

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Teori

2.1.1 Pengertian Demam Akut

Menurut Subramanyam *et al.* (2020) demam akut merupakan episode demam yang terjadi dengan onset cepat dan durasi singkat. Walter *et al.* (2023) menjelaskan bahwa demam akut memiliki patofisiologi yang sama dengan demam pada umumnya, yaitu peningkatan set-point pusat pengatur suhu di hipotalamus sebagai respons terhadap rangsangan patologis, terutama infeksi. *World Health Organization* (WHO) (2021) menyatakan bahwa secara klinis suhu tubuh dikategorikan sebagai demam apabila mencapai suhu $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pada pengukuran oral atau rektal. Patofisiologi demam akut berkaitan erat dengan aktivitas respons imun terhadap rangsangan patologis. Pada kondisi infeksi, agen penyebab seperti bakteri atau virus merangsang sel imun, terutama makrofag dan monosit, untuk melepaskan mediator inflamasi berupa sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Sitokin tersebut berperan sebagai pirogen endogen yang memicu peningkatan suhu tubuh melalui stimulasi pembentukan prostaglandin E_2 (PGE_2) di pusat pengatur suhu hipotalamus. Peningkatan PGE_2 menyebabkan naiknya set-point termoregulasi tubuh sehingga tubuh mengaktifkan mekanisme peningkatan suhu, seperti vasokonstriksi perifer dan menggigil, sebagai upaya mencapai suhu yang lebih tinggi. Mekanisme ini

merupakan bentuk pertahanan tubuh untuk menghambat pertumbuhan patogen dan meningkatkan efektivitas respons imun (Luvitasari, 2022).

Secara umum etiologi demam akut dapat dikelompokkan menjadi penyebab infeksi dan noninfeksi. Demam akibat infeksi disebabkan oleh bakteri maupun virus. Infeksi bakteri merupakan salah satu penyebab tersering demam akut, terutama di negara berkembang. Demam pada infeksi bakteri terjadi sebagai bagian dari respons imun terhadap invasi mikroorganisme patogen. Komponen bakteri, seperti endotoksin pada bakteri gram-negatif dan produk metabolik bakteri lainnya, dikenali oleh sistem imun bawaan sehingga memicu aktivasi makrofag dan monosit yang selanjutnya melepaskan sitokin proinflamasi sebagai pirogen endogen (Bush & Vazquez-Pertejo, 2024). Beberapa infeksi bakteri yang sering menimbulkan demam akut antara lain demam tifoid yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*, pneumonia bakterial, infeksi saluran kemih, serta infeksi sistemik seperti sepsis. Pada demam tifoid, bakteri masuk ke dalam tubuh melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi, kemudian berkembang biak dan menyebar secara sistemik melalui aliran darah, sehingga menimbulkan respons inflamasi yang ditandai dengan demam dan gejala sistemik lainnya (Nurmansyah & Normaidah, 2020). Demam akibat infeksi virus juga merupakan penyebab demam akut yang sering dijumpai, khususnya di wilayah endemis penyakit tropis. Penyakit seperti demam dengue, influenza, COVID-19, dan berbagai infeksi virus lainnya sering diawali dengan demam akut tanpa gejala lokalisasi yang jelas. Mekanisme terjadinya demam pada infeksi virus berkaitan dengan respons imun terhadap replikasi virus dalam sel inang yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi. Pada

fase awal, gambaran klinis sering bersifat tidak spesifik sehingga diklasifikasikan sebagai *acute undifferentiated febrile illness* (Subramanyam *et al.*, 2020). Ariyanti & Anggraini (2022) menyebutkan bahwa pada demam dengue, gejala khas meliputi demam mendadak, nyeri kepala, nyeri retro-orbital, mual, muntah, dan kadang disertai ruam kulit. Demam noninfeksi merupakan kondisi peningkatan suhu tubuh yang tidak disebabkan oleh invasi agen patogen, seperti kelainan bawaan, gangguan degeneratif, stres, atau penyakit keganasan hematologi. Kondisi ini dapat timbul akibat kelainan bawaan, gangguan degeneratif, stres, maupun penyakit berat seperti leukemia atau keganasan hematologi lainnya.

