

616.9272
HUG
m e1



LAPORAN PENELITIAN

KARYA AKHIR

NILAI DIAGNOSTIK *TYPHOID DIPSTICK ASSAY*
PADA DEMAM TIFOID

OLEH:

HASCARYO NUGROHO

BAGIAN /SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI
SEMARANG

1999

LAPORAN PENELITIAN

KARYA AKHIR

**NILAI DIAGNOSTIK *TYPHOID DIPSTICK ASSAY*
PADA DEMAM TIFOID**

OLEH :

HASCARYO NUGROHO

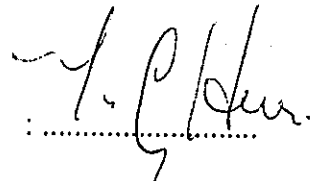
SEMARANG, JANUARI 1999

disusun dalam rangka
Pendidikan Program Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

Disetujui oleh :

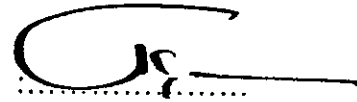
I. Pembimbing :

dr.M. Hussein Gasem SpPD



II. Konsultan Penelitian:

1. Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro SpPD-KTI

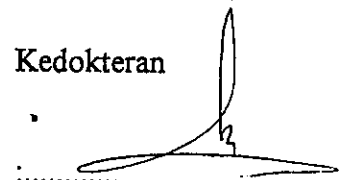


2. dr. Bambang Isbanrio SpMK



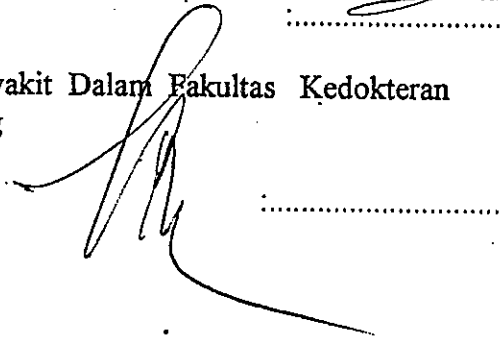
III. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

Dr. dr. Darmono SpPD-KE



IV Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

dr. Prijanto Poerjoto SpPD-KKV



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Tang Maha Esa atas berkah dan rahmatNya, sehingga kami dapat menyelesaikan laporan penelitian tentang NILAI DIAGNOSTIK *TYPHOID DIPSTICK ASSAY* PADA DEMAM TIFOID. Laporan penelitian ini disusun sebagai karya tulis akhir dalam rangka Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Alasan pemilihan judul ini adalah, pertama demam tifoid masih endemis di negara kita. Kedua, gejala klinik sangat bervariasi dan sarana diagnostik mikrobiologik di Rumah Sakit daerah terbatas. Karena itu pada penelitian ini telah dievaluasi nilai diagnostik *Typhoid Dipstick Assay* untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid.

Penelitian ini tidak mungkin bisa diselesaikan tanpa bantuan berbagai pihak. Pada kesempatan ini saya menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Semua penderita klinis demam tifoid dan penyakit demam yang lain yang dirawat di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi, RSUD. Kordia Semarang, dan RS. Elizabeth Semarang yang telah bersedia menjadi subyek penelitian ini.
2. dr. M. Hussein Gasem SpPD, Staf Bagian Tropik dan Infeksi Penyakit Dalam, pembimbing penelitian ini, yang dengan telaten telah membimbing saya sejak dari penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian dan penyusunan karya akhir ini. Tanpa bimbingan dan dorongan yang diberikan mungkin karya akhir ini tidak akan bisa diselesaikan.
3. Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro SpPD-KTI, sebagai konsultan penelitian ini, yang telah memberikan waktu untuk memberikan petunjuk sehingga karya tulis ini bisa diselesaikan.
4. dr. Bambang Isbandrio SpMK dari Bagian Mikrobiologi RSUP Dr. Kariadi selaku konsultan penelitian ini, yang telah memberikan waktu dan petunjuk untuk pelaksanaan penelitian ini.
5. Prof. Dr. dr. R. Djokomoeljanto SpPD- KE, Ketua Kelompok Studi Penyakit Tropik FK Undip/ RSUD Dr Kariadi Semarang, yang telah menjalin hubungan kerjasama

penelitian dengan Royal Tropical Institute (Koninklijk Instituut voor Detropen /KIT) Amsterdams Lembaga yang membuat *Typhoid Dipstick Assay* sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.

6. Dr. Henk L Smits yang telah membimbing mempraktekkan secara tidak langsung kepada saya, bagaimana cara melakukan pemeriksaan *Typhoid Dipstick Assay* tersebut.
7. dr. Soemanto PM, SpPD-KGEH Msc, koordinator Tim Proposal Bagian Penyakit Dalam RSUP. Dr. Kariadi dan segenap anggota Tim Proposal yang telah membantu saya dalam penyusunan proposal penelitian ini..
8. dr. Darminto MKes, yang telah membantu kami dalam pengolahan data sehingga dapat tersusunnya laporan ini.
9. Sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS. Dr. Karidi Semarang khususnya dr Tri Sutowo atas kerja sama yang baik selama penelitian ini berlangsung.
10. Sdr Untung, Mbak Wiwik, Mbak Rina dari Bagian Mikrobiologi RSUP Dr. Kariadi dan pegawai laboratorium Mikrobiologi RS Elizabeth Semarang yang telah membantu melakukan pemeriksaan dalam penelitian ini.
11. Semua staf paramedik di Bangsal penyakit infeksi yang telah membantu saya dalam pengambilan sampel selama melakukan penelitian ini

Pada kesempatan ini saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pogram Pendidikan Dokter Spesialis-1 bidang Ilmu Penyakit Dalam.
2. Direktur RSUP Dr Kariadi Semarang, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam.
3. dr. Prijanto Poerjoto SpPD – KKV, Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Undip / RSUP Dr Kariadi Semarang, atas bimbingan, nasehat dan petunjuk yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan spesialis.

4. Dr. dr. Darmono SpPD - KE, Koordinator Pendidikan Program Spesialis-1 Bagian Penyakit Dalam FK Undip Semarang atas bimbingan, nasehat dan petunjuk yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan spesialis.
5. . Seluruh Staf Bagian Penyakit Dalam FK Undip/ RSUP Dr Kariadi Semarang yang telah mendidik dan membimbing saya selama mengikuti pendidikan spesialis.
6. Semua teman sejawat Residen Ilmu Penyakit Dalam yang telah bekerja sama dengan baik selama saya mengikuti pendidikan spesialis.
7. Semua staf paramedik, staf administrasi, karyawan/ karyawan di Bagian Penyakit Dalam yang telah membantu saya selama masa pendidikan.
8. Ayah, ibu dan mertua, adik-adik dan seluruh keluarga, terutama kepada isteri saya Dian Prawitasari SE, atas doa, pengorbanan dan dorongan semangat yang diberikan untuk menyelesaikan pendidikan spesiali Penyakit Dalam.
9. Semua pihak yang telah membantu saya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu dalam melaksanakan penelitian maupun dalam masa pendidikan.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada semua pihak yang telah membantu saya.

Semarang, Januari 1999

Hascaryo Nugroho

DAFTAR ISI

	Hal
Kata pengantar	i
Daftar isi	iv
Daftar tabel dan gambar	vi
BAB. I Pendahuluan	
I. 1. Latar belakang penelitian	1
I. 2. Rumusan masalah	2
I. 3. Manfaat penelitian	2
BAB . II. Tinjauan Pustaka	
II.1. Definisi	3
II.2. Etiologi demam tifoid	3
II.3. Epidemiologi demam tifoid	4
II.4. Patogenesis demam tifoid	5
II.5. Aspek imunologik	7
II.6. Manifestasi klinik demam tifoid	8
II.7. Gambaran laboratorium	10
II.8. Diagnosis demam tifoid	11
II.8.1. Diagnosis klinik	11
II.8.2. Diagnosis bakteriologik	12
II.8.3. Diagnosis serologik	15
II.9. Kerangka teori	22
II.10. Kerangka konsep	23
BAB III. Tujuan penelitian	24
BAB. IV. Bahan dan metode penelitian	25

IV.1. Rancangan penelitian	25
IV.2. Tempat dan waktu	25
IV.3. Baku emas	25
IV.4. Populasi penelitian	25
IV.5. Kriteria sampel	25
IV. 6. Jumlah sampel	27
IV. 7. Definisi operasional	27
IV. 8. Cara pengumpulan data	29
IV. 9. Alur penelitian	31
BAB. V. Hasil penelitian	31
BAB. VI.Pembahasan	43
BAB. VII Ringkasan, kesimpulan dan saran	50
VII 1.Ringkasan / kesimpulan	50
VII.2. Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

DAFTAR TABEL	Hal
Tabel 1. Sistem skor demam tifoid Samantry yang telah dimodifikasi oleh Soeharyo	12
Tabel 2. Hasil pemeriksaan <i>TDA</i> penderita yang dirawat dengan klinis demam tifoid di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi, RSUD. Kordia Semarang dan RS. Elizabeth Semarang	31
Tabel 3. Hasil pemeriksaan <i>TDA</i> penderita dengan penyakit demam lainnya	32
Tabel 4. Tabel 2X2 nilai diagnostik <i>TDA</i> penderita klinis demam tifoid pada titik Potong positif 1	34
Tabel 5. Tabel 2X2 nilai diagnostik <i>TDA</i> penderita klinis demam tifoid pada titik Potong positif 2	34
Tabel 6. Tabel 2X2 nilai diagnostik <i>TDA</i> penderita klinis demam tifoid pada titik Potong positif 3	35
Tabel 7. Tabel 2X2 nilai diagnostik <i>TDA</i> penderita klinis demam tifoid pada titik Potong positif 4	35
Tabel 8. Tabel 2X2 nilai diagnostik <i>TDA</i> semua penderita demam pada titik Potong positif 1	36
Tabel 9. Tabel 2X2 nilai diagnostik <i>TDA</i> semua penderita demam pada titik Potong positif 2	36
Tabel.10. Tabel 2X2 nilai diagnostik <i>TDA</i> semua penderita demam pada titik Potong positif 3	36
Tabel.11. Tabel 2X2 nilai diagnostik <i>TDA</i> semua penderita demam pada titik Potong positif 4	37
Tabel.12. Nilai sensitifitas, spesifisitas, 1- spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif dari nilai <i>TDA</i> pada demam tifoid pada berbagai titik potong	37
Tabel.13. Nilai sensitifitas, spesifisitas, 1- spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif dari nilai <i>TDA</i> pada semua penderita demam pada berbagai titik potong	38

Tabel.14. Hubungan antara hasil pemeriksaan <i>TDA</i> dengan riwayat pemberian anti-Biotika sebelumnya	41
Tabel 15. Hubungan antara hasil pemeriksaan <i>TDA</i> dengan lama demam	41
Tabel.16. Beberapa jenis penelitian tentang berbagai macam pemeriksaan serologik demam tifoid oleh beberapa peneliti, sensitifitas dan lama pemeriksaan	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka teori	22
Gambar 2. Kerangka konsep	23
Gambar 3. Alur pikir	30
Gambar 4. Distribusi hasil pemeriksaan <i>TDA</i> pada penderita Klinis demam tifoid dan penyakit demam lain	33
Gambar 5. Distribusi hasil pemeriksaan <i>TDA</i> pada semua penderita demam	34
Gambar 6. ROC Curve pada penderita klinis demam tifoid	39
Gambar 7. ROC Curve pada semua penderita demam	40

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Demam tifoid merupakan penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan di daerah tropik terutama di negara - negara yang sedang berkembang (1,2,3,4). Di Indonesia insidens penyakit ini masih tinggi, walaupun belum ada data dasar survey komunitas, tetapi hasil survei Rumah Sakit di Indonesia menunjukkan bahwa jumlah penderita yang dirawat dengan diagnosis penyakit tersebut menempati urutan ke dua setelah gastroenteritis (4).

Demam tifoid sering kali tidak memberikan gambaran klinik yang khas, sehingga sukar dalam menegakkan diagnosis pada awal penyakit (5). Diagnosis pasti demam tifoid ditegakkan berdasarkan ditemukannya *Salmonella typhi* pada biakan darah, feses, urine, aspirat sumsum tulang atau bahan lainnya (5,6,7,8). Sampai saat ini belum semua rumah sakit atau laboratorium kesehatan di Indonesia mempunyai fasilitas pendukung diagnosis demam tifoid seperti kultur *Salmonella typhi* dan lain lain (4). Sejak ditemukan lebih kurang 100 tahun yang lalu, tes serologik Widal merupakan satu tes diagnostik yang sangat penting pada demam tifoid dan telah dipergunakan secara luas di berbagai negara berkembang. Beberapa tahun belakang ini beberapa peneliti menemukan kegagalan tes ini untuk mendeteksi demam tifoid (dikutip Dharmawati, tahun 1993)(9).

Akhir-akhir ini telah banyak dikembangkan beberapa pemeriksaan serologik lain untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid. *Typhoid dipstick Assay* (selanjutnya disebut *TDA*) merupakan salah satu pemeriksaan serologik yang telah dikembangkan untuk membantu diagnosis demam tifoid.

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang yang telah disebutkan di atas, maka masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah:

- Bagaimana sensitifitas dan spesifisitas, akurasi, nilai ramal positif, nilai ramal negatif *TDA* didalam membantu menegakkan diagnosis demam tifoid.

I.3. MANFAAT PENELITIAN

Pemeriksaan *TDA* diharapkan dapat merupakan salah satu alternatif pilihan penunjang diagnostik dalam menegakkan diagnosis demam tifoid secara cepat dan praktis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. DEFINISI

Demam tifoid adalah penyakit sistemik yang bersifat akut yang disebabkan karena infeksi *Salmonella typhi* (10,11,12,13). Penyakit ini ditandai dengan demam mendadak yang bersifat kontinue dan berlangsung lama disertai dengan: kesadaran apati, nyeri kepala, bradikardi relatif, splenomegali, nyeri abdomen, rasa tidak enak di perut dan timbulnya roseola di kulit (4). Demam paratifoid disebabkan karena infeksi *S. paratyphi* (7,13,14).

Sinonim demam tifoid dan demam paratifoid adalah typhoid dan paratyphoid fever, enteric fever, typhus dan paratyphus abdominalis (1).

II.2. ETIOLOGI

Demam tifoid disebabkan oleh *Salmonella typhi*, sedangkan demam paratifoid disebabkan kuman *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B* dan *Salmonella paratyphi C* (5,8,11)

Salmonella typhi, yang tergolong dalam famili *Enterobacteriaceae*, adalah kuman gram negatif berbentuk batang mempunyai flagela, tidak membentuk spora, fakultatif anaerobik bergerak aktif. Bakteri ini mempunyai ukuran panjang kurang lebih 3 mikron, lebar 0,5 mikron (15,16).

Kuman ini mempunyai 3 macam antigen. Antigen somatik (O) atau antigen somatik berasal dari dinding sel kuman, antigen flagelar (antigen H) berasal dari cambuk kuman dan antigen Vi berupa bahan termolabil yang diduga sebagai pelapis tipis dinding sel kuman (15,17) Antigen O merupakan bahan kompleks polisakarida yang penting untuk menentukan virulensi kuman (15).

