–386.
41. Indrasari ND. Diagnostik laboratorium pada diare infeksi. *Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik* 2018. Jakarta: PIP Interna. p. 47- 69.
42. Mengist HM, Tilahun K. Diagnostic value of Widal test in the diagnosis of typhoid fever: a systematic review. *J Med Microbiol Diagn* 2017;6:248.

lab rutin pada demam

ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

11%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	referensikedokteran.blogspot.com Internet Source	4%
2	www.scribd.com Internet Source	1%
3	jurnal.univrab.ac.id Internet Source	1%
4	ewikiid.top Internet Source	1%
5	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	1%
6	stutzartists.org Internet Source	1%
7	www.researchgate.net Internet Source	1%
8	repository.unimus.ac.id Internet Source	1%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%