Manifestasi klinis demam akut mencerminkan respons sistemik tubuh terhadap proses infeksi yang berlangsung cepat dan sering kali tidak spesifik. Pada pasien dengan infeksi *Salmonella typhi*, gejala utama yang paling dominan adalah demam tinggi yang disertai keluhan umum seperti sakit kepala, gangguan gastrointestinal berupa mual, nyeri perut, diare atau konstipasi, serta rasa lemah yang menunjukkan keterlibatan sistem imun terhadap bakteri penyebab infeksi (Devita *et al.*, 2021). Pada pasien dengan demam berdarah dengue, selain tanda utama, sering ditemukan keluhan sakit kepala, mual, dan muntah sebagai respons terhadap replikasi virus dan inflamasi sistemik. Manifestasi lain yang dapat muncul meliputi nyeri sendi, nyeri otot, serta ruam kulit yang berkaitan dengan respons vaskular dan imun yang kompleks pada infeksi akut tropis (Ahmad *et al.*, 2023). Karena gejala klinis demam akut sering tumpang tindih antar etiologi, evaluasi klinis yang menyeluruh serta pemeriksaan laboratorium sangat diperlukan untuk menentukan penyebab yang mendasari dan penatalaksanaan yang tepat.

2.1.2 Pengertian Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella enterica* serovar Typhi dan dapat pula melibatkan serovar Paratyphi. Penyakit ini ditandai dengan demam berkepanjangan, gangguan saluran cerna, serta berbagai manifestasi sistemik lainnya. Demam tifoid masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di Indonesia, terutama di daerah dengan sanitasi lingkungan dan higiene personal yang kurang baik. Penularan demam tifoid umumnya terjadi melalui rute fekal–oral akibat konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi oleh tinja penderita atau pembawa kuman (*carrier*) (Nurmansyah & Normaidah, 2020).

Agen penyebab utama demam tifoid adalah *Salmonella enterica* serovar Typhi, yaitu bakteri Gram-negatif berbentuk batang, bersifat fakultatif anaerob, serta memiliki antigen O, H, dan Vi yang berperan dalam mekanisme virulensi, kemampuan invasi jaringan, dan penghindaran respons imun inang. Bakteri *Salmonella typhi* ditularkan terutama melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi, khususnya pada kondisi sanitasi yang buruk. Individu yang telah sembuh dari demam tifoid dapat menjadi *carrier* kronis apabila bakteri menetap di kantong empedu, sehingga berpotensi menjadi sumber penularan di masyarakat tanpa menunjukkan gejala klinis. Kemampuan *Salmonella typhi* bertahan terhadap lingkungan asam lambung dan bereplikasi secara intraseluler menjadikannya patogen yang efektif dalam menimbulkan infeksi sistemik (Nurmansyah & Normaidah, 2020).

Patofisiologi demam tifoid diawali ketika *Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh melalui konsumsi makanan atau minuman yang terkontaminasi, kemudian bertahan terhadap asam lambung dan mencapai usus halus. Di usus halus, bakteri menembus mukosa usus halus melalui sel M pada plak Peyer, selanjutnya masuk ke sistem limfatik dan sirkulasi darah sehingga menimbulkan bakteremia primer. Melalui aliran darah, bakteri menyebar dan berkolonisasi pada organ-organ sistem retikuloendotelial seperti hati, limpa, dan sumsum tulang, tempat bakteri bereplikasi secara intraseluler. Keberadaan bakteri dalam jaringan memicu respons imun humoral yang ditandai dengan pembentukan antibodi terhadap antigen somatik (O) dan antigen flagelar (H). Antibodi anti-O umumnya muncul lebih awal dan mencerminkan infeksi akut, sedangkan antibodi anti-H muncul lebih lambat dan dapat bertahan lebih lama. Aktivitas bakteri Gram-negatif ini juga disertai pelepasan endotoksin lipopolisakarida yang memicu aktivasi makrofag dan pelepasan sitokin proinflamasi, sehingga menyebabkan demam dan gejala sistemik lainnya (Nirmala & Anggraini, 2025).