II.3. EPIDEMIOLOGI

II.3.1. Angka kejadian

Insidens penyakit demam tifoid bervariasi dari tempat satu ketempat yang lain dan dari waktu ke waktu, tersebar hampir di seluruh dunia (4). Di negara tropik dengan higiene sanitasi yang masih rendah, insidens demam tifoid masih tinggi (15).

Di negara yang sedang berkembang insidens demam tifoid pada umumnya sangat tinggi termasuk di Indonesia. Sayang sekali, data tentang insidensi demam tifoid didalam masyarakat Indonesia sangat langka. Penelitian Simanjuntak dkk tahun 1985 di daerah semi rural di Paseh, Jawa Barat memperlihatkan insidens demam tifoid konfirmasi bakteriologik pada masyarakat di daerah semi urban adalah 357,6 kasus per 100.000 penduduk pertahun (18,19). Penelitian di Kompleks Pertamina Plaju suatu daerah urban di Sumatera Selatan tahun 1986 -1989 oleh peneliti yang sama, insidensi demam tifoid dengan konfirmasi bakteriologik lebih tinggi yaitu 810 kasus per 100.000 penduduk pertahun. Ternyata ada perbedaan insidensi demam tifoid yang mencolok antara kecamatan Paseh, di Jawa Barat (360 kasus / 100.000 / tahun, daerah semi urban) dan komplek Pertamina Plaju, Sumatera Selatan (810 kasus / 100.000 / tahun, daerah urban)(18,19)

Menurut data di RSUP Dr. Kariadi Semarang, selama 5 tahun (1984 s/d 1988) telah dirawat 6212 penderita penyakit menular, 2674 (43 %) diantaranya adalah dengan diagnosis demam tifoid secara klinik, dan atau serologik dan bakteriologik (4)

II.3.2. Sumber penularan dan cara transmisi

Sebagai sumber infeksi yang utama adalah manusia yaitu penderita demam tifoid atau penderita dalam penyembuhan dan penderita carriers (pengidap). Penderita demam tifoid dapat mengeluarkan berjuta-juta kuman tifoid melalui tinja, lendir waktu batuk, cairan muntah dan air kencing (5,7,10,20).

II.3.3. Distribusi jenis kelamin

Tidak ada perbedaan nyata antara insidens demam tifoid pada pria dan wanita (1). Soeharyo (1978) di Semarang dan Sunotorejo (1977) di Bandung, melaporkan kejadian demam tifoid pada pria masing-masing 69,2% dan 49% (dikutip Soeharyo 1990)(4).

Hendarwanto (1996), dalam tinjauannya selama dua dekade (1976 - 1995) tentang gambaran klinik penderita demam tifoid di beberapa rumah sakit besar di seluruh Indonesia, bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara penderita pria dan wanita, dan insidennya tinggi pada penderita remaja dan dewasa muda. Secara keseluruhan diisimpulkan tidak banyak perubahan dalam gambaran klinik penderita demam tifoid selama 20 tahun (21)

II.3.4. Distribusi usia

Penyakit demam tifoid dapat menyerang semua usia. Didaerah endemik, insidens tertinggi didapatkan pada anak-anak, 70-80 % berumur diatas 12 tahun, dan hanya 5-10 % diatas 40 tahun (1).

II.3.5. Variasi geografi dan musim.

Di Indonesia demam tifoid didapatkan sepanjang tahun. Tidak ada persesuaian faham mengenai musim dan peningkatan jumlah kasus demam tifoid (2).

Soeharyo (1990) di Semarang, memperlihatkan bahwa kasus demam tifoid selalu ditemukan sepanjang waktu, mencapai puncaknya dalam bulan Desember, Januari, Februari dan menurun bulan Juni sampai September (4).

II.4. PATOGENESIS DEMAM TIFOID

Kuman *Salmonella typhi* masuk tubuh manusia melalui mulut dengan makanan /minuman yang tercemar (5,7). Selanjutnya setelah kuman *Salmonella* masuk, tergantung pada jumlah kuman, virulensi kuman dan keadaan penderita (5). Menurut penelitian dibutuhkan kuman jumlah tertentu yaitu 10^6 - 10^9 untuk dapat menimbulkan penyakit. Jumlah kuman yang sedikit dapat juga menimbulkan penyakit, tergantung virulensi kuman dan daya tahan tubuh penderita (17). Asam lambung merupakan salah satu barier

utama dan dapat mematikan banyak kuman penyebab infeksi saluran cerna, namun sebagian dapat bertahan dan tetap hidup dalam asam lambung (5,7). Selanjutnya akan masuk ke usus halus kemudian melaluinya dengan menembus sel-sel epitel tanpa terlihat kerusakan (20). Kuman kemudian mencapai kelenjar limfe mesenterial, pembuluh limfe, duktus torasikus, lalu masuk dalam peredaran darah dan terjadilah bakteriemia pertama (*transient primary bacteriemia*)(14, 20)

Bakteriemia pertama terjadi 24-72 jam setelah kuman tertelan dan biasanya tanpa gejala karena jumlah kuman tak cukup banyak untuk dapat menimbulkan gejala, dan kuman segera tertangkap oleh sel-sel sistem retikulo-endotelial terutama limpa, hati dan sumsum tulang (17,20). Tiga organ yang paling dituju pertama kali adalah usus, limpa dan kandung empedu. Dari kandung empedu kuman akan menuju ke usus halus dan menimbulkan reaksi peradangan dengan infiltrasi sel-sel mononuklear, terutama folikel limfoid pada plaque peyeri. Kuman kemudian didalam sel retikulo-endotelial akan berkembang biak. Bila populasi kuman intrasel mencapai tahap kritis, sel-sel retikulo-endotelial atau makropag melepaskan kembali kuman-kuman masuk kedalam peredaran darah dan terjadilah bakteriemia kedua atau *secondary bacteriemia* selama beberapa hari sampai minggu. Pada saat inilah baru timbul manifestasi klinik (7,14)

Kuman *S. typhi* yang berada dalam empedu akan menginfeksi kembali usus (*S. typhi* masuk kembali kedalam usus untuk kedua kalinya setelah bakteriemia pertama) dan jumlah kuman yang masuk kedalam usus kali ini jauh lebih besar dibanding saat permulaan infeksi. Di usus, kuman-kuman ini akan menimbulkan kelainan lokal yaitu: pertama, kuman yang terlokalisir di plaque peyeri pada ileum bagian bawah akan menembus mukosa lewat sel M, suatu sel khusus yang terletak diatas plaque peyeri. Disini kuman menimbulkan respon inflamasi yang kuat sehingga terjadi ulserasi dan perdarahan usus. Kedua, jika respon imunitas seluler mulai timbul, makrofag menjadi aktif dan mampu memusnahkan. *S typhi* intra sel, terjadilah respon inflamasi yang cepat dengan pelepasan mediator - mediator dalam jumlah besar, dengan akibat terjadi kerusakan jaringan usus dapat mengalami perforasi (20).

Kuman *S. typhi* dapat melepaskan endotoksin, yaitu suatu kompleks lipopolisakarida (LPS) yang selanjutnya akan merangsang pelepasan pirogen endogen

dari dalam leukosit, sel limpa, sel Kupffer hati, makrofag, sel polimorfonuklear dan monosit. Pirogen ini akan mempengaruhi pusat pengaturan suhu di hipotalamus dan menimbulkan gejala demam (5,7). LPS ini juga bertanggung jawab terjadinya leukopeni dan hiperplasi sel-sel retikulo-endotelial, serta meningkatnya kemotaktik dan metabolisme sel fagosit (7).

II.5. ASPEK IMUNOLOGIK

Seperti halnya mekanisme tubuh terhadap penyakit infeksi umumnya, mekanisme pertahanan tubuh terhadap masuknya kuman *S. typhi* pada manusia dapat timbul segera, yang diprakasai oleh mekanisme imunologik non spesifik dan selanjutnya diikuti dengan mekanisme pertahanan imunologik spesifik yang terdiri atas respon imunitas humoral dan seluler (22).

Asam lambung bagian dari sistem pertahanan non spesifik, merupakan salah satu barier utama yang dapat mematikan mayoritas kuman penyebab infeksi saluran cerna(1). Adanya penurunan keasaman lambung akan menyebabkan lebih banyaknya kuman mencapai usus halus (10,17). Sebagian kuman *S. typhi* masih dapat bertahan dan tetap hidup dalam asam lambung . Selanjutnya kuman dapat menembus epitel mukosa epitel usus halus dan berhadapan dengan membrana basalis, yang fungsi pertahanannya sudah berkurang, akibat destruksi epitel dan proses radang. sehingga kuman dapat mencapai lapisan subepitel. Di dalam lapisan subepitel, kuman akan mendapatkan perlawanan dari 3 mekanisme pertahanan yang terdiri dari cairan jaringan, sistem jaringan limfoid dan sel fagosit. Pada infeksi *S. typhi* biasanya terjadi hiperplasi sistem retikuloendothelial, yang juga terjadi pada jaringan limfoid seperti plaques peyeri, kelenjar limfe lain (hati, limpa) dengan aktivitas fagositosis yang meningkat dengan mencolok(22).

Mekanisme pertahanan imunologik spesifik biasanya menyangkut antibodi, limfosit B dan T dan komplemen yang terbagi atas imunitas seluler dan imunitas humoral (23). Respon imunitas seluler sangat penting dalam penyembuhan penyakit demam tifoid, yang merupakan interaksi antara sel limfosit T dan fagosit mononuklear, untuk membunuh mikroorganisme yang tidak dapat diatasi oleh mekanisme mikrobisidal humoral dan fagosit polimorfonuklear. Adanya antigen kuman akan merangsang limfosit

T untuk membentuk faktor aktivasi makrofag, sehingga akan berkumpul pada tempat terjadinya invasi kuman (4).

Limfosit B sangat berperan dalam respon imunitas humoral. Akibat stimulasi antigen kuman, sel ini akan berubah menjadi sel plasma dan mensintesa imunoglobulin (22,24). Imunoglobulin G dan M adalah imunoglobulin yang dibentuk paling banyak (25). Peningkatan titer terjadi mulai minggu pertama kemudian meningkat pada minggu - minggu berikutnya, sedangkan imunoglobulin A meningkat pada minggu kedua (24,25). Imunoglobulin M adalah antibodi pertama yang dibentuk dalam respon imun. Karena itu kadar Ig M yang tinggi merupakan petunjuk adanya infeksi dini (25). Adanya antibodi humoral ini biasanya dipakai sebagai dasar berbagai pemeriksaan laboratorium. Misalnya tes Widal, ELISA dan pemeriksaan lainnya (5).

II. 6. MANIFESTASI KLINIK DEMAM TIFOID

Secara klinik batasan yang sering dipakai adalah penyakit demam akut yang disebabkan oleh *S. typhi* dengan karakteristik demam kontinyu lebih dari 5 hari, apati, sakit kepala, lemah, dapat disertai batuk, obstipasi atau diare, splenomegali dan leukopenia. Gejala dan tanda tersebut tidak patognomonik, sangat bervariasi dari kasus yang ringan yang sering terlewatkan diagnosisnya sampai dengan yang khas dan berat, disertai komplikasi dan dapat berakhir dengan kematian (1)

Gambaran klinik demam tifoid dan demam paratifoid adalah sama, walaupun tendensi gambaran klinis demam paratifoid lebih ringan daripada demam tifoid (17). Hendarwanto (1996), mengatakan bahwa tidak dijumpai banyak perbedaan gambaran klinik demam tifoid (21).

Masa tunas demam tifoid berlangsung 10 - 14 hari. Dan gejala yang timbul sangat bervariasi (1,5).

Bentuk panas demam tifoid yang klasik yaitu onsetnya perlahan, dan jarang disertai menggigil. Hari demi hari pada minggu pertama akan terjadi peningkatan temperatur, kebanyakan meningkat pada malam hari. Demam bersifat remiten, kemudian minggu berikutnya kontinyu, dan pada minggu ketiga akan mengalami lisis. Nadi relatif

lambat dibandingkan kenaikan temperatur dan denyut nadi tidak akan mencapai 100x/mnt bila temperatur mencapai 40⁰ C (5,12)

Minggu pertama

Pada permulaan penyakit badan terasa lemas, sakit kepala, serta diikuti temperatur naik secara perlahan, yang kemudian menetap sampai 40⁰ C(10). Nadi secara relatif lambat bila dibandingkan dengan kenaikan temperatur ((5,7,11). Kesadaran penderita tampak apatis, muka agak kemerahan, kulit teraba panas dan kering, lidah terlihat kotor. Keluhan gastro intestinal yang sering ada adalah mual, muntah, konstipasi atau kadang diare yang terjadi pada sepertiga penderita demam tifoid (10). Menjelang akhir minggu pertama gejala yang khas adalah timbulnya roseola, limpa menjadi teraba pada 75 % pasien dan abdomen mengalami distensi. Batuk non produktif sering dijumpai pada keadaan ini (10).

Pada akhir minggu pertama penderita tampak toksik dengan perubahan kesadaran dan delirium sampai dengan gangguan neuropsikiatrik yang jelas (13)

Pada minggu kedua

Terjadi nekrosis limfoid lokal. Temperatur tinggi, kesadaran menurun dan delirium mungkin terjadi. Adanya tekanan darah yang cenderung menurun dan mendadak merupakan pertanda terjadinya perdarahan atau perforasi usus. Penderita yang tak terdiagnosis atau tidak diobati jarang membaik pada minggu kedua ini. Patologi abdomen berlanjut, menyebabkan perut tegang dan nyeri tekan (13)

Pada minggu ketiga

Merupakan fase penyembuhan, bila tidak ada komplikasi yang serius berupa perdarahan atau perforasi intestinal, kegagalan sirkulasi perifer dan infeksi paru (1,5,7).

Perdarahan intestinal seringkali menyertai penurunan temperatur secara mendadak, walaupun perforasi intestinal justru ditandai oleh adanya kenaikan temperatur secara mendadak (dikutip Suharyo, 1990)(4).

Pada minggu keempat

Pada penderita yang tidak diobati bila tidak dijumpai adanya komplikasi, biasanya keadaan membaik dan temperatur menjadi normal dalam 7-10 hari (13).

II.7. PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Pemeriksaan laboratorium penting untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid meliputi pemeriksaan darah tepi, air kemih, tinja, bakteriologik dan serologik. Keterlambatan menegakkan diagnosis tidak hanya membahayakan pasien, tetapi juga meninggikan resiko penyebaran penyakit dan menambah biaya karena pengobatan yang lama (dikutip Lubis, 1990)(26).

Darah

Pemeriksaan darah rutin dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid, dengan menilai jumlah dan bentuk eritrosit, jumlah lekosit, eosinofil dan trombosit (dikutip oleh Soeharyo, 1990)(4).

Pada pemeriksaan darah rutin dalam fase awal dari demam tifoid hitung lekositnya antara 4000 - 5000 / mikroliter dan hitung leukosit bergeser kekiri. Adanya leukopenia relatif sering dihubungkan dengan derajat demam dan dapat sebagai petunjuk kearah diagnosis (5). Leukopenia berat (<2000/mikroliter) dapat terjadi, tetapi kasusnya jarang (7,12).

Menurut Manson - Bahr (1987) lekopeni merupakan keadaan yang sering di jumpai, bila terdapat lekositosis tifoid dapat disingkirkan kecuali ada infeksi lain yang menyertainya (5).

Soenarto dkk (1978), mengemukakan bahwa gambaran darah tepi penderita demam tifoid tidak spesifik, tidak selamanya leukopenia dan aneosinofilia ada pada penderita demam tifoid (27).

