

Correlation of Widal Titer With The Number of Leukocytes, Lymphocytes and Neutrophils In Typhoid Fever Patients [Hubungan Titer Widal dengan Jumlah Leukosit, Limfosit dan Neutrofil pada Pasien Demam Tifoid]

Desi Fitriani¹⁾, Andika Aliviameita^{*2)}

¹⁾Program Studi D4 Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

²⁾Program Studi D-IV Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Muhammadiyah Sidoarjo, Indonesia

*Email Penulis Korespondensi:aliviameita@umsida.ac.id

Abstract. Typhoid fever, caused by *Salmonella typhi*, often presents with abnormal leukocyte, lymphocyte, and neutrophil counts. Diagnosis typically involves the Widal test using the slide method and automatic hematology analyzers for blood cell counts. This cross-sectional study at 'Aisyiyah Siti Fatimah Tulangan Hospital aimed to explore correlations between titer widal and leukocyte, lymphocyte, and neutrophil counts in 30 typhoid fever patients during April 2024. Statistical analysis using SPSS revealed a significant negative correlation ($p=0.014$; $r=-0.444$) between titer widal and leukocyte counts, indicating higher titers associated with lower leukocyte levels. Conversely, no significant correlation ($p=0.855$; $r=0.035$) was found between titer widal and lymphocyte counts. However, a significant negative correlation ($p=0.023$; $r=-0.413$) existed between titer widal and neutrophil counts, suggesting decreased neutrophil counts with higher titer widal.

Keywords – titer widal; leukocytes; lymphocytes; neutrophils; typhoid fever

Abstrak. Demam tifoid adalah infeksi akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*, pada pasien demam tifoid sering ditemukan kondisi jumlah leukosit, limfosit, dan neutrofil abnormal. Demam tifoid dapat dideteksi dengan pemeriksaan widal, pada penelitian ini metode pemeriksaan widal yang digunakan adalah slide, metode pemeriksaan jumlah leukosit, limfosit, dan neutrofil automatic dengan hematology analyzer. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan titer widal dengan jumlah leukosit, limfosit, dan neutrofil pada pasien demam tifoid. Penelitian ini menggunakan desain penelitian cross – sectional study dengan subyek penelitian 30 pasien demam tifoid di rumah sakit 'Aisyiyah Siti Fatimah Tulangan, yang dilakukan pada bulan April 2024. Data penelitian dilakukan uji SPSS Korelasi Spearman diperoleh hasil terdapat hubungan yang signifikan ($p=0,014$; $r=- 0,444$) antara titer widal dengan jumlah leukosit, tidak terdapat hubungan yang signifikan ($p=0,855$; $r=0,035$) titer widal dengan jumlah limfosit, dan terdapat hubungan yang signifikan ($p=0,023$; $r=-0,413$) titer widal dengan jumlah neutrofil.

Kata Kunci -titer widal; leukosit; limfosit; neutrofil; demam tifoid

I. PENDAHULUAN

World Health Organization tahun, 2023 menyatakan diperkirakan terdapat 9 juta kasus demam tifoid pada tahun 2019, yang menyebabkan 110.000 kematian setiap tahunnya [1]. Demam tifoid banyak berkembang di daerah tropis diantaranya di Indonesia, demam tifoid menjadi peringkat kelima penyakit menular yang terjadi dengan keseluruhan populasi umum masyarakat Indonesia sebanyak 1,6%. Terdapat 11 hingga 21 juta kasus demam tifoid setiap tahunnya dengan angka kematian 128.000 hingga 161.000 per tahun dengan tingkat kejadian sebesar 350 sampai 850 per 100.000 orang [2].