Manifestasi klinis demam tifoid umumnya berkembang secara bertahap dan ditandai dengan demam yang meningkat perlahan, terutama pada sore hingga malam hari. Gejala lain meliputi malaise, sakit kepala, anoreksia, nyeri abdomen, gangguan pencernaan seperti konstipasi atau diare, serta hepatosplenomegali. (Annisa & Rahmadani, 2022). Menurut Levani & Prastya (2020), pada kasus yang berat atau tanpa terapi yang adekuat, komplikasi dapat berupa perdarahan gastrointestinal, perforasi usus, sepsis, dan gangguan neurologis yang berpotensi fatal jika tidak segera ditangani.

Diagnosis demam tifoid ditegakkan berdasarkan kombinasi gambaran klinis dan pemeriksaan laboratorium. Kultur darah merupakan *gold standard* karena memungkinkan isolasi langsung *Salmonella typhi*, meskipun sensitivitasnya dapat menurun setelah pemberian antibiotik (Nurmansyah & Normaidah, 2020). Pemeriksaan serologi seperti uji Widal masih banyak digunakan karena praktis dan ekonomis, meskipun memiliki keterbatasan sensitivitas dan spesifisitas. Menurut Daifa *et al.* (2025), pemeriksaan serologis lain seperti deteksi IgM anti-*Salmonella typhi* dan TUBEX dapat membantu mempercepat diagnosis, khususnya di fasilitas kesehatan dengan sumber daya terbatas. Nurmansyah & Normaidah (2020) menambahkan pemeriksaan molekuler seperti PCR juga dapat dilakukan untuk mendeteksi materi genetik bakteri dengan sensitivitas lebih tinggi, tetapi penggunaannya masih terbatas di banyak fasilitas kesehatan di Indonesia.

2.1.3 Pemeriksaan Widal

Pemeriksaan Widal merupakan metode serologi yang digunakan untuk membantu diagnosis demam tifoid dengan mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap antigen *Salmonella typhi* dalam serum pasien. Pemeriksaan ini didasarkan pada reaksi aglutinasi antara antibodi dalam serum dengan antigen bakteri yang telah diinaktivasi, sehingga terbentuk penggumpalan yang dapat diamati secara visual. Prinsip pemeriksaan Widal dilakukan dengan mencampurkan serum pasien dengan suspensi antigen *Salmonella typhi* yang telah diinaktivasi. Aglutinasi terjadi apabila antibodi dalam serum mengenali dan berikatan dengan antigen, membentuk kompleks antigen-antibodi yang dapat diamati baik menggunakan metode slide maupun metode tabung. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi aglutinin O

dan H, yang secara klinis digunakan sebagai indikator adanya respons imun terhadap infeksi tifoid. (Rahayu *et al.*, 2022).

Antigen yang digunakan dalam pemeriksaan Widal terdiri atas antigen O (somatik) dan antigen H (flagelar). Antigen O merupakan bagian dari struktur lipopolisakarida dinding sel bakteri yang berperan dalam respons imun fase akut, sedangkan antigen H berasal dari struktur flagel bakteri dan cenderung memicu pembentukan antibodi yang muncul lebih lambat serta dapat bertahan lebih lama dalam sirkulasi darah. Perbedaan karakteristik kedua antigen tersebut menyebabkan hasil pemeriksaan Widal dapat memberikan gambaran mengenai fase perjalanan penyakit demam tifoid (Nirmala & Anggraini, 2025).

Interpretasi hasil pemeriksaan Widal dilakukan dengan menilai titer antibodi terhadap antigen O dan antigen H yang masih menunjukkan reaksi aglutinasi pada pengenceran tertentu. Nilai titer dilaporkan dalam bentuk pengenceran, seperti 1:80, 1:160, atau 1:320, yang mencerminkan konsentrasi antibodi dalam serum pasien. Namun, nilai titer tunggal memiliki keterbatasan karena dapat dipengaruhi oleh lama demam, waktu pemeriksaan, serta dinamika respons imun (Rahayu *et al.*, 2022). Pemeriksaan Widal pada fase awal infeksi sering menunjukkan hasil negatif karena pembentukan antibodi membutuhkan waktu sebelum mencapai kadar yang dapat terdeteksi. Maka peningkatan titer antibodi pada pemeriksaan berpasangan lebih bermakna secara diagnostik dibandingkan pemeriksaan tunggal. Selain itu, interpretasi hasil pemeriksaan Widal perlu dikaitkan dengan kondisi klinis pasien serta disesuaikan dengan nilai *cut-off* lokal berdasarkan tingkat endemisitas wilayah (Diwaker *et al.*, 2024).