Anemia normositik normokromik dapat terjadi walaupun pada kasus-kasus yang tidak mengalami komplikasi (10). Keadaan ini dapat diperburuk oleh kehilangan darah melalui usus (15). Anemia ini dapat disebabkan intake makanan yang terbatas, gangguan

absorpsi, hambatan pembentukan darah dalam sumsum tulang dan penghancuran sel darah merah dalam peredaran darah (dikutip oleh Lubis, 1990)(26).

Meskipun dinyatakan hilangnya eosinofil dari darah tepi merupakan pendukung demam tifoid, namun sebagian penderita tidak menunjukkan gejala ini. Eosinofil menghilang pada permulaan penyakit dan muncul kembali pada stadium penyembuhan. Bagaimana mekanisme terjadinya belum diketahui (dikutip oleh Lubis, 1990)(26)

Nelwan (1992) melaporkan penelitian terhadap 10 penderita demam tifoid dengan kultur positif, dengan riwayat demam 5 hari atau kurang, mendapatkan 3 hal yang menonjol pada pemeriksaan hematologi yang mungkin dapat membantu diagnosis demam tifoid secara dini yaitu: aneosinofilia pada semua penderita, pergeseran hitung leukosit ke kiri pada 90 % penderita dan anemia ringan pada 70 %. Selain itu terdapat trombositopenia pada satu kasus dan tendensi penurunan trombosit antara 150-170 ribu pada 40% penderita lainnya.(28)

Urine

Sedimen urine biasanya normal, namun pada beberapa kasus dapat ditemukan peningkatan leukosit dalam urine (dikutip oleh Lubis, 1990) (26).

II. 8. DIAGNOSIS DEMAM TIFOID

Diagnosis demam tifoid dapat ditegakkan berdasarkan beberapa hal antara lain adanya riwayat atau gambaran klinik yang sesuai dengan demam tifoid, hasil pemeriksaan serologik Widal atau koaglutinasi positif atau ditemukannya kuman *S. typhi* pada kultur darah, aspirat sumsum tulang, feses, urine atau bahan lain (1,5,7,11).

II. 8. 1. Diagnosis klinik

Diagnosis klinik demam tifoid tidak kalah pentingnya dari diagnosis bakteriologik maupun serologik (4). Menurut Manson-Bahr (1987) ada tanda klinik utama demam tifoid yaitu demam, bradikardi relatif dan toksemia harus dicurigai adanya demam tifoid. Jika disertai tanda - tanda lain seperti distensi abdomen, feses cair dan perdarahan usus, dapat lebih meyakinkan diagnosis demam tifoid (5).

Soeharyo (1990) mengajukan sistem skor yang merupakan modifikasi sistem Samantray dkk dengan memasukkan gejala -gejala lain yang sering di jumpai seperti demam > 7 hari yang timbul bertahap, meteorismus, nyeri abdomen dan lain - lain . Dengan cara menghitung jumlah skor seperti diatas, maka didapatkan bahwa jumlah skor > = 10 mempunyai sensitifitas 84 %, spesifisitas 75 % dan nilai ramal positif 79 %. Dengan demikian penderita yang mempunyai gejala klinik dengan jumlah skor > = 10 dianggap sebagai klinik demam tifoid (4).

Tabel 1. Sistem skor demam tifoid Samantray yang telah dimodifikasi oleh Soeharyo

Macam gejala klinik	Nilai
Demam \geq 7 hari	2
Bradikardi relatif	2
Kesadaran menurun	2
Splenomegali	2
Distensi abdomen	2
Roseola	1
Lidah tifoid	1
Hepatomegali	1
Nyeri abdomen	1
Gangguan gastrointestinal lain	1

Dikutip oleh Soeharyo (1990) (4)

Gasem (1994) melaporkan penelitiannya berdasarkan hasil penampilan tes diagnostik (*diagnostic test performance*) pada berbagai titik potong (*cut- off points*), sistem skor Samantray (1977) yang dimodifikasi oleh Soeharyo (1990), kurang begitu baik untuk digunakan sebagai tes diagnostik demam tifoid (29)

II. 8. 2. Diagnosis bakteriologik

Diagnosis definitif pasti demam tifoid ditegakkan bila isolasi kuman *S. typhi* positif dari biakan darah, feses, urine, sumsum tulang atau bahan lainnya (1,5). Tetapi hasil negatif atau tidak diketemukan kuman *S. typhi* tidak menyingkirkan kemungkinan diagnosis demam tifoid (4).

Kultur darah

Kultur kuman *S. typhi* dari darah merupakan tes diagnostik yang terpenting untuk mendiagnosis demam tifoid (1).

Kultur darah positif paling tinggi pada minggu pertama perjalanan penyakit kemudian menurun (4,7,) Pada minggu pertama kultur bisa positif 70 – 90 %, kemudian menurun 20 -30 % dalam perjalanan penyakit berikutnya. Pada akhir minggu ketiga dapat ditemukan kira-kira 50 % dan setelah minggu keempat jarang ditemukan kuman *S. typhi* didalam darah (7).

Hook (1990) berpendapat bahwa hasil kultur *S. typhi* dari darah lebih dapat dipercaya dibandingkan hasil kultur dari bahan feses atau urine, karena kultur feses dan urine tidak dapat membedakan penderita demam tifoid dengan seorang pengidap *S. typhi* yang menderita infeksi lain (17).

Soemara (1990), di Perum Bio Farma Bandung mendapatkan angka kepositifan 18 % dari 39.667 spesimen darah yang diperiksa (30). Hasil positif tidaknya kultur darah tergantung pada beberapa faktor, yaitu tehnik pemeriksaan laboratorium, waktu pemeriksaan, media transportasi bahan, metode pengambilan darah pada penderita, macam antibiotika yang telah digunakan oleh penderita Berdasarkan faktor-faktor tersebut maka hasil pemeriksaan beberapa peneliti sangat bervariasi yaitu antara 5 - 84 % (dikutip oleh Soeharyo, 1990)(4).

Gasem dkk (1990) pada penelitiannya mendapatkan angka kepositifan dari darah sebesar 40 % dari 145 penderita klinis demam tifoid. Penderita yang dilakukan kultur darah pada minggu pertama kultur positif didapat 35,8 % kasus, didapatkan perbedaan yang bermakna dengan kultur yang dilakukan setelah minggu pertama (43,5 %). Tidak ditemukan perbedaan angka kepositifan antara kultur darah dengan volume 3 ml dan volume 10 ml. Demikian juga antara penderita yang sebelumnya mendapat obat anti tifoid dengan penderita yang tidak mendapatkan pengobatan angka kepositifannya hampir sama (31)

Kultur aspirat sumsum tulang

Kultur aspirat sumsum tulang memberikan hasil positif tinggi dapat mencapai 90 – 95 % pada kasus demam tifoid (5). Soemara (1990) di Perum Bio Farma Bandung mendapatkan angka kepositifan tertinggi pada kultur aspirat sumsum tulang yaitu sebesar 47,4 % (dari 2018) spesimen), diikuti kultur darah 18 % (dari 39.667 spesimen) kultur feses 7,3 % (dari 5607 spesimen) dan terendah dari urine 2,7 % (dari 410 spesimen)(30). Umumnya para peneliti sependapat bahwa biakan aspirat sumsum tulang mempunyai nilai diagnostik yang tinggi dan dapat mengisolasi kuman dengan hasil yang lebih banyak dari pada biakan kuman pada darah, feses, dan urine (4,8). Setelah pengobatan dengan antibiotika angka kepositifan kultur darah menjadi berkurang, tetapi kultur aspirat sumsum tulang sering masih positif (14). Hal ini disebabkan karena antibiotika yang diberikan sukar untuk mencapai sumsum tulang sehingga pengaruhnya pada kuman *S. typhi* kurang (4,14)

Kultur feses

S. typhi dan *S. paratyphi* dapat dijumpai pada feses penderita selama sakit, tetapi lebih sering dijumpai pada minggu kedua dan ketiga (7). Kultur feses positif di daerah endemik tidak dapat membantu memastikan diagnosis, tetapi dapat mendukung diagnosis kuat bila disertai gejala demam tifoid, oleh karena kemungkinan penderita merupakan *fecal - carrier*. Sedangkan di daerah non endemik kultur feses positif dapat merupakan diagnostik dari demam tifoid (dikutip oleh Lubis, 1990)(26).

Kultur urine

Kultur urine untuk mengisolasi kuman *S. typhi* jarang memberikan hasil yang positif dibandingkan dengan kultur darah, sumsum tulang atau feses, sehingga untuk mendiagnosis demam tifoid kurang berguna. Kultur urine sangat berguna untuk mendeteksi *urinary carier* (4).

Kultur spesimen lain

Kultur spesimen lain yang pernah dikerjakan untuk mendiagnosis demam tifoid adalah kultur dari roseola, cairan empedu, pus dari abses, cairan cerebrospinal, cairan efusi pleura, cairan rongga peritonium, kelenjar limfe mesenterial, tonsil, faring (5,11).

II. 8. 3. Diagnosis serologik

Saat ini telah tersedia bermacam- macam cara pemeriksaan serologik yang dipakai untuk membantu diagnosis demam tifoid, diantaranya adalah pemeriksaan serologik Widal, antibodi flourosensi, uji aglutinasi, elektroforesis, hemaglutinasi indirek (1,5,7). Tetapi yang paling banyak digunakan adalah serologik Widal (5).

II. 8. 3. 1. Tes serologik Widal

Uji Widal merupakan salah satu diagnosis pembantu untuk demam tifoid. Hasilnya bisa lebih cepat diketahui dalam waktu 1-2 menit (metode slide) sampai 24 jam (tube aglutination). Walaupun demikian interpretasi uji Widal dalam diagnosis demam tifoid masih banyak diperdebatkan (32).

Uji Widal adalah suatu reaksi aglutinasi antara antigen dan antibodi (aglutinin) (1,5,7,32). Adapun prinsip pemeriksaannya adalah serum penderita dengan pengenceran yang berbeda, ditambahkan antigen jumlah yang sama. Jika dalam serum terdapat antibodi, maka terjadi aglutinasi (26). Pengenceran tertinggi yang masih memberi aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum.(9). Dengan masuknya *S. typhi* ke dalam tubuh, maka tubuh mengadakan respons yaitu pembentukan antibodi spesifik. Antibodi mulai muncul dalam peredaran darah penderita demam tifoid pada hari kelima, walaupun dapat juga pembentukannya terlambat sampai masa penyembuhan (5). Pada penderita yang terkena *S. typhi* akan terbentuk antibodi terhadap antigen O, H maupun Vi. Pada mulanya akan terjadi peningkatan titer antibodi O, kemudian disusul antibodi H, walaupun antibodi ini lebih lama hilangnya dari peredaran darah penderita (4,5,7). Antibodi O biasanya lebih tinggi pada orang yang menderita sakit, sedangkan antibodi H lebih tinggi pada orang yang telah mendapat imunisasi tifoid.(13) .Peningkatan atau titer antibodi O yang tinggi secara umum menunjukkan adanya infeksi akut(10)

Hardi dkk (1992), melaporkan bahwa tes Widal masih dapat dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid dengan akurasi 75% dan sensitifitasnya 60%, terutama di daerah-daerah dimana kultur atau pemeriksaan lainnya belum memungkinkan (33). Hal ini ini disebabkan karena peningkatan titer antibodi yang dibuat oleh tubuh penderita belum merupakan bukti bahwa telah terjadi infeksi kuman *S. typhi* (7). Sebaliknya reaksi Widal dengan hasil negatif atau dengan titer rendah tidak menyingkirkan diagnosis (4). Pengobatan awal dengan antibiotika diperkirakan akan menghambat pembentukan antibodi, karena antibiotika akan membunuh kuman yang mengakibatkan zat antigen terbatas jumlahnya. Sedangkan obat immunosupresif seperti kortikosteroid akan menghambat pembentukan zat antibodi karena penekanan sistem retikulo-endotelial, sehingga reaksi Widal terhambat (dikutip Soeharyo, 1990)(4).

Zulkarnain (1975) berdasarkan penelitiannya mengemukakan bahwa uji Widal dianggap positif bila titer antibodi O lebih besar atau sama dengan 1/200, atau terjadi peningkatan titer 4 kali lipat dibandingkan pemeriksaan pertama dan kenaikan titer H > 1/800, pada penderita yang secara anamnesis tidak mendapatkan vaksinasi chotyva pada delapan bulan terakhir (dikutip Soeharyo, 1990) (4).

Presentase hasil negatif palsu pada pemeriksaan Widal adalah 5-34 %, walaupun juga ada positif palsu yang diakibatkan oleh hasil reaksi silang golongan *S. typhi* lain atau *S. paratyphi A* dan infeksi gram negatif lain misalnya yang disebabkan oleh kuman enterobacter (dikutip oleh Soeharyo, 1990)(4).

II. 8. 3. 2. Tes Koaglutinasi

Koaglutinasi adalah reaksi antara antigen dan antibodi, yang hasilnya berupa aglutinasi. Reaksi ini berdasarkan atas kemampuan kuman *Staphylococcus Aureus*, yang pada permukaan sel mengandung banyak protein A. Protein A dapat mengikat immunoglobulin G (IgG) pada bagian Fe ("*crystalazable fragment*"), sedangkan bagian Fab ("*antigen-binding fragment*") tetap bebas untuk kemudian bereaksi dengan antigen yang sesuai (dikutip oleh Soeharyo, 1990)(4).

Tendean -Wenas (1988) di RSUP Dr. Kariadi melakukan tes koaglutinasi pada spesimen darah dan sumsum tulang. Hasilnya, *tes koaglutinasi* mempunyai sensitifitas 100% dan

spesifisitas 100% dalam mengisolasi kuman *S.typhi*. *Tes koaglutinasi* pada aspirat sumsum tulang positif 38,5% pada hari pertama dan mencapai 100% pada hari ke lima, sedangkan hasil kultur positif 15,4% pada hari pertama dan 88,5% pada hari ke lima (34).

II. 8. 3. 3. *Tes hemaglutinasi*

Hemaglutinasi indirek (*Indirect Haemagglutination* atau *IHA*) merupakan tes yang dapat membantu mendeteksi adanya antibodi penderita demam tifoid (dikutip Soeharyo, 1990)(4). Prinsipnya adalah sel darah merah segar, baik *Sheep Red Blood Cell (SRBC)* atau *Human Red Blood Cell (HRBC)* ditambah antigen dan kemudian akan bercampur secara absorpsi pasif. Dengan adanya antibodi maka terjadi aglutinasi (9)

II. 8. 3. 4. *Radio Imuno Assay (RIA) dan Indirect Immunoflouresence (IF)*

Belum banyak laporan mengenai penggunaan tes ini untuk menegakkan diagnosis demam tifoid. Tsang dkk (1981) mendapatkan bahwa RIA lebih sensitif dan lebih spesifik dibandingkan tes Widal bila digunakan pada daerah endemik (dikutip oleh Dharmawati, 1993)(9)

II. 8. 3. 5. *Counter Imuno-Electrophoresis (CIE atau CIEP)*

Prinsip tes ini adalah antibodi akan bermigrasi ke katoda dan antigen ke anoda dengan pengaruh lapangan listrik dan buffer. Akibatnya terjadi garis presipitasi diantara kedua kutub ini setelah 30 menit (dikutip oleh Dharmawati, 1993)(9).