Demam tifoid adalah infeksi akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*, banyak faktor yang menjadi penyebab demam tifoid antara lain makanan, minuman dan lingkungan dengan proses terjadinya infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*, menyebar melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi. Bakteri setelah masuk ke dalam mulut, kemudian menyebar melalui sistem pencernaan ketika bakteri mulai masuk ke dalam lambung dan kondisi imunitas humoral (IgA) pada mukosa usus tidak baik, maka bakteri akan menempel pada mukosa usus yang kemudian dilawan oleh sel – sel. Namun bakteri juga berusaha mempertahankan diri dari sistem imun bakteri akan melakukan perjalanannya menuju kelenjar getah bening germinal, kemudian melewati saluran toraks untuk menuju aliran darah. Bakteri yang masuk ke dalam aliran darah juga masuk ke dalam sistem retikuloendotel, termasuk hati dan limfa. Pada bagian tersebut bakteri berkembang biak yang kemudian menimbulkan infeksi dengan gejala infeksi sistemik. Gejala umum demam tifoid muncul setelah masa inkubasi 7 – 14 hari dengan gejala terjadinya demam tinggi yang berkepanjangan, menggigil, sakit kepala, dan kehilangan nafsu makan. Di Indonesia demam tifoid banyak menyerang pada anak – anak berusia antara 3 – 19 tahun yang dikarenakan pola hidup kurang baik [3].

Dalam mendiagnosis demam tifoid dilakukan tes serologi menggunakan tes widal yang digunakan untuk mendeteksi adanya antibodi pada penderita demam tifoid, terhadap antigen *Salmonella typhi*. Prinsip

pemeriksaan dari reaksi antibodi aglutinin melibatkan pencairan terhadap antigen flagella (H) dan somatik (O). Nilai diagnostik widal dilihat dari naiknya titer antibodi dalam darah pada antigen O, H dan Vi [3]. Pada pasien demam tifoid sering ditemukan jumlah leukosit, limfosit dan neutrofil yang abnormal, yang disebabkan oleh endotoksin lipopolisakarida bakteri *Salmonella typhi* dan terjadinya marginasi, redistribusi dan peningkatan apotitis yang tajam [4].

Leukosit berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh dari serangan benda asing (antigen), dalam menjaga pertahanan tubuh leukosit mengaktifkan respon imun dan fagositosis, jumlah leukosit menjadi tidak normal ketika terjadi kerusakan jaringan dan infeksi pada tubuh seseorang. Limfosit merupakan jenis sel darah putih terbanyak kedua, yang berperan penting dalam respon imun tubuh untuk melindungi tubuh terhadap infeksi eksternal, limfosit terbagi menjadi limfosit T dan B dengan peran yang berbeda, limfosit T berperan sebagai mediator imunitas seluler dan limfosit B berperan sebagai mediator imunitas humoral. Neutrofil adalah garis pertahanan tubuh pertama dalam tubuh selama infeksi akut terjadi, jenis neutrofil yang bermultipleks secara cepat pada infeksi akut adalah neutrofil stab. Neutrofil selain berperan dalam infeksi akut juga memiliki respon lebih cepat pada kondisi inflamasi dan cedera jaringan dibandingkan dengan jenis leukosit lainnya. Masa hidup neutrofil selama 10 jam di dalam sirkulasi, dengan jumlah terbanyak di darah perifer [5].

Menurut studi yang dilakukan oleh Renowati dan Mila Siti Sholeha, tahun 2019 ditemukan adanya hubungan bermakna ($p = 0,006$) antara titer widal dengan jumlah sel darah putih pada pasien tifus, jumlah sel darah putih berkurang seiring dengan peningkatan titer widal dalam hasil pemeriksaan [4]. Pada penelitian hubungan titer widal dengan jumlah limfosit, telah dijelaskan pada penelitian yang dilakukan oleh Fitriyani, Iswari Fauzi dan Yudha Anggit Jiwantoro, tahun 2021 diperoleh hasil bahwa tidak ada hubungan ($p=0,051$) titer widal dengan jumlah limfosit pada pasien demam tifoid [6]. Dari penjelasan di atas penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan titer widal dengan jumlah leukosit, limfosit dan neutrofil pada pasien demam tifoid.