Pemeriksaan Widal juga memiliki keterbatasan dalam spesifisitas. Kumar *et al.* (2020) menyatakan bahwa antibodi terhadap antigen O dan H *Salmonella typhi* dapat mengalami reaksi silang dengan antigen bakteri lain yang memiliki determinan antigenik serupa, sehingga berpotensi menimbulkan hasil positif palsu. Kondisi ini dapat menurunkan akurasi diagnostik pemeriksaan Widal apabila digunakan sebagai satu-satunya dasar diagnosis demam tifoid. Hal serupa juga dilaporkan oleh Tegene & Eshetie (2025), yang menunjukkan bahwa tingkat positif palsu pada pemeriksaan Widal relatif tinggi, terutama di daerah endemis. Paparan berulang terhadap antigen *Salmonella typhi* di lingkungan menyebabkan terbentuknya antibodi pada individu sehat tanpa adanya infeksi aktif, sehingga hasil pemeriksaan Widal perlu diinterpretasikan secara hati-hati. Selain reaksi silang, penentuan *baseline* titer menjadi faktor penting dalam interpretasi hasil pemeriksaan Widal. *Baseline* titer antibodi terhadap antigen O dan H *Salmonella typhi* yang lazim ditemukan pada populasi sehat tanpa gejala infeksi aktif dapat berbeda antarwilayah. Nilai titer ini dipengaruhi oleh faktor epidemiologis setempat, seperti paparan berulang terhadap antigen bakteri di lingkungan endemis, sehingga ambang titer yang dianggap signifikan secara diagnostik (misalnya 1:160) dapat bervariasi. Penilaian titer tunggal tanpa mempertimbangkan kondisi endemisitas berisiko menyebabkan *overdiagnosis* pada populasi dengan tingkat paparan tinggi (Jeff *et al.*, 2025). Gupta *et al.*, (2024) menegaskan bahwa penentuan *baseline* titer lokal sangat penting dalam menetapkan nilai *cut-off* diagnostik yang tepat dan mengurangi risiko salah interpretasi hasil. Studi mereka menunjukkan bahwa pada populasi sehat di daerah endemis, reaktivitas antibodi terhadap antigen

Salmonella paling sering ditemukan pada titer 1:40–1:80. Maka nilai tersebut perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil pemeriksaan Widal untuk menegaskan diagnosis demam tifoid secara lebih akurat.

2.1.4 *Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)*

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan rasio yang dihitung dari jumlah absolut neutrofil dibagi dengan jumlah absolut limfosit yang diperoleh dari pemeriksaan hitung darah lengkap. Rasio ini mencerminkan hubungan dinamis antara dua komponen utama sistem imun, yaitu neutrofil yang berperan dalam respons imun bawaan (*innate immune response*) dan limfosit yang terlibat dalam respons imun adaptif (*adaptive immune response*), sehingga NLR dianggap sebagai penanda inflamasi dan aktivasi imun yang sederhana, ekonomis, serta mudah diukur dalam praktik klinik. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)* dihitung dengan membagi jumlah absolut neutrofil dengan jumlah absolut limfosit sebagaimana dilaporkan pada pemeriksaan hematologi rutin. Secara matematis, rumus NLR dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\text{NLR} = \frac{\text{Jumlah Absolut Neutrofil}}{\text{Jumlah Absolut Limfosit}}$$

Nilai NLR memberikan gambaran mengenai keseimbangan antara respons imun bawaan dan respons imun adaptif. Neutrofil cenderung meningkat sebagai bagian dari respons awal tubuh terhadap infeksi atau stres inflamasi berat, yang menyebabkan peningkatan rasio NLR. Dengan demikian, parameter ini dapat mencerminkan dominasi respons imun bawaan terhadap respons imun adaptif. Peningkatan jumlah neutrofil atau penurunan jumlah limfosit akan berkontribusi terhadap peningkatan nilai NLR secara signifikan (Buonacera *et al.*, 2022).