II. 8. 3. 6. *Tes aglutinasi Latex*

Tes ini potensial dikembangkan untuk membantu diagnosis demam tifoid, yang prinsipnya sama dengan tes IHA. Tantivanich (1984) melaporkan tes ini mempunyai sensitifitas dan spesifisitas 100% dan 97%, hasilnya lebih tinggi dibandingkan tes Widal (dikutip oleh Soeharyo, 1990)(4)

II. 8. 3. 7. *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA)*

Tes dengan metode *ELISA* sudah digunakan secara luas untuk mendiagnosis penyakit-penyakit infeksi (9,26). Metode ini dapat digunakan untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG. Tes ini lebih sensitif dan spesifik daripada tes Widal dan tidak dipengaruhi oleh antibiotika sebelum pemeriksaan serta cukup dengan pemeriksaan tunggal (9)

Srivastava dan Srivastava (1986) membandingkan *ELISA* dengan tes Widal. Spesimen serum dari 22 penderita demam tifoid dengan konfirmasi bakteriologik dites untuk IgG dan IgM *ELISA* dengan menggunakan antigen LPS *S. typhi*. Dengan *ELISA* diperoleh hasil antibodi IgM positif dan IgG positif masing-masing pada 81,8% dan 72,7% kasus, sedangkan dengan tes Widal diperoleh hasil positif pada 40,9% kasus (batas titer positif untuk tes Widal adalah titer $O \geq 1:80$ (dikutip oleh Gasem, 1994)(29)

II. 8. 3. 8. *Dot Enzyme Immunoassay (Dot EIA)*

Telah dikembangkan oleh Itoh dan Sato tahun 1990 untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen yang dilekatkan pada kertas nitroselulosa (35,36). Tes ini merupakan deteksi kualitatif IgM dan IgG spesifik terhadap antigen *Outer Membrane Protein (OMP)* *S. typhi* (35,36,37,38).

Kelebihan tes ini selain bersifat spesifik terhadap infeksi demam tifoid yang disebabkan oleh kuman *S. typhi*, juga pelaksanaannya mudah, cepat dan tidak memerlukan peralatan khusus (35,39). Tes terhadap IgM dan IgG dilakukan secara bersamaan terhadap serum (minimal 4 tetes darah) pada kertas nitroselulosa yang telah dilapisi oleh antigen spesifik. Kompleks antigen-antibodi akan berikatan dengan *peroxidase-conjugated anti human IgM dan IgG* yang dapat dilihat secara visual setelah penambahan substrat. Seluruh pemeriksaan ini hanya memerlukan waktu 3 jam (35,36).

Ismail. A dkk tahun 1992 dari Malaysia telah mempublikasikan penelitiannya tentang *Dot -EIA* untuk diagnosis demam tifoid (37,38). Penelitian terakhir ternyata memberikan hasil sensitifitas 95 % (IgM dan IgG) dan nilai ramal negatif 96% pada uji *Dot EIA* (Dikutip dari Priyana A, tahun 1995)(35).

II. 8. 3. 9. *Salmonella Dipstick Test (USA)*

Salmonella Dipstick Test adalah pemeriksaan dengan metode *Dipstick ELISA* yang cepat untuk mendeteksi *Salmonella* pada spesimen feses. Metode ini memerlukan waktu cepat yaitu 20 menit. Khan W dkk (1991) melaporkan penelitiannya pada 504 spesimen feses. Hasil penelitian ini didapatkan sensitifitas 100%, spesifisitas 98%, nilai ramal positif 76%(40).

II. 8. 3. 10. *DNA probe* untuk mendeteksi kuman *S. typhi*

Metode *DNA probe* merupakan suatu pendekatan baru untuk mendeteksi dan mengidentifikasi *S. typhi* dari darah penderita demam tifoid. Problema yang dihadapi oleh penggunaan *DNA probe* adalah rendahnya bakteremia pada penderita demam tifoid. *Probe* ini tidak dapat mendeteksi kuman dengan jumlah kurang dari 500 kuman, padahal pada penderita demam tifoid umumnya mempunyai 10 kuman per ml darah, karena itu diperlukan suatu cara untuk mengkonsentrasikan kuman dari darah (36).

Penelitian Rubin dkk tahun 1988 menunjukkan bahwa *DNA Probe* yang dibuat dari 8,6 Kb fragmen DNA yang di *clone* dari gen yang mengkode antigen Vi menunjukkan hasil yang cukup sensitif untuk mengidentifikasi *S. typhi* yang tumbuh pada biakan.(41)

II. 8. 3. 11. Tes diazo pada urine

Jika tidak tersedia fasilitas laboratorium untuk pemeriksaan serologik, tes diazo pada urine bermanfaat (26).

Soekomijatno dkk (1978) melakukan pemeriksaan reaksi diazo pada spesimen urine penderita demam tifoid dengan hasil positif pada 76% kasus (42)

II. 8. 3. 12. *Metode Polymerase Chain Reaction (PCR)*

Pemeriksaan ini merupakan pilihan di masa yang akan datang. Pemeriksaan ini sangat cepat, dan dapat mendeteksi dini serta mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (43) Namun demikian pemeriksaan ini tidak sederhana dan mahal sehingga belum dapat dikerjakan secara rutin di laboratorium klinik.(36)

II. 8. 3. 13. *Typhoid Dipstick Assay (TDA)*

Typhoid Dipstick Assay (KIT, Amsterdams) adalah tes diagnostik yang baru untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid. Metode *TDA* berdasarkan atas pendeteksian *antibodi IgM spesifik S. typhi* pada serum penderita demam tifoid (44). Pemeriksaan *TDA* ini mempunyai prinsip yang sama dengan pemeriksaan *Lepto Dipstick Assay* yang dapat dilakukan dengan mudah dan cepat, tidak memerlukan tenaga terlatih serta tidak memerlukan peralatan khusus. Bahan - bahan yang digunakan stabil dan dapat disimpan pada suhu ruangan (45)

Kit pemeriksaan *TDA* ini terdiri atas : *dipstick* yang mengandung suatu antigen dari *S. typhi* yang dilekatkan pada bagian yang padat, dan reagen deteksi yang mengandung *anti human IgM antibodi* yang berkonjugasi dengan zat warna yang berbentuk koloid (46).

Adanya antibodi IgM dapat di deteksi secara khusus dengan suatu pasangan warna IgM anti kuman. Pengujian ini menggunakan pengenceran 1: 50 serum dalam reagen deteksi dan menginkubasikan *dipstick* yang dicelupkan dalam larutan tersebut. Pewarnaan pada pita antigen menunjukkan adanya *antibodi IgM spesifik S. typhi* pada sampel serum (44). Antibodi tersebut pada umumnya dapat dideteksi setelah hari ke 7 - 10 sakit , tetapi kadang lebih lambat terutama pada penderita yang telah mendapatkan pemberian antibiotika(44).

Di bawah akan diterangkan urutan pemeriksaan *TDA* didalam membantu menegakkan diagnosis demam tifoid: .

Peralatan dan reagen yang dibutuhkan dalam pemeriksaan *TDA* (44):

- *Dipstick* yang mempunyai 2 pita horisontal. Pita bawah merupakan pita antigen *Salmonella* dan pita atas sebagai kontrol.
- Cairan rekontitusi (vial A) dan reagen deteksi (vial B)
- Cairan *dipstick* (vial C)
- Tabung uji dan penjepit tabung.
- Mikropipet 5 ul dan 250ul dan kepala pipet disposibel.
- Pipet 5cc dan sarung tangan.

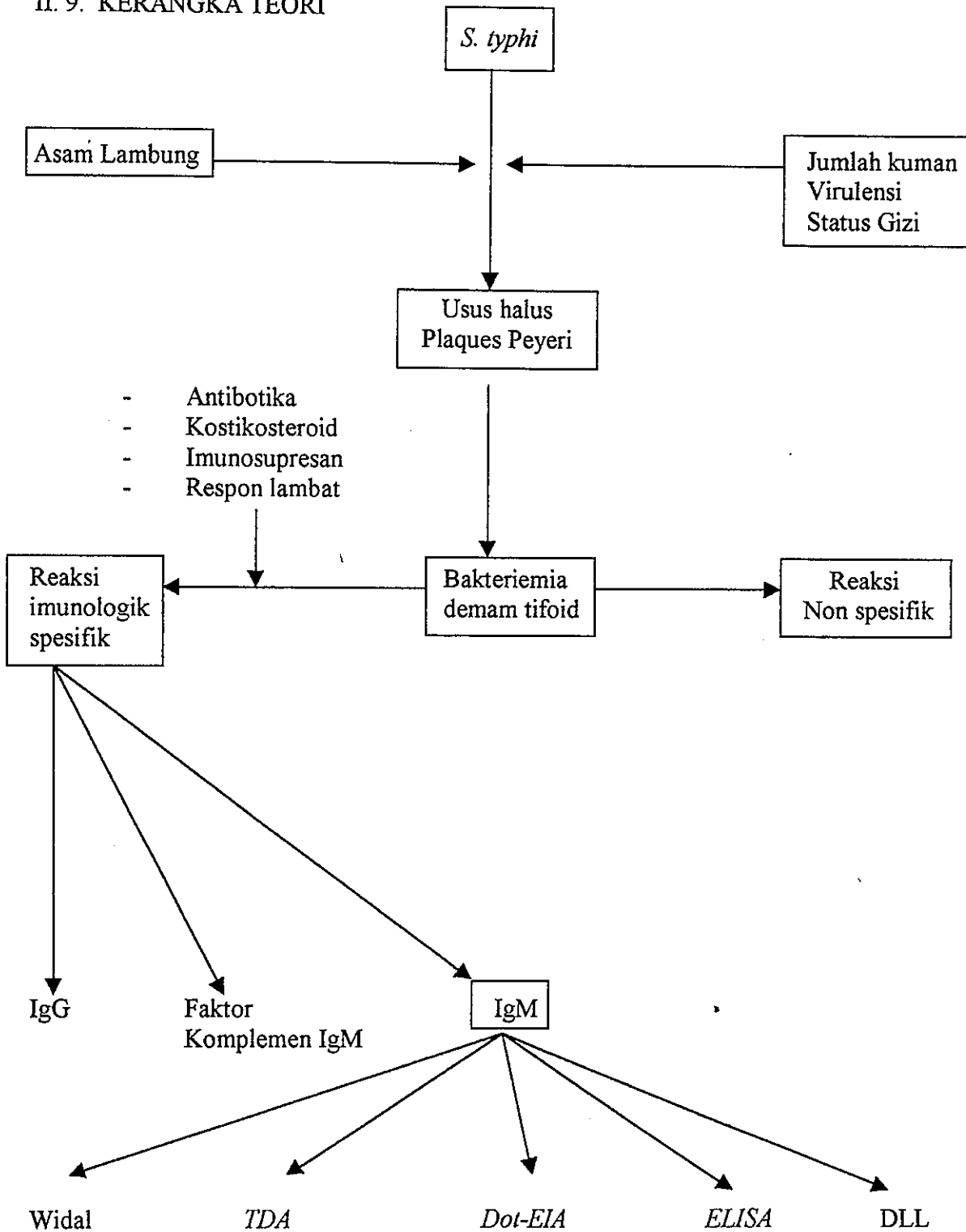
Prosedur standart pemeriksaan yang harus dilakukan adalah sebagai berikut(44):

- * Buka vial A dan vial B. Tambahkan 5 cc cairan rekontitulasi (vial A) ke dalam reagen deteksi (vial b). Vial B ditutup dan digoyang untuk mencampurkan selama 5 menit.
- * Pindahkan 250 ul reagen deteksi yang telah direkontitulasi kedalam tabung uji yang telah diberi tanda.
- * Tambahkan 5 ul serum ke dalam tabung uji dan campurkan.
- * Buka vial C, basahkan *dipstick* dengan mencelup bagian putih terakhir beberapa detik dalam vial C.
- * Angkat kelebihan cairan dan kembalikan lagi ke *dipstick* vial C dan pindahkan *dipstick* basah tersebut ke tabung tes yang berisi campuran dari vial A dan B.
- * Inkubasikan *dipstick* yang basah ke dalam tabung yang berisi campuran A dan B pada suhu kamar selama 3 jam. Yakinkan bahwa strip putih tercelup semua dan gerakan *dipstick* naik turun untuk menghilangkan gelembung udara.
- * Ambil *dipstick* dari campuran reagen deteksi dan serum. Kemudian cuci strip putih dengan air yang mengalir atau air dari botol pencuci. Tempatkan *dipstick* diatas selembur kertas dengan strip menghadap keatas dan biarkan mengering.

Pembacaan hasil TDA (44):

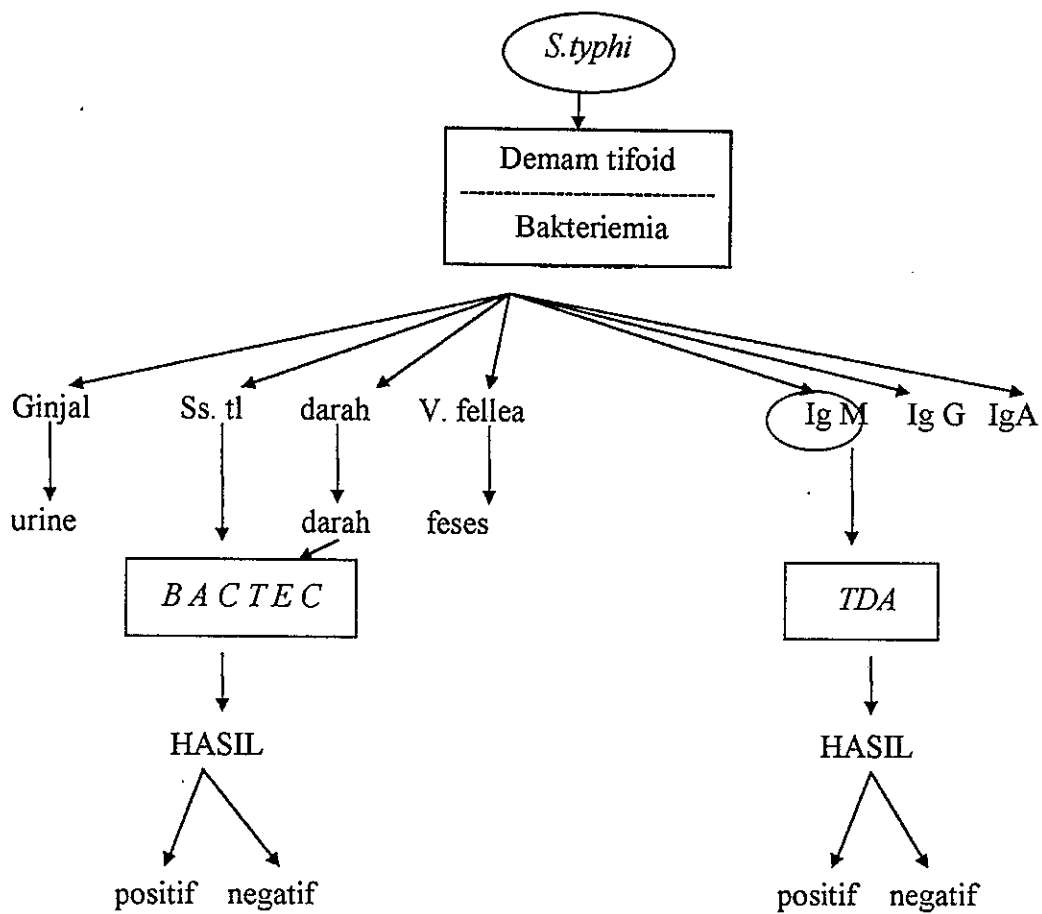
- Penafsiran hasil pengujian menggunakan acuan strip warna untuk menentukan adanya *antibodi IgM spesifik Salmonella*.
- Intensitas pewarnaan positif 2 atau lebih memberikan petunjuk adanya *Salmonella* saat itu.
- Bila intensitas pewarnaan positif 1 atau tak tampak dan dugaan demam tifoid tetap ada, maka pemeriksaan tersebut perlu diulang.
- Intensitas pewarnaan pada pita kontrol biasanya berkisar antara positif 2 atau positif 3, bila tidak demikian pengujian tidak valid.