II. METODE

Penelitian ini telah mendapatkan *Ethical Clearance* dari Komisi Kelaikan Etik Penelitian dan Kesehatan (KKEPK) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya dan dinyatakan layak etik dengan Nomor 0375 / HRECC.FODM / IV / 2024. Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasi analitik, dengan desain penelitian cross – sectional study. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit ‘Aisyiyah Siti Fatimah Tulangan pada bulan April 2024. Terdapat 30 sampel penelitian yang merupakan data sekunder pasien demam tifoid bulan Februari – Maret 2024 di Rumah Sakit ‘Aisyiyah Siti Fatimah Tulangan, berdasarkan sampel yang memenuhi kriteria yakni pasien demam tifoid dengan pemeriksaan titer widal $\geq 1/160$ berusia 5 – 20 tahun. Teknik pengambilan sampel menggunakan purposive sampling, teknik pengambilan sampel dari populasi yang telah memenuhi kriteria yang ditetapkan peneliti berdasarkan tujuan tertentu. Dilakukan analisis data secara statistik menggunakan SPSS versi 25, dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, dan dilanjutkan uji non parametrik korelasi *Spearman*.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Analisis Data

Data hasil penelitian diperoleh pemeriksaan widal positif pada titer 1/160 sebanyak 14 pasien (46,7%) dan positif titer 1/320 sebanyak 16 pasien (53,5%).

Tabel 1. Distribusi frekuensi pasien berdasarkan nilai titer widal

Variabel	Jumlah pasien (Frekuensi)	Presentase (%)
Titer 1/160	14	46,7 %
Titer 1/320	16	53,3 %

Tabel 2. Distribusi frekuensi pasien berdasarkan antigen

Variabel	Jumlah pasien (Frekuensi)	Presentase (%)
O	19	63,3 %
H	11	36,7 %

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan pasien dengan jumlah terbanyak positif pada antigen O sebanyak 19 pasien (63,3 %) dan antigen H sebanyak 11 pasien (36,7%).

Tabel 3. Rerata ± Standart Deviasi (SD)

Variabel	Mean ± Standart Deviasi (SD)
Leukosit (sel / μ L)	6.613 ± 3.120
Limfosit (%)	25,9 ± 13,7
Neutrofil (%)	59,0 ± 20,4

Berdasarkan Tabel 3 menunjukkan nilai rata – rata leukosit adalah 6.613/ μ L, nilai rata – rata limfosit adalah 25,9% dan nilai rata – rata neutrofil adalah 59,0%. nilai rata – rata leukosit, limfosit, dan neutrofil pada pasien demam tifoid menunjukkan nilai rata – rata dalam rentang nilai normal, yang sesuai dengan nilai normal leukosit adalah 5.000 – 10.000 sel / μ L, nilai normal limfosit 25 – 35%, dan nilai normal neutrofil 50 – 70% [5].

Setelah dilakukannya uji deskriptif selanjutnya dilakukan uji normalitas, untuk mengetahui data terdistribusi normal atau tidak. Hasil menunjukkan bahwa data nilai titer Widal tidak terdistribusi, dengan nilai ($p=0,000$) ($p < 0,05$). Sementara itu, data leukosit memiliki nilai ($p=0,595$), limfosit ($p=0,090$), dan neutrofil ($p=0,144$) data leukosit, limfosit dan neutrofil menunjukkan terdistribusi normal ($p > 0,05$).

Tabel 4. Uji korelasi Spearman titer widal, dengan jumlah leukosit, limfosit, dan neutrofil

Variabel	Koefisien Korelasi (r)	Signifikansi (p)
Titer widal dengan leukosit	-0,444	0,014
Titer widal dengan limfosit	0,035	0,855
Titer widal dengan neutrofil	-0,413	0,023

Dari data Tabel 4 hubungan titer widal dengan leukosit menunjukkan hubungan yang signifikan dengan ($p=0,014$) dengan koefisien korelasi ($r=-0,444$). Pada hubungan titer widal dengan limfosit menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan ($p=0,855$) dengan koefisien korelasi ($r=0,035$). Dan hubungan titer widal dengan neutrofil menunjukkan hubungan yang signifikan dengan ($p=0,023$) dengan koefisien korelasi ($r=-0,413$).