Menurut Zahorec (2021), peningkatan nilai NLR pada infeksi bakterial terjadi akibat interaksi kompleks antara sistem imun bawaan dan adaptif dalam menghadapi patogen. Infeksi bakteri mengaktivasi sistem imun bawaan melalui pengenalan patogen oleh *pattern recognition receptors*, yang kemudian merangsang pelepasan mediator inflamasi dan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Sitokin-sitokin tersebut menstimulasi sumsum tulang untuk meningkatkan produksi dan pelepasan neutrofil ke dalam sirkulasi darah, sehingga terjadi neutrofilia yang berkontribusi terhadap peningkatan nilai NLR (Buonacera *et al.*, 2022). Selain peningkatan neutrofil, infeksi bakterial juga dapat menyebabkan penurunan jumlah limfosit secara relatif maupun absolut (*lymphopenia*). Kondisi ini disebabkan oleh redistribusi limfosit ke jaringan yang terinfeksi, peningkatan apoptosis limfosit, serta supresi respons imun adaptif akibat stres inflamasi sistemik. Kombinasi antara neutrofilia dan limfopenia inilah yang menyebabkan peningkatan nilai NLR secara signifikan pada infeksi bakterial akut. Bukti klinis menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi bakterial berat atau sepsis memiliki nilai NLR yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan infeksi nonbakterial atau inflamasi ringan, sehingga NLR dapat digunakan sebagai indikator awal adanya infeksi bakterial sistemik (Regolo *et al.*, 2022).

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) telah banyak digunakan sebagai penanda inflamasi sistemik yang sederhana, ekonomis, dan mudah diperoleh dari pemeriksaan hematologi rutin. Nilai NLR yang meningkat mencerminkan dominasi respons imun bawaan dan adanya stres inflamasi, sehingga dapat menjadi indikator

tidak hanya keberadaan infeksi bakteri, tetapi juga tingkat keparahan penyakit serta prognosis klinis (Zahorec, 2021). Menurut Regolo *et al.* (2021), NLR memiliki nilai prediktif dalam berbagai kondisi klinis, termasuk sepsis, pneumonia, penyakit kardiovaskular, dan COVID-19. Dengan demikian, NLR merupakan biomarker yang penting dalam evaluasi awal pasien serta dapat membantu penentuan strategi penatalaksanaan medis secara klinis.

2.1.5 Hubungan Widal dengan NLR

Infeksi bakteri sistemik, seperti *Salmonella typhi* sebagai penyebab demam tifoid, mengaktivasi respons imun inang melalui pelepasan sitokin proinflamasi yang memengaruhi komposisi sel darah putih perifer. Secara fisiologis, neutrofil merupakan komponen utama respons imun bawaan (*innate immune response*) terhadap infeksi bakteri, sehingga jumlahnya meningkat pada fase akut sebagai bagian dari mekanisme fagositosis dan pertahanan awal tubuh. Sebaliknya, limfosit yang mencerminkan respons imun adaptif (*adaptive immune response*) cenderung mengalami penurunan relatif akibat redistribusi ke jaringan yang terinfeksi serta peningkatan apoptosis seluler yang dipicu oleh stres imun dan peningkatan kadar kortisol endogen selama infeksi akut. Perubahan inilah yang menyebabkan peningkatan rasio neutrofil terhadap limfosit atau *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR), yang digunakan sebagai biomarker inflamasi sistemik sensitif terhadap status infeksi dan stres fisiologis akut. NLR dihitung berdasarkan jumlah absolut neutrofil dan limfosit dari pemeriksaan hitung darah lengkap (*complete blood count/CBC*) dan terbukti meningkat pada berbagai kondisi dengan inflamasi berat seperti sepsis bakteri, pneumonia, dan penyakit inflamasi lainnya

(Buonacera *et al.*, 2022). Menurut Nirmala & Anggraini (2025), NLR merupakan indikator inflamasi nonspesifik yang sederhana namun bermanfaat, yang meningkat pada infeksi akut, termasuk infeksi bakteri Gram-negatif.