II. 9. KERANGKA TEORI



Gambar. 1. Kerangka Teori

II. 10. KERANGKA KONSEP



Gambar.2. Kerangka konsep

BAB III.

TUJUAN PENELITIAN

TUJUAN UMUM :

Untuk mengevaluasi nilai diagnostik *TDA* sebagai tes diagnostik demam tifoid.

TUJUAN KHUSUS :

Untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan *TDA* yang meliputi :

1. Menilai sensitifitas (Se)
2. Menilai Spesifisitas (Sp)
3. Menilai Akurasi
4. Menilai ramal positif
5. Menilai ramal negatif
6. Index Youden

BAB IV BAHAN DAN METODE PENELITIAN

III.1. RANCANGAN PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini menggunakan desain diskriptif (prespektif) untuk uji diagnostik.

III.2. TEMPAT DAN WAKTU

Penelitian ini dilakukan di bangsal rawat inap Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi, dan Bagian Penyakit Dalam RSUD Kordia Semarang dan RS Elizabeth Semarang. Waktu penelitian dimulai dari tanggal 1 Januari 1998 sampai dengan 31 Desember 1998 atau sampel telah memenuhi jumlah sampel.

III.3. BAKU EMAS (*GOLD STANDARD*)

Standar baku emas untuk diagnosis demam tifoid pada penelitian ini adalah ditemukannya *Salmonella typhi* dari darah dan atau aspirat sumsum tulang dengan kultur metode *BACTEC*.

III.4. POPULASI PENELITIAN

Penderita demam tifoid laki - laki dan perempuan yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi dan Bagian Penyakit Dalam RSUD Kordia Semarang, RS Elizabeth dan Semarang yang memenuhi kriteria sampel.

III.5. KRITERIA INKLUSI

Kriteria inklusi bagi penderita pada saat masuk Rumah Sakit untuk dapat di ikut sertakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a) Penderita laki-laki maupun perempuan yang berumur 14 tahun atau lebih.
- b) Penderita dengan riwayat demam ≥ 7 hari (atau ≤ 2 hari jika dicurigai adanya relaps), dengan suhu $> 38,4^{\circ} C$ (diukur secara rectal).
- c) Disertai satu atau lebih gejala / tanda klinik sebagai berikut :

- c) Disertai satu atau lebih gejala / tanda klinik sebagai berikut :
- * Gangguan kesadaran (apati, delirium, somnolens atau koma, ditentukan dengan menggunakan kriteria " *Glasgow Coma Scale* ").
 - * Pembesaran hati dan limpa.
 - * Konstipasi dan atau diare
 - * Bradikardi relatif.
- c). Bersedia menjadi sebagai responden penelitian

Terhadap penderita yang memenuhi kriteria diatas dilakukan hal-hal sebagai berikut:

- Pemeriksaan kultur *Salmonella typhi* dari darah dan atau aspirat sumsum tulang dengan metode *BACTEC* serta pemeriksaan *TDA* pada hari pertama.

Untuk menilai penampilan tes diagnostik pada suatu penyakit diperlukan 2 kelompok penderita yaitu kelompok yang menderita penyakit tertentu (*disease*) dalam hal ini demam tifoid dan kelompok pembanding yaitu mereka yang tidak menderita penyakit tertentu (*non disease*) atau yang menderita penyakit yang mirip dengan demam tifoid (47).

Untuk demam tifoid penyakit-penyakit yang dapat dipakai sebagai pembanding pada penelitian ini adalah:

- Demam berdarah Dengue

Klinis sesuai dengan kriteria WHO 1980

- Malaria

Demam dengan atau tanpa keluhan khas (demam menggigil, berkeringat) atau disertai dengan tanda malaria berat seperti : demam, kesadaran menurun, ikterus, gagal ginjal dan terbukti ditemukannya plasmodium pada sediaan darah tebal / darah tipis atau metode QBC

- Infeksi saluran kemih

Demam dengan piuria dan dapat dibuktikan adanya kuman pada kultur urine ≥ 100.000 koloni/ml urine .

- Penyakit demam lainnya

III.6. JUMLAH SAMPEL (RESPONDEN)

Responden adalah anggota populasi penelitian yang dipilih dan memenuhi kriteria inklusi selama rentang waktu tanggal 1 Januari 1998 sampai dengan 31 Desember 1998 atau sampai jumlah sampel minimal tercapai.

Jumlah sampel minimal pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut.

Menurut Lemeshow et al (dikutip oleh Samekto MW, tahun 1996)(47).

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 P Q}{d^2}$$
$$= 62$$

$$P = \text{sensitivitas} = 0,8$$

$$Q=1-P = 0,2$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$$

$$d = 0,1$$

Dari perhitungan rumus diatas dapat dihitung jumlah sampel minimal sebanyak 62 sampel dari setiap masing-masing kelompok.

III.7. DEFINISI OPERASIONAL

- Riwayat demam ≥ 7 hari

Riwayat demam adalah keluhan subyektif penderita yang merasakan demam dan atau secara obyektif terdapat peningkatan suhu tubuh selama ≥ 7 hari sebelum masuk ke Rumah Sakit. Hasil pengukuran suhu tubuh pada saat masuk Rumah Sakit $> 38,4^{\circ} \text{C}$ diukur secara rektal.

- Bradikardi relatif

adalah kenaikan denyut nadi < 20 x/ menit (dihitung dari nadi basal 80 x/menit), untuk setiap kenaikan suhu tubuh 1 derajat Celcius (dihitung mulai 37 derajat Celcius)

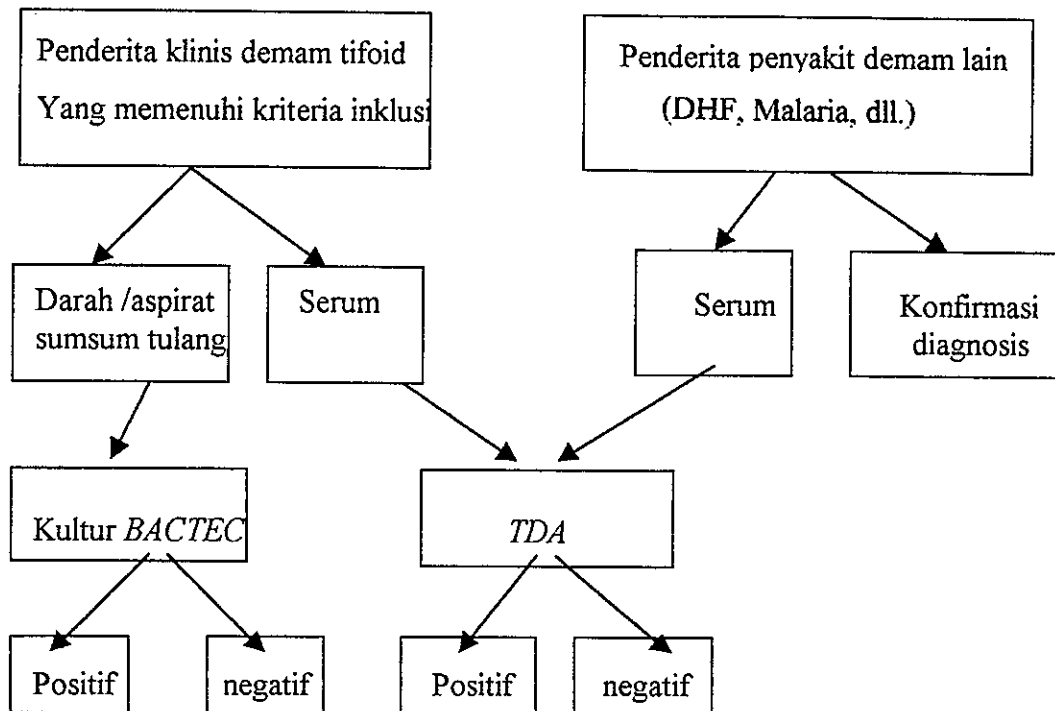
- Kesadaran menurun
Yang dimaksud dengan kesadaran menurun adalah apati, delirium, somnolens, sopor dan koma atau menurut GCS (<15).
- Relaps
Kejadian relaps ditandai oleh adanya peningkatan temperatur ≥ 38 derajat Celcius, setelah masa bebas demam 7-15 hari.
- Lidah kotor
adalah adanya selaput putih kecoklatan , kotor yang melapisi permukaan lidah
- Kontipasi
adalah keluhan penderita keadaan buang air besar jarang , kurang dari 3X seminggu dengan tinja keras.
- Diare
adalah keluhan buang air besar dengan konsistensi cair sebanyak 3 X atau lebih dalam satu hari.
- Meteorismus
adalah adanya perut yang mengalami distensi dan pada perkusi terdengar suara timpani.
- Hepatomegali
dikatakan terdapat pembesaran hati bila pada abdomen dapat diraba hepar di bawa tepi iga kanan pada linea medioklavikularis kanan dan di ukur dengan sentimeter.
- Splenomegali
yaitu terabanya lien di bawah arkus kosta pada waktu inspirasi dalam dan di ukur dengan sentimeter.

III.8. CARA PENGUMPULAN DATA

III.8.1. CARA KERJA

- * Penderita yang dirawat dengan diagnosis klinis demam tifoid di bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr Kariadi, RSUD Kordia Semarang dan RS Elizabeth Semarang yang memenuhi kriteria inklusi, dipilih sebagai penelitian.
- * Sebelum penelitian dijelaskan kepada responden tentang tujuan penelitian, prosedur pemeriksaan dan manfaat yang di peroleh.
- * Responden yang setuju dilakukan penelitian, diminta bukti persetujuan secara tertulis dengan membubuhkan tanda tangan atau cap jempol.
- * Penderita tersebut dicatat nama, umur, jenis kelamin, lamanya menderita sakit alamat dan anamnesis lainnya yang diperlukan untuk kepentingan penelitian.
- * Pengambilan sampel darah (8-10 ml) dan aspirat sungsung tulang 3 ml untuk dilakukan kultur dengan metode *BACTEC* . Kemudian dibawa ke Laboratorium Mikrobiologi RS Elizabeth Semarang. Pemeriksaan *Bone Marrow Puncture (BMP)* dilakukan atas persetujuan tertulis dari penderita atau orang yang bertanggung jawab terhadap penderita .
- * Darah untuk pemeriksaan *TDA* (5 ml). Selanjutnya dibawa ke Laboratorium Mikrobiologi RSUP Dr. Kariadi untuk dilakukan sentrifuge (diambil serumnya) dan dilakukan pemeriksaan *TDA*.
- * Hasil pemeriksaan dicatat pada formulir penelitian yang telah disediakan dan dianalisis secara studi potong lintang.
- * Dibuat laporan hasil penelitian.

IV. 9. ALUR PENELITIAN



Catatan: Pemeriksaan *TDA* dan kultur metode *BACTEC* dilakukan secara *blinded*

Gambar.3. Alur penelitian

III.10. MANAJEMEN DAN PENGOLAHAN DATA

Data yang terkumpul ditabulasi kedalam yang telah disediakan, kemudian diproses secara manual. Analisis data dilakukan dengan bantuan tabel 2 x 2, kemudian dihitung sensitifitas, spesifitas, akurasi, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif *TDA*

BAB V
HASIL PENELITIAN

Selama penelitian yang berlangsung dari 1 Januari 1998 sampai dengan 31 Desember 1998, telah terkumpul 86 sampel yang terdiri dari: 44 orang penderita dengan klinis demam tifoid yang memenuhi kriteria inklusi dan 42 orang penderita penyakit demam lain.

Pada 44 penderita dengan klinis demam tifoid telah dilakukan pemeriksaan kultur dengan metode BACTEC dan pemeriksaan *TDA* dengan hasil sebagai berikut :

Tabel. 2. Hasil pemeriksaan kultur dan *TDA* penderita yang dirawat dengan klinis demam tifoid di Bangsal Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi, RSU. Kodya Semarang dan RS. Elizabeth Semarang tahun 1998.

		KULTUR <i>SALMONELLA</i>		
		Kultur positif	Kultur negatif	n
<i>TDA</i>	Negatif	6*	12	18
	Positif 1	1	0	1
	Positif 2	17	0	17
	Positif 3	3	1	4
	Positif 4	3	1	4
	Jumlah	30	14	44

* 2 sera *S. paratyphi A*

Dari tabel diatas terlihat bahwa dari 44 sera penderita dengan klinis demam tifoid, didapatkan hasil kultur sebagai berikut: 28 sera *S. typhi* positif dan 2 sera *S. paratyphi A* positif, sisanya 14 sera menunjukkan kultur negatif

Hasil pemeriksaan *TDA* pada serum dengan hasil kultur *S. typhi* positif adalah sebagai berikut: sebagian besar serum (17 sera) dengan hasil positif 2, hanya 3 sera menunjukkan positif 3, 3 sera menunjukkan positif 4, 1 serum menunjukkan positif 1, sedangkan sisanya 6 sera menunjukkan hasil negatif (termasuk 2 serum dengan kultur *S. paratyphi A*). Sisanya 2 sera menunjukkan hasil positif 3 dan positif 4. Sedangkan pada 14 sera dengan hasil kultur *S. typhi* negatif, hasil *TDA* adalah sebagai berikut: pada sebagian besar kasus (12 sera) negatif, sisanya 1 sera positif 3 dan 1 sera positif 4. Pada tabel diatas juga terlihat bahwa pemeriksaan *TDA* pada semua sera dengan hasil kultur *S. paratyphi A* menunjukkan hasil negatif. (Untuk selanjutnya *S. paratyphi A* tidak diikuti sertakan dalam analisis statistik).

Sedangkan hasil pemeriksaan *TDA* pada 42 penderita penyakit demam yang lain yang terdiri dari: DHF (n = 27), ISK (n = 8), Malaria (n = 2), Bronkopneumonia (n=3), Meningitis tuberkulosa (n=1), Morbili (n=1), tonsillofaringitis akut folikularis (n =1) dengan hasil seperti pada tabel dibawah ini.

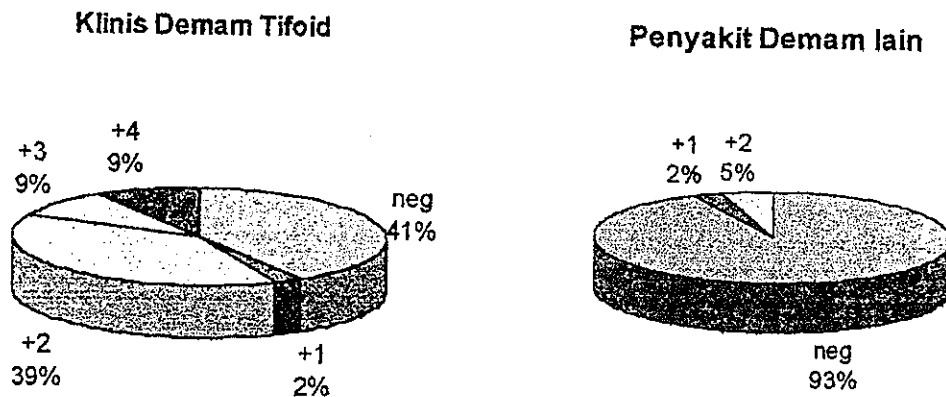
Tabel 3. Hasil Pemeriksaan *TDA* pada penderita dengan penyakit demam lainnya.