Kekuatan hubungan titer widal dengan jumlah leukosit dan neutrofil menunjukkan korelasi sedang, untuk hubungan titer widal dengan jumlah limfosit menunjukkan kekuatan hubungan sangat rendah. Sesuai dengan interpretasi kekuatan koefisien korelasi yang disajikan pada Tabel 5

Tabel 5. Interpretasi Terhadap Koefisien Korelasi

Interval Koefisien	Kekuatan Hubungan
0,00 – 0,199	Sangat rendah
0,20 – 0,399	Rendah
0,40 – 0,599	Sedang
0,60 – 0,799	Kuat
0,80 – 1,000	Sangat kuat

Tingkat koefisien korelasi positif terbesar adalah 1 dan koefisien korelasi negatif terbesar adalah -1, ketika nilai koefisien korelasi semakin mendekati angka 1 dan - 1 maka tingkat koefisien korelasi semakin kuat dan dinyatakan sempurna [7]. Arah hubungan titer widal dengan jumlah leukosit dan neutrofil menunjukkan korelasi negatif, yakni menunjukkan arah hubungan antara variabel yang berbanding terbalik. Artinya semakin tinggi titer widal semakin rendah jumlah leukosit dan neutrofil pada pasien demam tifoid.

B. Pembahasan

Berdasarkan data Hasil pada Tabel 1 penelitian diperoleh sebagian besar pasien positif titer widal 1/320. Pada pemeriksaan widal dinyatakan dengan meningkatnya titer antibodi 1/40, 1/80, 1/160/, 1/320, pada titer widal 1/40 dan 1/80 dinyatakan normal dikarenakan *Salmonella typhi* ditemukan secara alami dilingkungan sehingga seseorang tanpa gejala yang kuat tidak diketahui terinfeksi.

Hasil tes widal menunjukkan adanya infeksi, dengan peningkatan nilai titer widal 4 kali yakni dari 1/40 meningkat menjadi 1/80, meningkat menjadi 1/160, dan meningkat menjadi 1/320 [8]. Naiknya nilai titer widal sesuai dengan lama waktu demam pasien, pada titer antibodi terhadap antigen O sering ditemukan titer 1/320 pada lamam dema 6 – 9 hari. Titer antibodi terhadap antigen H sering ditemukan titer 1/160 dengan nilai tertinggi 1/320 pada lama demam rentang 6 – 9 hari. Pembentukan antiobodi dimulai pada akhir minggu pertama atau hari ke 6 (enam) setelah demam muncul, yang terus meningkat dengan cepat mencapai puncaknya di minggu keempat dan tetap tinggi selama beberapa minggu setelahnya, hal tersebut yang menjadi penyebab

meningkatnya nilai titer pada hasil pemeriksaan widal [10].

Pada diagnosis demam tifoid dilakukan uji tes widal yang bertujuan untuk mengukur aglutinasi antibodi terhadap antigen O (antigen somatik) yang merupakan bagian terpenting dalam menentukan virulensi bakteri dan H (antigen flagella) [3]. Pada hasil aglutinasi antigen O dinilai lebih sensitif dibandingkan dengan aglutinasi pada antigen H, lebih banyaknya antigen O disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu struktur antigen yang lebih tahan lama, respon imun yang lebih lambat, dan pengaruh infeksi, vaksinasi, dan antibiotik [8]. Dari data penelitian pada Tabel 2 didapatkan hasil sebanyak 63,3% pasien positif antigen O.