Uji Widal merupakan metode serologis yang digunakan secara luas sebagai alat bantu diagnosis demam tifoid, terutama di negara berkembang dengan keterbatasan fasilitas kultur bakteri. Pemeriksaan ini mendeteksi antibodi aglutinasi terhadap antigen somatik (O) dan flagelar (H) dari *Salmonella typhi* sebagai manifestasi respons imun humoral. Hasil uji Widal, khususnya titer antibodi yang tinggi, sering digunakan sebagai indikator pendukung diagnosis tifoid apabila dikombinasikan dengan gambaran klinis yang sesuai. Namun, uji Widal memiliki keterbatasan karena tidak mampu membedakan secara pasti antara infeksi akut, infeksi lampau, maupun paparan subklinis, sehingga interpretasi hasilnya harus dilakukan dengan sangat hati-hati (Nirmala & Anggraini, 2025)

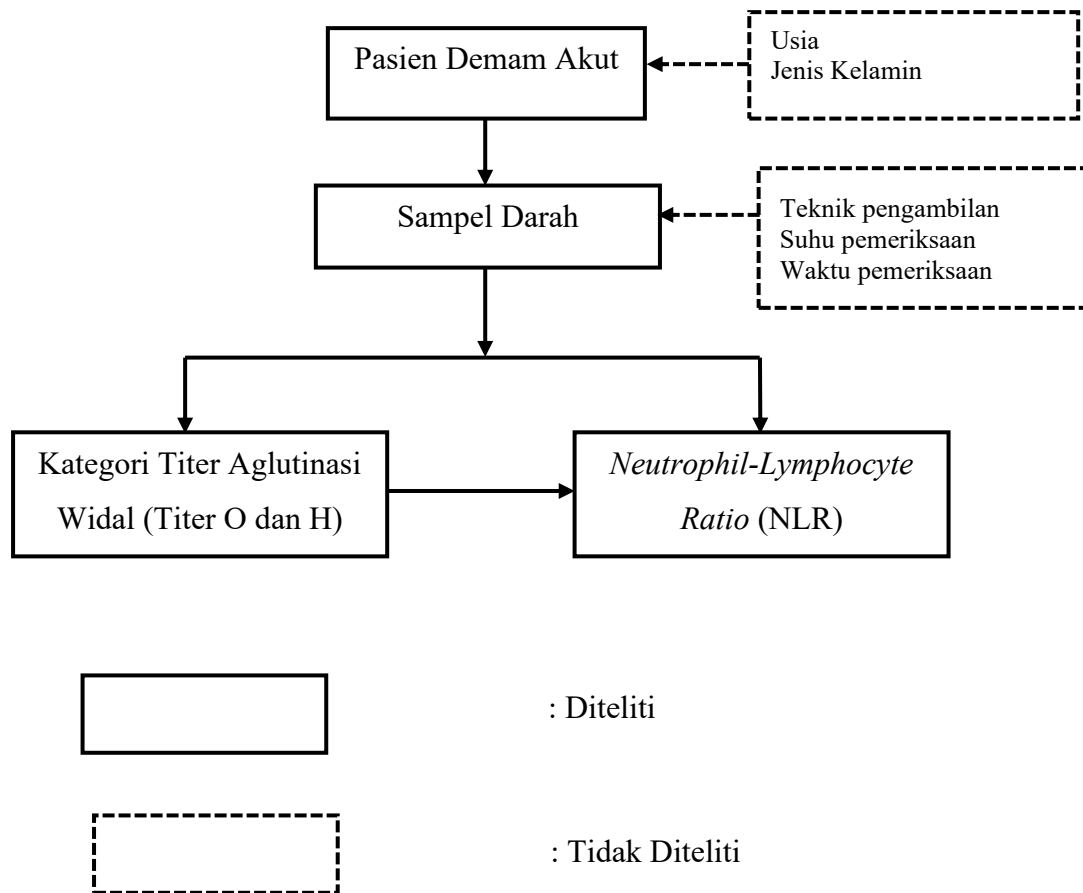
Secara imunologis, uji Widal hanya merefleksikan respons imun humoral melalui pembentukan antibodi, tanpa mengevaluasi respons imun seluler yang berperan penting pada fase akut infeksi bakteri. Pada demam tifoid, perubahan kondisi klinis dan derajat keparahan penyakit lebih erat berkaitan dengan aktivasi sistem imun bawaan, yang tercermin melalui perubahan komposisi sel darah putih perifer. Respons inflamasi akut umumnya ditandai oleh peningkatan jumlah neutrofil sebagai sel efektor utama inflamasi serta penurunan relatif jumlah limfosit akibat redistribusi dan regulasi imunitas adaptif. Oleh karena itu, pemeriksaan serologis berbasis antibodi seperti uji Widal belum cukup untuk merefleksikan derajat inflamasi sistemik secara langsung (Fitriani & Aliviameita, 2024).