	<i>TDA</i>				n
	neg	Positif 1	Positif 2	≥positif 3	
DHF	24	1	2	0	27
ISK	8	0	0	0	8
Malaria	2	0	0	0	2
Meningitis TB	1	0	0	0	1
Tonsillofaringitis akut	1	0	0	0	1
Morbili	1	0	0	0	1
Bronkopneumonia	3	0	0	0	3
Jumlah	39	1	2	0	42

Tampak pada tabel diatas hasil pemeriksaan *TDA* pada 42 penderita dengan penyakit demam lain menunjukkan 39 sera negatif, sedangkan 2 sera positif 2, sisanya 1 sera positif 1

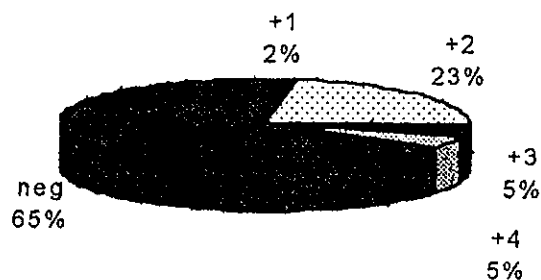
Dari tabel diatas terlihat dengan jelas distribusi hasil pemeriksaan *TDA* pada penderita klinis demam tifoid dan penyakit demam lainnya seperti tampak pada gambar dibawah ini:

Gambar.4. Pie diagram distribusi hasil pemeriksaan *TDA* pada penderita dengan klinis demam tifoid dan penyakit demam lain.



Selanjutnya akan diperlihatkan distribusi hasil pemeriksaan *TDA* pada penderita seluruh penderita demam yang terdiri dari klinis demam tifoid dan penyakit demam lainnya seperti yang terlihat pada gambar berikut ini:

Gambar.5. Pie diagram distribusi hasil pemeriksaan *TDA* pada semua penderita demam.



Tampak pada gambar diatas bahwa pada penderita semua penderita demam yang terdiri dari klinis demam tifoid dan penyakit demam yang lain, hasil pemeriksaan *TDA* sebagian besar (65,5%) adalah negatif, sedangkan lainnya positif 1 (2,4%), *dipstick* +2 (22,6), positif 3 (4,8%), positif 4 (4,8%)

Dibawah ini akan diperlihatkan tabel 2X2 nilai diagnostik *TDA* pada penderita klinis demam tifoid pada penderita demam tifoid pada berbagai titik potong (*cut off- points*)

Tabel. 4. Tabel 2X2 nilai diagnostik *TDA* penderita klinis demam tifoid pada titik potong positif 1:

	Kultur <i>S. typhi</i>	
	+	-
<i>TDA</i> +	24	2
<i>TDA</i> -	4	12

Sensitifitas = 85,7%

Spesifisitas = 85,7%

Akurasi = 85,7%

Nilai ramal positif = 92,3%

Nilai ramal negatif = 75,0%

Tabel. 5. Tabel 2X2 nilai diagnostik *TDA* penderita klinis demam tifoid pada titik potong positif 2:

	Kultur <i>S. typhi</i>	
	+	-
<i>TDA</i> +	23	2
<i>TDA</i> -	5	12

Sensitifitas = 82,1%

Spesifisitas = 85,7%

Akurasi = 83,3%

Nilai ramal positif = 92,0%

Nilai ramal negatif = 76,6%

Tabel. 6. Tabel 2X2 nilai diagnostik *TDA* penderita klinis demam tifoid pada titik potong positif 3:

	Kultur <i>S. typhi</i>	
	+	-
<i>TDA</i> +	6	2
<i>TDA</i> -	22	12

Sensitifitas = 21,4%

Spesifisitas = 85,7%

Akurasi = 42,8%

Nilai ramal positif = 75,0%

Nilai ramal negatif = 35,3%

Tabel. 7. Tabel 2X2 nilai diagnostik *TDA* penderita klinis demam tifoid pada titik potong positif 4:

	Kultur <i>S. typhi</i>	
	+	-
<i>TDA</i> +	3	1
<i>TDA</i> -	25	13

Sensitifitas = 10,7%

Spesifisitas = 92,9%

Akurasi = 38,1%

Nilai ramal positif = 75,0%

Nilai ramal negatif = 34,2%

Dibawah ini akan diperlihatkan tabel 2X2 nilai diagnostik *TDA* pada semua penderita demam pada berbagai titik potong:

Tabel.8. Tabel 2X2 nilai diagnostik *TDA* semua penderita demam pada titik potong positif 1:

		Kultur <i>S. typhi</i>	
		+	-
<i>TDA</i> +	25	5	
<i>TDA</i> -	4	51	

Sensitifitas = 85,7%

Spesifisitas = 91,1%

Akurasi = 89,3%

Nilai ramal positif = 82,8%

Nilai ramal negatif = 92,7%

Tabel.9. Tabel 2X2 nilai diagnostik *TDA* semua penderita demam pada titik potong positif 2:

		Kultur <i>S. typhi</i>	
		+	-
<i>TDA</i> +	23	4	
<i>TDA</i> -	5	52	

Sensitifitas = 82,1%

Spesifisitas = 92,9%

Akurasi = 89,3%

Nilai ramal positif = 85,2%

Nilai ramal negatif = 91,2%

Tabel.10. Tabel 2X2 nilai diagnostik *TDA* semua penderita demam pada titik potong positif 3:

		Kultur <i>S. typhi</i>	
		+	-
<i>TDA</i> +	6	2	
<i>TDA</i> -	22	54	

Sensitifitas = 21,4%

Spesifisitas = 96,4%

Akurasi = 71,4%

Nilai ramal positif = 75,0%

Nilai ramal negatif = 71,0%

Tabel.11. Tabel 2X2 nilai diagnostik TDA semua penderita demam pada titik poting positif 4:

		Kultur <i>S. typhi</i>	
		+	-
TDA +			
TDA -			
		3	1
		25	55

Sensitifitas = 10,7%

Spesifisitas = 98,2%

Akurasi = 69,0%

Nilai ramal positif = 75,0%

Nilai ramal negatif = 68,8%

Berdasarkan tabel-tabel diatas dapat dibuat tabel nilai sensitifitas, spesifisitas, nilai 1-spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif seperti terlihat pada tabel dibawah ini:

Tabel.12. Nilai sensitifitas, spesifisitas, nilai 1-spesifitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif dari nilai TDA pada demam tifoid pada berbagai titik potong

Titik potong Nilai TDA	Se	Sp	1-Sp	PV+	PV-
Positif 1	85,7	85,7	14,3	92,3	75,0
Positif 2	82,1	85,7	14,3	92,0	76,6
Positif 3	21,4	85,7	14,3	75,0	35,3
Positif 4	10,7	92,9	7,1	75,0	34,2

Se: sensitifitas, Sp: spesifisitas, 1- Sp: 1- spesifisitas, PV+: nilai ramal positif
PV-: nilai ramal negatif

Tabel.13. Nilai sensitifitas, spesifisitas, 1-spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif dari nilai *TDA* pada pada semua penderita demam pada berbagai titik potong

Titik potong Nilai <i>TDA</i>	Se	Sp	1-Sp	PV+	PV-
Positif 1	85,7	91,1	8,9	82,8	92,7
Positif 2	82,1	92,9	7,1	85,2	91,2
Positif 3	21,4	96,4	3,6	75,0	71,0
Positif 4	10,7	98,2	1,8	75,0	68,8

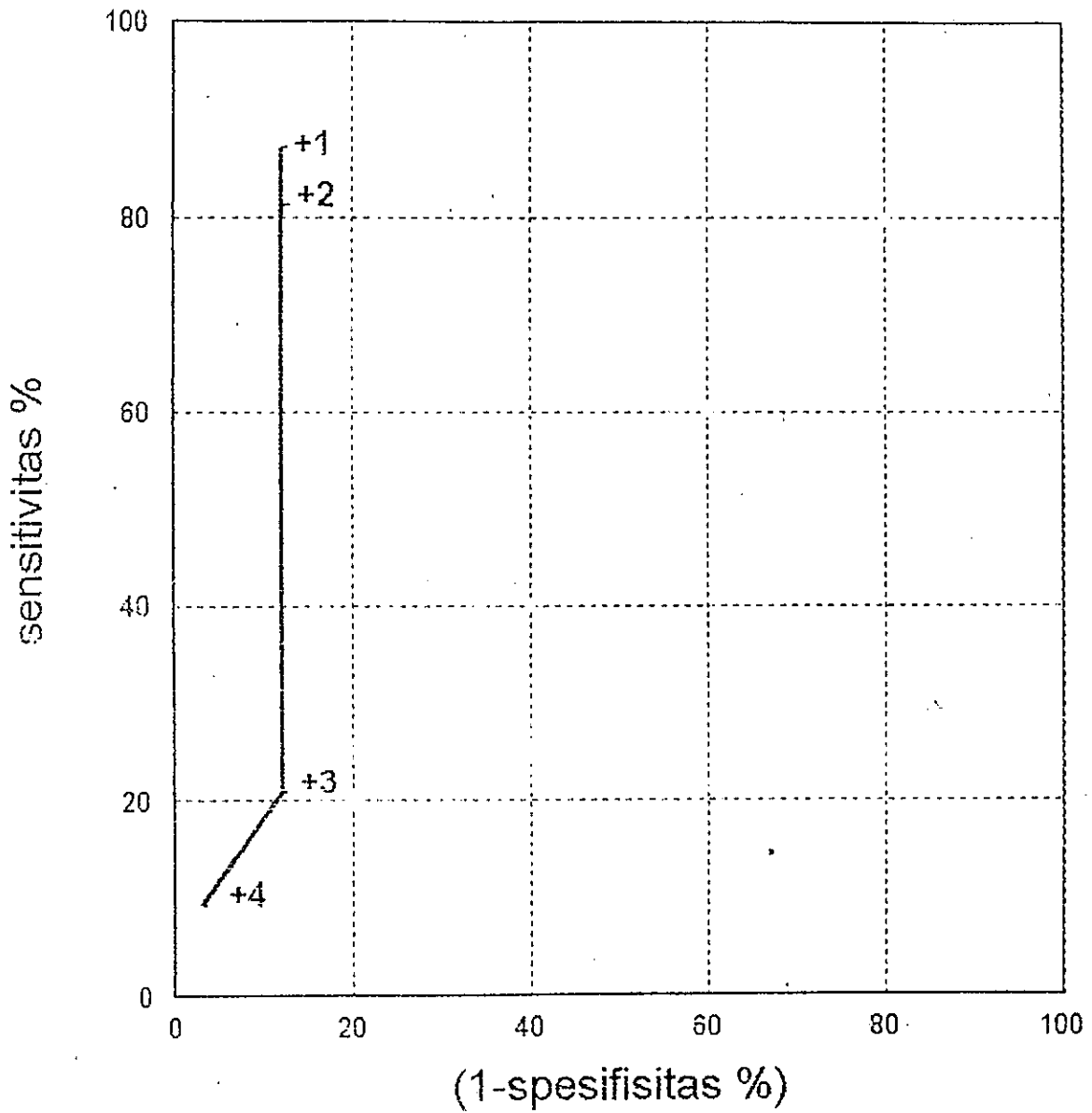
Se: sensitifitas, Sp: spesifisitas, 1-Sp: 1-spesifisitas, PV+: nilai ramal positif

PV-: nilai ramal negatif

Dibawah ini akan ditampilkan kurva ROC penderita klinis demam tifoid dan kurva ROC semua penderita demam sebagai berikut :

Gambar. 6. Kurva ROC
untuk penderita klinis demam tifoid

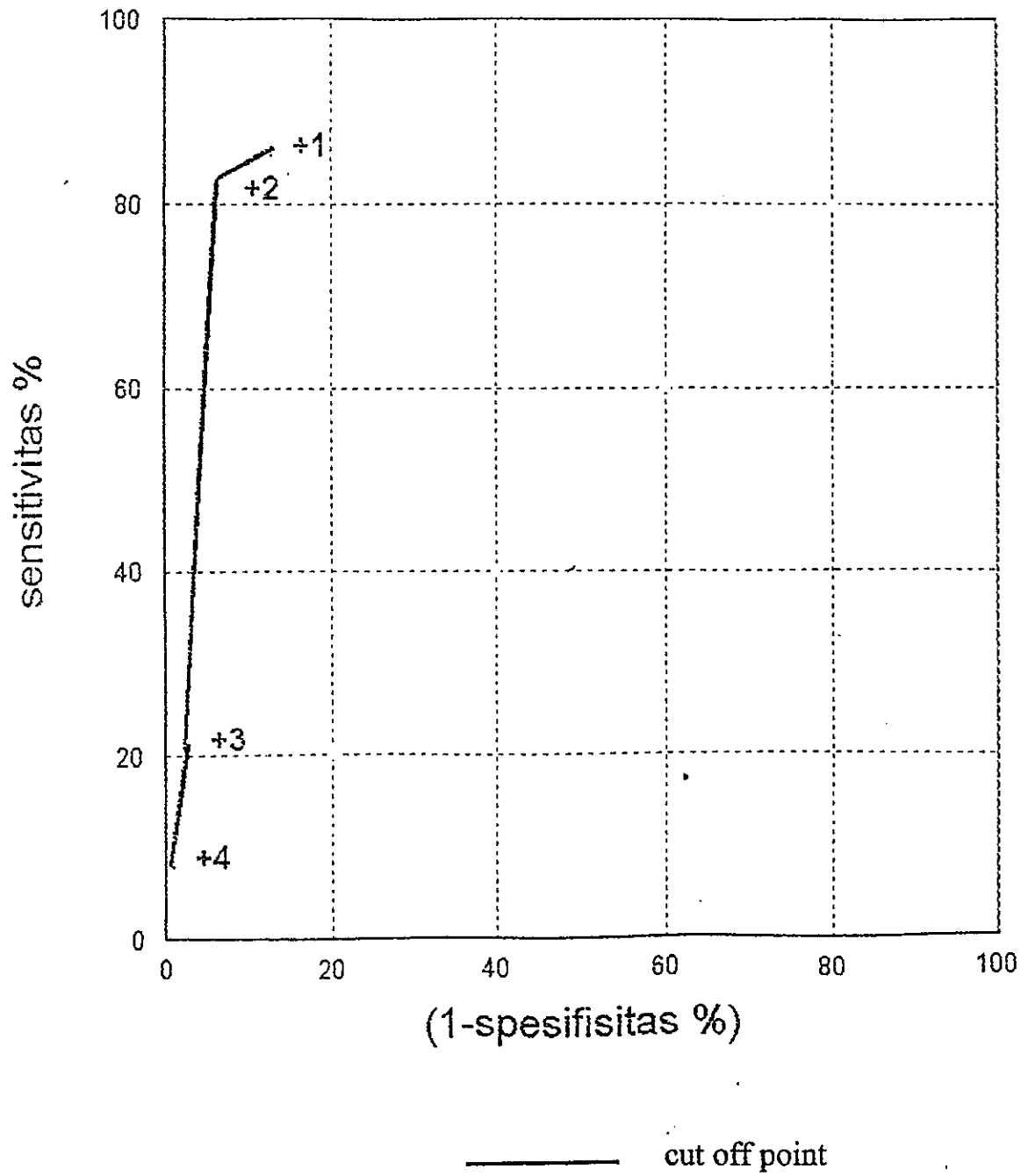
(n = 42)



— cut off point .