Dari data hasil penelitian hubungan titer widal dengan jumlah leukosit pada Tabel 4 terdapat hubungan yang signifikan antara titer widal dengan jumlah leukosit. Hal ini disebabkan karena ketika tubuh mengalami infeksi maka akan menekan produksi leukosit pada sumsum tulang, peningkatan titer widal menunjukkan adanya respon imun yang kuat. Sebanyak 15% sampai 25% penderita demam tifoid mengalami leukopenia dan neutropen [9]. Jumlah leukosit yang menurun disebut juga dengan leukopenia, yang disebabkan oleh bakteri yang bermetabolisme pada sumsum tulang yang menyebabkan supresi sumsum tulang. Rangsangan endotoksin Liposakarida (LPS) bakteri *Salmonella typhi* mengakibatkan terjadinya hemafagositosis, yakni keadaan patologis berupa adanya makrofag atau histoit yang beraktivitas dan memfagosit leukosit dan sel – sel prekursorinya di sumsum tulang, yang mengakibatkan terjadinya leukopenia [2]. Jumlah leukosit pada penderita demam tifoid menurun, dengan titer widal tinggi, yang disebabkan oleh endotoksin bakteri *Salmonella typhi* [4]. Ketika jumlah leukosit dalam darah dalam keadaan naik atau menurun menandakan adanya serangan pada tubuh seperti infeksi, inflamasi penyakit kronis infeksi parasit dan lainnya [5].

Hasil penelitian hubungan titer widal dengan jumlah limfosit pada Tabel 4 menunjukkan titer widal dengan limfosit tidak ada hubungan yang signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa tidak ada hubungan titer widal dengan jumlah limfosit, yang disebabkan beberapa faktor yakni dari faktor umur pasien dan lama demam yang dialami oleh pasien [6]. Limfosit adalah jenis sel yang dominan dalam sistem kekebalan tubuh adaptif, membentuk sekitar 25-35% dari seluruh leukosit. Fungsi utamanya terletak pada respons imun dengan kemampuannya berinteraksi secara spesifik dengan antigen. Kemampuan ini merupakan bagian penting dari respons imun normal yang memungkinkan pengenalan antara komponen tubuh sendiri dan yang bukan, dengan demikian limfosit memainkan peran kunci dalam respons imun adaptif tubuh. Sebelum sistem imun adaptif berperan, imunitas alamiah berperan pertama terhadap agen infeksius. Apabila imunitas alamiah tidak dapat bereaksi dengan infeksi maka sistem imunitas adaptif yang akan diaktivasi dan bereaksi. Limfosit yang merupakan sistem imun adaptif membutuhkan waktu lebih lama untuk bereaksi terhadap infeksi, pada kondisi infeksi demam tifoid pasien akan mengalami beberapa fase demam. Pada fase awal demam respon imun limfosit belum bekerja secara optimal sehingga tidak terlihat jelas hubungan titer widal dengan jumlah limfosit [10].

Pada fase awal demam tifoid, *Salmonella typhi* menginfeksi saluran pencernaan dan kemudian menyebar ke dalam aliran darah. Tahapan ini dikenal sebagai stadium bakterimia I yang terjadi pada hari ke 1 – 3, dan bakterimia II terjadi pada hari ke 4 – 10 setelah bakteri mulai menginfeksi [11].

hubungan titer widal dengan neutrofil pada Tabel 4 menunjukkan hubungan yang signifikan. Korelasi negatif menunjukkan arah hubungan antar variabel yang berbanding terbalik, yang artinya semakin tinggi titer widal semakin rendah jumlah neutrofil dalam darah pasien. Endotoksin liposakarida bakteri *Salmonella typhi* dapat menyebabkan terjadinya neutropenia, dan infeksi pada demam tifoid menyebabkan menurunnya jumlah produksi neutrofil. Neutropenia berhubungan dengan leukopenia yang merupakan kondisi penurunan leukosit di darah perifer, yang disebabkan oleh menurunnya jumlah salah satu jenis leukosit dan penyebab umumnya adalah penurunan jumlah neutrofil. Ketika tubuh mengalami infeksi, akan menekan aktivitas sumsum tulang yang menjadi tempat produksi neutrofil sehingga produksi neutrofil akan menurun. Neutrofil salah satu jenis sel leukosit dengan masa hidup yang tidak lama, kondisi infeksi menjadi penyebab utama kematian neutrofil dan juga terjadinya apoptosis atau kematian dini neutrofil [4].