Beberapa penelitian di Indonesia telah mengevaluasi hubungan antara titer Widal dan parameter hematologi sebagai representasi respons inflamasi pada pasien demam tifoid. Penelitian Nurmansyah & Normaidah (2020) pada pasien anak menunjukkan bahwa titer Widal tinggi ($\geq 1/320$) berkaitan dengan variasi jumlah limfosit, namun kekuatan korelasi yang diperoleh relatif rendah. Temuan ini mengindikasikan bahwa titer Widal bukan indikator yang kuat untuk menggambarkan derajat inflamasi sistemik secara kuantitatif. Penelitian Ekasari & Saroh (2021) juga menemukan adanya hubungan bermakna antara titer Widal dan jumlah limfosit pada pasien demam tifoid di tingkat pelayanan primer. Namun, penelitian tersebut belum mengevaluasi rasio inflamasi yang lebih komprehensif seperti NLR. Sementara itu, Fitriani & Aliviameita (2024) melaporkan tidak adanya hubungan signifikan antara titer Widal dengan parameter hematologi lain, seperti jumlah leukosit total dan indeks trombosit, yang menunjukkan bahwa respons hematologis pada demam tifoid tidak selalu sejalan dengan tingkat antibodi yang terdeteksi melalui uji Widal.

Keterbatasan uji Widal dalam merefleksikan derajat inflamasi sistemik menunjukkan bahwa pemeriksaan serologis belum sepenuhnya menggambarkan dinamika respons inflamasi akut. Uji Widal mendeteksi antibodi terhadap antigen somatik (O) dan flagelar (H) *Salmonella typhi* sebagai representasi respons imun humoral, namun tidak mengevaluasi perubahan sel darah putih yang mencerminkan aktivitas inflamasi seluler (Nirmala & Anggraini, 2025). Menurut Fitriani & Aliviameita (2024), dalam infeksi bakteri akut, derajat inflamasi sistemik lebih berkaitan dengan aktivasi sistem imun bawaan yang ditandai oleh peningkatan

neutrofil dan penurunan relatif limfosit. Dengan demikian, parameter hematologi seperti NLR dinilai lebih representatif dalam menilai kondisi inflamasi sistemik dibandingkan pemeriksaan serologis semata.

2.2 Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka konsep

2.3 Hipotesis

Hipotesis merupakan dugaan sementara mengenai hubungan antarvariabel penelitian, yang diuji kebenarannya melalui analisis statistik. Hipotesis dalam penelitian ini disusun berdasarkan kerangka konsep dan landasan teori mengenai respons imun serta proses inflamasi pada infeksi *Salmonella typhi*.

Berdasarkan teori bahwa respons humoral (titer Widal) dan respons imun seluler (NLR) saling berkaitan dalam dinamika infeksi bakteri akut, maka hipotesis penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

H_a (Hipotesis alternatif) : Terdapat hubungan antara kategori titer aglutinasi Widal dengan nilai *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien demam akut.

H_0 (Hipotesis Nol) : Tidak terdapat hubungan antara kategori titer aglutinasi Widal dengan nilai *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien demam akut.