Gambar. 7. Kurva ROC
untuk semua penderita demam

(n = 84)



Tabel.14. Hubungan antara hasil pemeriksaan *TDA* dengan riwayat pemberian antibiotika sebelumnya.

	<i>TDA</i>		Total
	Positif	Negatif	
Riwayat pemberian antibiotika			
Ya	12	7	19
Tidak	17	48	65
Jumlah	29	55	84

$$X^2 = 8,906 \quad p = 0,003$$

Dalam pengambilan sampel pada penelitian ini, ternyata 19 orang (22,6%) mempunyai riwayat pemberian antibiotika, sedang lainnya 65 orang (77,4%) menyangkal (tidak pernah) mendapatkan antibiotika sebelum pemeriksaan *TDA*. Dari sera penderita yang mendapatkan antibiotika, didapatkan 12 sera (63,2%) positif dan 7 sera (36,8%) negatif terhadap *TDA*. Sedangkan sera penderita yang mendapat tidak mendapat antibiotika adalah 17 sera (26,2%) positif dan 48 sera (73,8%) negatif terhadap *TDA*.

Tabel. 15. Hubungan antara hasil pemeriksaan *TDA* dengan lama demam

	<i>TDA</i>		Total
	Positif	Negatif	
Lama demam < 7 hr	2	34	36
7-14 hr	24	16	40
>14 hr	3	5	8
Jumlah	29	55	84

$$X^2 = 24,138 \quad p = 0,000$$

Dalam penelitian ini, pada semua penderita demam terdapat 36 penderita (42,9%) dengan lama demam < 7 hari, terdapat 40 penderita (47,6%) dengan lama demam 7 – 14 hari dan 8 penderita (9,5%) dengan lama demam > 14 hari. Hasil *TDA* pada penderita - penderita tersebut adalah sebagai berikut: Pada penderita dengan lama demam < 7 hari didapatkan 2 sera (5,5%) positif dan 34 sera (94,5%) negatif terhadap *TDA*. Pada penderita dengan lama sakit 7-14 hari didapatkan 24 sera (60%) positif dan 10 sera (40%) negatif terhadap *TDA*. Sedangkan pada penderita dengan lama sakit > 14 hari didapatkan 3 sera (37,5%) positif dan 5 sera (62,5%) negatif terhadap *TDA*.

BAB VI

PEMBAHASAN

Pada masa lalu diagnosis penyakit ditegakkan semata-mata dengan pemeriksaan klinis yang banyak menyebabkan kesalahan diagnosis. Kemudian berkembang perbagai pemeriksaan penunjang atau uji diagnostik, mulai dari pemeriksaan laboratorium sederhana sampai pencitraan yang canggih. Tidak dapat dipungkiri bahwa kita memerlukan berbagai jenis uji diagnostik untuk menegakkan diagnosis pada sebagian besar kasus (48).

Kriteria diagnosis suatu penyakit yang paling ideal adalah kriteria *gold standard*, meskipun hal ini tidak selalu mudah dilaksanakan(47,48). *Gold standard* untuk diagnosis penyakit infeksi adalah pemeriksaan kultur atau bakteriologik. Karena itu, untuk menilai nilai diagnostik *TDA* pada demam tifoid, kita memakai kultur *S. typhi* positif sebagai *gold standard*.

Uji diagnostik yang ideal jarang sekali ditemukan, yaitu uji yang memberikan hasil positif pada semua subyek yang sakit dan memberikan hasil negatif pada subyek yang sehat. Hampir semua uji diagnostik terdapat kemungkinan untuk diperoleh hasil uji positif pada subyek yang sehat (positif semu, *false positive*), dan hasil negatif pada subyek yang sakit (negatif semu, *false negative*)(48)

VI.1. Analisis diskriptif

Dari hasil penelitian ini dapat digambarkan bahwa pada penderita klinis demam tifoid dengan hasil kultur positif, pada pemeriksaan *TDA* sebagian besar adalah positif, namun demikian terdapat sebagian penderita dengan negatif (termasuk 2 penderita adalah *S. paratyphi A*). Keadaan tersebut menunjukkan bahwa *TDA* tidak spesifik untuk *S. paratyphi*, tetapi spesifik untuk kuman *S. typhi* saja karena antigen yang digunakan pada *TDA* adalah *S. typhi*. Adanya *false negative* yang terjadi pada penelitian ini adalah kemungkinan karena saat pemeriksaan terlalu dini dimana antibodi belum terbentuk, atau adanya hambatan dalam pembentukan antibodi *Ig M S. typhi spesifik* tersebut. Sedangkan pada penderita demam tifoid dengan hasil kultur *S. typhi* negatif, sebagian besar sera menunjukkan hasil negatif, namun demikian terdapat 2 sera positif. Adanya *false positive* ini dapat disebabkan

kemungkinan kuman *S. typhi* sudah dimatikan lebih dahulu oleh pemberian antibiotika sebelumnya sehingga hasil kulturnya negatif, tetapi kuman sudah sempat membentuk *IgM antibodi* cukup banyak sehingga dapat terdeteksi dengan *TDA*. Keadaan ini sesuai dengan data yang ada pada 1 orang penderita yang telah mendapatkan antibiotika sebelumnya

Sedangkan hasil *TDA* pada penyakit demam lain, hampir semua (93%) sera menunjukkan negatif, hanya sebagian kecil (7%) sera dengan klinis DHF menunjukkan positif. Keadaan ini menunjukkan bahwa tampaknya *TDA* tidak spesifik untuk penyakit demam lain. Hal yang dapat merangsang pada penderita klinis DHF yang *TDA*-nya positif adalah bahwa kemungkinan penderita tersebut menderita demam tifoid, mengingat bahwa demam tifoid seringkali tidak menunjukkan gejala khas terutama pada awal perjalanan penyakitnya

VI.2. Nilai diagnostik *TDA* pada berbagai titik potong

Seperti telah disebutkan diatas, nilai dari tes diagnostik dalam praktek medik tergantung pada 4 indeks yaitu: sensitifitas, spesifisitas, nilai ramal negatif dan nilai ramal positif(47).

Yang ideal suatu tes diagnostik mempunyai sensitifitas 100% dan spesifisitas 100%, negatif palsu dan positif palsu masing-masing 0%. Biasanya terdapat *trade-off* antara sensitifitas dan spesifisitas dari suatu tes diagnostik Artinya sensitifitas dapat ditingkatkan dengan mengorbankan spesifisitas. Dalam situasi tertentu sulit untuk menentukan lokasi titik potong antara normal dan abnormal (batas nilai suatu tes dianggap positif atau negatif). Dengan menggunakan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) secara visual dapat diperlihatkan suatu *trade-off* antara sensitifitas dan spesifisitas dari satu atau beberapa tes diagnostik (48).

Dibawah ini akan diuraikan nilai diagnostik dari *TDA* pada berbagai titik potong:

VI.2.1. Titik potong nilai *TDA* positif 1:

Jika dipilih titik potong *TDA* positif 1 pada penderita dengan klinis demam tifoid akan diperoleh sensitifitas sebesar 85,7% dan spesifitasnya 85,7%, akurasi 85,7%, nilai ramal positif 92,3% dan nilai ramal negatif 75,0% sedangkan semua penderita demam yang terdiri dari penderita klinis demam tifoid dan penderita penyakit demam lain diperoleh sensitifitas

85,7% , spesifisitas 91,1%, akurasi 89,3%, nilai ramal positif 82,8% dan nilai ramal negatif 92,7%

Menurut hasil kurva ROC pada penderita klinis demam tifoid akan diperoleh kesan bahwa titik potong *TDA* positif 1 adalah yang paling dapat diterima dibandingkan titik- titik potong yang lainnya.

Berdasarkan hasil kurva ROC seluruh penderita demam yang terdiri dari penderita klinis demam tifoid dan penderita penyakit demam lain diperoleh kesan bahwa nilai titik potong *TDA* positif 1 kurang baik walaupun mempunyai sensitifitas yang tinggi.

VI.2.2. Titik potong nilai *TDA* positif 2:

Apabila pada penelitian ini menggunakan titik potong nilai *TDA* positif 2 pada penderita dengan klinik demam tifoid akan diperoleh nilai sensitifitas 82,1%, spesifisitas 85,7%, akurasi 83,3%, nilai ramal positif 92,0% dan nilai ramal negatif 76,6%, sedangkan pada penderita semua penderita demam diperoleh nilai sensitifitas 82,1%, spesifisitas 92,9%, akurasi 89,3%, nilai ramal positif 85,2% dan nilai ramal negatif 91,2%.

Dengan melihat hasil kurva ROC pada penderita dengan klinis demam tifoid (gambar 6) menggunakan titik potong nilai *TDA* positif 2 adalah kurang dapat diterima dibandingkan titik potong lainnya apabila untuk digunakan sebagai tes diagnostik demam tifoid. Keadaan ini tidak sesuai dengan petunjuk penggunaan *TDA* yang telah direkomendasikan oleh *The Royal Tropical Institute* di Belanda untuk menegakkan diagnosis demam tifoid, telah disepakati bahwa nilai *TDA* positif ≥ 2 dianggap positif adanya *antibodi IgM S. typhi spesifik*(44).

Sedangkan pada semua demam nilai *TDA* positif 2 adalah titik potong yang paling dapat diterima dibandingkan titik potong yang lainnya.

VI.2.3. Titik potong nilai *TDA* positif 3:

Titik potong *TDA* positif 3 ini pada penderita klinis demam tifoid mempunyai spesifisitas yang tinggi yaitu 85,7%, tetapi mempunyai sensitifitas rendah 21,4%, akurasi 42,86 , nilai ramal positif 75,0%, dan nilai ramal negatif 35,3%, sedangkan pada semua penderita demam yang terdiri dari penderita klinis demam tifoid dan penyakit demam lain

spesifisitas tinggi yaitu 96,4%, sensitifitas rendah 21,4%, akurasi 71,4% nilai ramal positif 75,0% dan nilai ramal negatif 71,0%.

Dengan menggunakan titik potong nilai *TDA* positif 3 kurang baik untuk digunakan sebagai tes diagnostik demam tifoid .

VI.2.4. Titik potong nilai *TDA* positif 4:

Titik potong nilai *TDA* positif 4 pada penderita klinis demam tifoid mempunyai nilai spesifisitas yang paling tinggi yaitu 92,9% tetapi sensitifitas yang paling rendah 10,7%, akurasi 38,1%, nilai ramal positif 75,0%, nilai ramal negatif 34,2%, sedangkan pada penderita semua penderita demam yang terdiri dari penderita klinis demam tifoid penderita penyakit demam lain spesifitasnya juga paling tinggi 98,2% dan sensitifitasnya paling rendah 10,7%, akurasinya 69,0%, nilai ramal positif 75,0% dan nilai ramal negatif 68,8%.

Jadi meskipun spesifitasnya paling tinggi, titik potong nilai *TDA* positif 4 kurang baik untuk digunakan sebagai tes diagnosis demam tifoid

VI.3. Nilai *Index Youden*

Index Youden pada penderita dengan klinis demam tifoid dengan titik potong nilai *TDA* positif 2 dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\begin{aligned} &= \text{sensitifitas} + \text{spesifisitas (dalam \%)} - 100 \\ &= 82,1\% + 85,7\% - 100 \\ &= 87,8\% \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan diatas didapatkan nilai *Index Youden* pada penderita dengan klinis demam tifoid pada penelitian ini adalah 87,8%. Hal ini menunjukkan bahwa *TDA* yang digunakan pada penelitian ini mempunyai validitas yang cukup baik

VI.4. Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil penelitian:

Dalam penelitian ini tidak bisa dilupakan adanya peranan faktor lain yang mungkin ikut berperan didalam hasil *TDA*. Adapun beberapa faktor yang mungkin dapat mempengaruhi hasil *TDA* tersebut adalah:

VI.4.1. Hubungan antara riwayat pemberian antibiotika sebelum pemeriksaan dengan hasil *TDA*

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan antara riwayat pemberian antibiotika sebelumnya dengan hasil pemeriksaan *TDA* yang bermakna ($p < 0,05$). Hal ini berarti pemberian antibiotika sebelum pemeriksaan *TDA* dapat berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan. Keadaan tersebut diatas mungkin disebabkan oleh pemberian antibiotika pada awal penyakit menyebabkan kuman *S. typhi* mati sebelum sempat membentuk antibodi yang cukup sehingga menghasilkan *TDA* negatif.

VI.4.2. Hubungan antara lama demam dengan hasil *TDA*

Hasil penelitian menunjukkan bahwa lama demam berpengaruh terhadap hasil kepositifan *TDA*. Dan perbedaan ini bermakna ($p < 0,05$). Secara teoritis semakin lama demam (lama sakit), semakin tinggi titer antibodi IgM yang dibentuk. Keadaan ini dapat menerangkan fenomena tersebut.

VI.5. Beberapa perbandingan antara pemeriksaan *TDA* dengan pemeriksaan serologik yang lain.

Tabel.16 Beberapa jenis penelitian tentang berbagai macam pemeriksaan serologik demam tifoid oleh beberapa peneliti, sensitivitas dan lama pemeriksaan

Peneliti	Tahun	Tempat	Pemeriksaan	Sensitifitas (%)	Spesifisitas (%)	Lama pemeriksaan
Hardi	1992	Semarang	Widal	60	97,5	1-2 menit
Tendean WN	1984	Semarang	Koaglutinasi	100	100	8-20 jam
Srivastava	1986	India	<i>ELISA</i>	81,8	? *	? *
Ismail A	1994	Malaysia	<i>Dot-EIA</i>	95	100	3 jam
Penelitian ini	1998	Semarang	<i>TDA</i>	82,1	85,7	3 jam

- Tidak dicantumkan

Tes serologik Widal merupakan pemeriksaan yang paling banyak dipergunakan. Namun demikian tes ini sering keterbatasan diagnosis terutama pada penggunaan secara tunggal (9). Dibandingkan dengan pemeriksaan serologik Widal, *TDA* mempunyai sensitifitas yang lebih baik

Tes koaglutinasi (*COAG*) tes ini merupakan cara pemeriksaan laboratorium yang murah, mudah dikerjakan dan dapat diandalkan untuk mendeteksi *S. typhi* dari darah. Selain darah tes ini dapat untuk mendeteksi antigen *S typhi* dari urine maupun feses. Kesederhanaan dalam cara memproduksi dan mempersiapkan protein A *Staphylococcus Aureus* dan membuat anti serum kelinci untuk reagen aglutinasi menyebabkan tes ini mempunyai kelebihan untuk digunakan di Rumah Sakit kecil dan laboratorium sederhana. Untuk melakukan tes ini diperlukan darah vena dalam larutan empedu yang telah diinkubasikan selama minimal 18-20 jam. Tendean-Wenas (1988) melaporkan test ini mempunyai sensitifitas 100% dan spesifisitas 100% (34).