IV. SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara titer widal dengan jumlah leukosit ($p=0,014$; $r=-0,444$) kekuatan hubungan sedang dengan arah hubungan berbanding terbalik, dan terdapat hubungan yang signifikan titer widal dengan jumlah neutrofil ($p=0,023$; $r=-0,413$) kekuatan hubungan sedang dengan arah hubungan berbanding terbalik. Semakin tinggi nilai titer widal semakin rendah jumlah leukosit dan neutrofil pada pasien. Tidak ada hubungan yang signifikan antara titer widal dengan jumlah limfosit ($p=0,855$; $r=0,035$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada pihak-pihak yang telah membantu memberikan dukungan pada penelitian ini. Terimakasih kepada Direktur dan Penanggungjawab Laboratorium Rumah Sakit ‘Aisyiyah Siti Fatimah Tulangan yang telah mengizinkan peneliti untuk melakukan penelitian.

REFERENSI

- [1] World Health Organization. (2023). *Typhoid* [Daring]. Tersedia: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>
- [2] S. Khairunnisa, E. M. Hidayat, dan R. Herardi, “Hubungan Jumlah Leukosit dan Persentase Limfosit terhadap Tingkat Demam pada Pasien Anak dengan Demam Tifoid di RSUD Budhi Asih Tahun 2018 – Oktober 2019,” *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK)*., hal. 60–69, 2020, [Daring]. Tersedia pada: <https://conference.upnvj.ac.id/index.php/sensorik/article/download/434/196> [Diakses 23 Oktober 2023]
- [3] H. H. Idrus, “Buku demam tifoid Hingga 2020,” Makassar : Universitas Islam makassar. 2020, [Daring]. Tersedia pada: <https://www.researchgate.net/publication/343110976> [Diakses 28 Oktober 2023]
- [4] Renowati dan M. S. Soleha, “Hubungan Uji Diagnostik Widal Salmonella typhi Dengan Hitung Leukosit Pada Suspek Demam Tifoid,” *Prosiding Seminar Kesehatan Perintis*. vol. 2, no. 1, hal. 1–6, 2019, [Daring]. Tersedia pada: <https://jurnal.upertis.ac.id/index.php/PSKP/article/view/384> [Diakses 24 Oktober 2023]
- [5] A. Aliviameita dan Puspitasari, “Buku Ajar Hematologi”, edisi ke-1. Sidoarjo: UMSIDA Press, 2019.
- [6] Fitriyani, I. Pauzi, dan Y. A. Jiwantoro, “Hubungan Titer Widal Dengan Jumlah Limfosit Dan Trombosit Pada Pasien Demam *Typhoid* Di Puskesmas Gunungsari Lombok Barat ,” *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*.vol. 8, no. 2, hal. 1–13, 2021, [Daring]. Tersedia pada: <http://jambbs.poltekkes-mataram.ac.id/index.php/home/article/view/245> [Diakses 23 Oktober 2023]
- [7] B. Indrawan dan R. Kaniawati Dewi, “Pengaruh Net Interest Margin (NIM) Terhadap Return on Asset (ROA) Pada PT Bank Pembangunan Daerah Jawa Barat Dan Banten Tbk Periode 2013-2017,” *J. E-Bis*, vol. 4, no. 1, hal. 78–87, 2020, doi: 10.37339/e-bis.v4i1.239.
- [8] R. Mus, “Pengantar Immunologi dan Praktikum Immunoserologi”, Jakarta: EGC, 2023.
- [9] J. Bhandari, P. K. Thada, M. F. Hashmi, dan E. Devos, “Demam Tifoid”. Treasure Island: StatPearls, 2024. [Daring]. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/> [Diakses 28 Mei 2024]
- [10] E. Darwin, D. Elvira, dan E. F. Elfi, “Imunologi dan Infeksi”, edisi ke-1. Padang: Andalas University Press. 2021.
- [11] F. Nafiah, R. A. Khoiriyah, dan M. Munir, “Diagnosa Demam Tifoid Disertai Kondisi Kadar Leukosit Pasien Di Rumah Sakit Islam Sakinah Mojokerto,” *KLOROFIL.*, vol. 1, no. 1, 2017, doi: 10.30821/kfl:jibt.v1i1.1231.

Conflict of Interest Statement:

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.