Tes *ELISA* telah digunakan secara luas untuk mendiagnosis penyakit-penyakit infeksi. Metode ini dapat mendeteksi antibodi IgM dan IgG. Tes ini lebih sensitif dan spesifik dibandingkan dengan tes Widal (9,26). Dibandingkan dengan *TDA* tes ini menggunakan peralatan yang lebih khusus dan memerlukan tenaga terlatih.

Dot-EIA merupakan salah satu pemeriksaan serologik yang relatif baru. Seperti halnya dengan *TDA*, *Dot-EIA* juga digunakan untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen yang dilekatkan pada kertas nitroselulosa, mempunyai keunggulan karena pelaksanaannya mudah dan cepat, tidak memerlukan peralatan tambahan, dan tidak memerlukan tenaga terlatih(37,38,39). Sedangkan perbedaan dengan *TDA* adalah metode ini mendeteksi adanya antibodi IgM dan IgG spesifik. Sedangkan kekurangan dari pemeriksaan ini adalah untuk pelaksanaannya tes ini memerlukan 4 kontrol positif dan negatif IgM dan IgG, sehingga pemakaian 4 kontrol ini akan mempengaruhi biaya pemeriksaan. *Dot-EIA* telah dipasarkan di Indonesia dengan nama dagang *Typhidot* (35). Berdasarkan penelitian Ismail A dkk tes ini mempunyai sensitivitas yang cukup baik (36)

TDA merupakan pemeriksaan serologik relatif baru. Sampai saat ini belum ada publikasi ilmiah untuk pemeriksaan ini. Pada penelitian ini dengan titik potong *TDA* positif 2 didapatkan sensitifitas sebesar 82,1% dan spesifisitas 85,7%.

Keterbatasan penelitian.

Idealnya semua penderita dengan klinis demam tifoid dan penyakit demam yang lain menerima perlakuan yang sama yaitu dilakukan pemeriksaan kultur dengan metode *BACTEC*, sehingga benar-benar dapat menyingkirkan adanya demam tifoid pada penyakit demam yang lain. Tetapi mengingat keterbatasan dana yang ada, maka pemeriksaan kultur dengan Metode *BACTEC* hanya dilakukan pada penderita dengan gambaran klinik demam tifoid.

Pada penelitian ini, jumlah sampel yang relatif kecil kurang dapat menggambarkan besarnya nilai diagnostik dari *TDA* yang sebenarnya.

BAB VII

RINGKASAN , KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1. Ringkasan

Demam tifoid seringkali tidak memberikan gejala yang khas, sehingga sukar ditegakkan diagnosisnya pada awal perjalanan penyakit. Sampai saat ini belum semua Rumah Sakit dan Laboratorium mempunyai fasilitas pendukung diagnosis demam tifoid khususnya kultur. Tes serologik Widal mudah didapatkan dan banyak digunakan secara luas sebagai tes diagnosis demam tifoid. Namun demikian tes ini mempunyai keterbatasan dalam diagnosis demam tifoid terutama pada penggunaan secara tunggal.

Typhoid Dipstick Assay (KIT, Amsterdams) merupakan tes diagnosis baru untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid. Metode ini ini didasarkan atas pendeteksian antibodi *IgM spesifik S.typhi* pada serum penderita demam tifoid. Pemeriksaan ini mudah dikerjakan, tidak memerlukan tenaga terlatih dan peralatan laboratorium tambahan.

Tujuan penelitian: Untuk mengevaluasi nilai diagnostik *TDA* sebagai alat untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid.

Kit pemeriksaan *TDA* terdiri atas: *dipstick* yang mengandung antigen *S.typhi* yang dilekatkan pada bagian padat, dan reagen deteksi yang mengandung zat warna yang berbentuk koloid. Prinsip pemeriksaan ini adalah dengan menginkubasikan *dipstick* kedalam campuran 5 μ l serum dan 250 μ l larutan deteksi selama 3 jam. Pada akhir pemeriksaan *dipstick* dicuci dengan air leideng dan akan terlihat warna kemerahan pada antigen band. Sera dari 44 penderita klinis demam tifoid dan 42 penderita penyakit demam yang lain yang terdiri dari DHF (n=26), ISK (n=8), Malaria (n=2), Bronkopneumonia (n=3), Meningitis tuberkulosa (n=1), morbili (n=1), Tonsilofaringitis akut folikularis (n=1) dilakukan pemeriksaan *TDA*. Sedangkan pada 44 penderita dengan gambaran klinis demam tifoid juga dilakukan kultur *Salmonella* dengan metode *BACTEC* dari darah dan atau aspirat sumsum tulang.

Pada penelitian ini didapatkan nilai diagnostik *TDA* pada titik potong positif 2 adalah:

- Pada penderita klinis demam tifoid *TDA* mempunyai sensitifitas 82,1%, spesifisitas 85,7%, akurasi 83,3%, nilai ramal positif 92,0% dan nilai ramal negatif 76,6 %

- Pada semua penderita demam diperoleh sensitifitas 82,1%, spesifisitas 92,8%, akurasi 89,3%, nilai ramal positif 85,2% dan nilai ramal negatif 91,2%

VII.2. Kesimpulan

Pada penelitian ini pemeriksaan *TDA* untuk membantu diagnosis demam tifoid mempunyai sensitifitas, spesifisitas yang cukup baik

Untuk konfirmasi diagnosis demam tifoid pada seorang dengan gejala klinis demam tifoid pemeriksaan *TDA* cukup baik karena mempunyai spesifisitas 85,7%. Sedangkan untuk konfirmasi diagnosis demam tifoid pada penderita klinis demam tifoid dan penderita demam lain *TDA* mempunyai nilai diagnostik lebih baik oleh karena spesifisitasnya lebih besar (92,8%).

VII.3. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak untuk mengevaluasi nilai diagnostik *TDA*, sehingga diperoleh nilai diagnostik yang lebih dapat dipercaya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yuwono R. Demam Tifoid. Dalam: Buku Ajar Penyakit Dalam. Jakarta, PAPDI, 1996: 435-50
2. Budi-Riyanto. Epidemiologi Demam Tifoid dan Demam tifoid di RS. Dr. Kaeiadi 1991-1992. Dalam: Demam tifoid epidemiologi, diagnosis dan terapi. Darmana E. (eds). Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1992:1-10.
3. Soeharyo-Hadisaputro. Demam Tifoid Update. Dalam: Tropical Disease update. Soeharyo (eds). Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1991 :17- 38.
4. Soeharyo-Hadisaputro. Beberapa faktor yang mempengaruhi terhadap kejadian perdarahan dan atau perforasi usus pada demam tifoid (pendekatan epidemiologi klinik). Disertasi, Semarang, 1990 .
5. Manson-Bahr PEC, Apted FIC. Typhoid fever. In: Textbook of Manson's Tropical Disease. 18 th Ed. London, Bailiere-Tindall, 1992:381-8.
6. Hofman SH. Typhoid fever. In : Hunter's Tropical Medicine. Strickland GT (eds). 7th Ed. Philadelphia, WB Saunder, 1991: 344-59.
7. Keusch GT. Salmonellosis. In: Horison's principle of internal medicine. Isselbacher KJ, Braunwauld E, Wilson WD, et all (eds). , 13th Ed. Singapore, Mc Graw-Hill, 1994: 671 - 6.
8. Adams EB. Typhoid and paratyphoid fever. In: Westhertall DJ et all (eds). Oxford Textbook of medicine. Oxford University Press, 1987: 5218 - 24.
9. Dharmawati T. Serodiagnosis Demam Tifoid. Medika. No 2: 46-9.
10. Mandal BK. Salmonella Infections. In: Manson's Tropical Diseases. Cook G (eds). 20th Ed. London, ELBS with WB Saunders. 1996 : 849- 60
11. Christie AB. Typhoid and paratyphoid fever. In: Textbook of Infectious Diseases, Epidemiology and Clinical Practice. 3 rd Ed. Churchill, Livingstone, 1980: 54-115.

12. Watters D, Kiire C. Typhoid and paratyphoid Fevers (Enteric Fevers). In : Bell DR(ed). Tropical medicine, fourth edition. Carlton. Balackwell Science. 1955 : 94 - 100.
13. Mc Kendrick MW. Typhoid. *Medicine International*, 1988: 2127 - 30.
14. Mandall BK. Salmonella infections. *Medicine international*, 1992: 4395 - 7.
15. Butler T. Typhoid fever. In: Waren KS, Mahmud ADF (eds). *Tropical and geografical Medicine*. New York. 2 nd ed. McGraw-Hill Company. 1990: 753 -7
16. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. The Salmonella. In: *Review of Medical Microbiology* 15 th ed. Lange Medical Publication, Los Altos, California. 1982:234 - 7.
17. Hook EW. Salmonella species (including typhoid fever). Mandel GL, Dougl's RG, Bennet JE (eds). 3th Ed. New York, Churchill livingstone, 1990, 1700 -14.
18. Simanjuntak CH. Demam tifoid, epidemiologi dan perkembangan penelitian. *CDK*, 1993; 83; 52-4.
19. Simanjuntak CH. Masalah demam tifoid di Indonesia. *CDK*, 1990; 60: 31-4
20. Keusch G, Thea DM. The Salmonella: Thyphoid fever and Gastroenteritis. In: Schaelechter M et all (eds). *Mechanism of Microbial Disease*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1989 : 266 - 73.
21. Hendarwanto. Clinical picture of typhoid fever. *Acta medica Indonesia* VOL XXVIII, Juli-september, 1996 :151-7.
22. Hans-Tandra, Suwandoyo E. Aspek Immunologis Demam Tifoid. *Medika*. 1986; 12(7) : 633-9.
23. Bratawidjaya KG. Antigen dan antibodi. Dalam: *Imunologi Dasar*. Edisi III .Jakarta Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1996 : 16 - 26
24. Tizart IR. The nature of antibodies. In: *Imunology: An introduction*. Tizart IR (eds). Philadelphia, Saunder college phublising, 1984 :79-103
25. Benyamini E, Leskowitz S. Biological propertes of immunoglobulin. In: *Imunology a short course*. Benyamini (eds). 2nd Eds. New York, Wiley- Liss, 1991: 69-80.
26. Lubis B. Demam tifoid makna Pemeriksaan Laboratorium dan pencegahan. *Medika*. 1990.5 :366-72.

27. Soenarto, Soeharyo, Karnadi E. Gambaran hematologik penderita typhus abdominalis di RS. Dr. Kariadi Semarang. Naskah lengkap KOPAPDI IV, Medan, Bagian Penyakit Dalam USU-RSUPP Medan, 1978:1912-13.
28. Nelwan RHH. Diagnosis dini demam tifoid, diagnosis dan terapi. Darmana E Ed. Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro 1992: 30 - 6.
29. Gasem MH. Tinjauan klinik dan aplikasi sistem skor pada penderita demam tifoid dengan konfirmasi bakteriologik. Karya Akhir di Bagian /UPF Penyakit Dalam FK Undip / RS. Dr Kariadi Semarang, 1994.
30. Somara SI. Evaluation of laboratory data on Salmonella infection during 1984-1990 from Public Health Laboratory of Perum Bio Farma (Pasteur Institute). In :Nelwan RHH (ed). Typhoid fever. Profile, diagnosis and treatment in the 1990's. Paper presented at the First ISAC International Symposium, Sanur-Bali. Jakarta: Acta Medika Indonesiana, 1992: 211 - 4.
31. Gasem MH, Dolman WMV, Isbandrio BB, Wahyono H, Keuter M, Djokomoeljanto R. Culture of Salmonella typhi and Salmonella paratyphi from blood and bone marrow in suspected Typhoid Fever. Tropical and Geographical medicine, 1995, 47 : 64-7.
32. Subakir. Uji Widal Dalam Diagnosis Demam tifoid. MDK, 1990, 9: 45-8.
33. Hardi S, Soeharyo H, Karnadi E, Kartinah T, Dolman WMV. The Diagnostik Value of the Widal Test in Typhoid Fever Patiens Typhoid fever. In: Nelwan RHH, Profile Presented at first ISAC International Symposium, Sanur-Bali. Acta Medica Indonesiana. 1992: 187-94.
34. Tendean -Wenas N. Tes aglutinasi untuk menegakkan diagnosis demam tifoid. Karya Akhir di Bagian /UPF Penyakit Dalam FK. Undip/RS. Dr. Kariadi Semarang, 1988.
35. Priyana A. Diagnosis Demam Tifoid dengan Typidot. Informasi Lab. Jakarta, Laboratorium Amerind Bio Clinic, 11, 09, 1995
36. Loho T. Beberapa perkembangan pemeriksaan laboratorium untuk penanganan Penyakit Infeksi, Khususnya Demam Tifoid. Dalam: Bunga rampai Ilmu Penyakit Dalam. Waspadji S (eds). Jakarta, 1994: 303-9

37. Ismail A, Kader ZSA, Ong KH. Dot enzyme Immunoabsorbent Assay for the serodiagnosis of Typhoid fever. *Southeast Asian J. Trop Med Public Health*. 1991,22 : 563 – 6.
38. Ismail A, Ong KH, Kader ZA. Demonstration of and antigenic protein spesific for Salmonella typhi. *Biochemical and biophysical research communications*. 1991, 181: 301-5.
39. Choo KE, Oppenheimer SJ, Ismail A, Ong KH. Rapid serodiagnosis of typhoid fever by Dot Enzyme Imunoassay in an endemic area. *Clin. Infect. Dis*.1994,19: 172-6.
40. Khan W, Malnado S, Akram S, Rodriques W. Rapid Screening for Salmonella by Dipstick ELISA Test. (abstrack). 3^{1st} ICAC, Chicago, 1991.
41. Rubin FA. Advances in the diagnosis of typhoid fever using DNA probes. In: Nelwan RHH (eds). *Typhoid fever: Pofile, Diagnosis and Treatment in the 1990's*. First International Symposium Indonesian Society for antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Sanur, Bali, 1992: 17-26.
42. Soekomijatno, Ichsan , Soenarto, Karnadi E, Boedhi-Darmojo R. Reaksi Diazo Erlich dan Reaksi Urochrom Weiz untuk diagnosis Demam Tifoid. Naskah lengkap Kopapdi IV Medan, Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK. USU - RSUPP, 1978; 2: 1939-57
43. Soewandojo E. Diagnosis of Typhoid Fever. 4Th National Congres of The Indonesian Society for The Study of Tropical Medicine and Infectious Disease. Semarang, 1998: 1-8
44. Royal tropical Institute. *Typhoid Dipstick, introduction for use* .The Netherland, 1996:1-4
45. Gussenhoven GC, Van der Hoorn MAWG, Goris MGA, Terstra WJ, et all. Lepto Dipstick, a Dipstick Assay for detection of Leptospira Specific Immunoglobulin M Antibodies in human sera. *J. Clinical Microbiology*, 1997, Jan:92-7.
46. Snowden K, Homel M. Antigen detection immunoassay using dipsticks and colloidal dyes. *J. Immunological Methods*.1991, 140: 57-65
47. Widiastuti - Samekto. Penilaian tes Diagnostik. Dalam: *Epidemiologi dan critical appraisal*. Husni A (eds). Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro,1996 :14-26

48. Puspongoro HD, Wila-Wiryra IGN, Pudjiadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji diagnostik. Dalam: Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Sastroasmoro S, Ismael S (eds), Jakarta, Binarupa aksara, 1995: 126-42