# PROPORTION OF POSITIVE IgM ANTI SALMONELLA TYPHI 09 EXAMINATION USING TUBEX WITH POSITIVE WIDAL EXAMINATION IN CLINICAL PATIENT OF ACUTE TYPHOID FEVER IN Dr. H. ABDUL MOELOEK HOSPITAL BANDAR LAMPUNG

# Choerunnisa N, Tjiptaningrum A, Basuki W Medical Faculty of Lampung University

### **ABSTRACT**

Typhoid fever is an important health problem in developing countries, one of them in Indonesia. Diagnosis is difficult because the clinical symptoms of typhoid fever is not typical, so that the necessary laboratory tests, including the Widal and Tubex. The aim of this study was to determine the proportion of positive Tubex examination with positive Widal in clinical patient of acute typhoid fever. This study is a descriptive analytic with cross sectional study. The population in this study were patients with Widal 1/320 and clinical patient of acute typhoid fever in the laboratory of Clinical Pathology Dr. H. Abdul Moeloek Hospital Bandar Lampung. The sampling technique used was consecutive sampling. Total subjects are 96. Test results obtained on examination of positive Tubex by 47 subjects. The conclusions, proportion of positive IgM anti Salmonella typhi 09 examination using Tubex with positive Widal examination in clinical patient of acute typhoid fever in Dr. H. Abdul Moeloek Hospital Bandar Lampung is 48,9%.

Key word: tubex, typhoid fever, widal

# PROPORSI PEMERIKSAAN IgM ANTI SALMONELLA TYPHI 09 POSITIF MENGGUNAKAN TUBEX DENGAN PEMERIKSAAN WIDAL POSITIF PADA PASIEN KLINIS DEMAM TIFOID AKUT DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

## **ABSTRAK**

Demam tifoid merupakan masalah kesehatan yang penting di negara-negara berkembang, salah satunya di Indonesia. Penegakan diagnosis cukup sulit karena gejala klinik demam tifoid tidak khas, sehingga diperlukan pemeriksaan laboratorium, diantaranya adalah Widal dan Tubex. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui proporsi pemeriksaan Tubex positif dengan Widal positif pada pasien klinis demam tifoid akut. Penelitian ini bersifat deskriptif analitik dengan rancangan cross sectional. Populasi pada penelitian ini adalah pasien dengan Widal 1/320 dan klinis demam tifoid akut di laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Teknik sampling yang digunakan adalah consecutive sampling. Subjek penelitian berjumlah 96. Hasil pemeriksaan didapatkan pada pemeriksaan Tubex positif sebanyak 47 subjek. Simpulan, proporsi pemeriksaan IgM anti Salmonella typhi 09 positif menggunakan Tubex dengan pemeriksaan Widal positif pada pasien klinis demam tifoid akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung adalah 48,9%.

Kata kunci: demam tifoid, tubex, widal

## Pendahuluan

Demam tifoid merupakan masalah kesehatan yang penting di negaranegara berkembang, salah satunya di Indonesia. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri Salmonella enterica serotipe typhi (Salmonella typhi) dan merupakan penyakit menular (KMK, 2006; Siba, 2012).

Masa tunas demam tifoid berlangsung antara 10 – 14 hari (Sudoyo, 2010). Demam tifoid memiliki gejala klinik yang bervariasi dan tidak khas, dari sangat ringan sampai berat dengan komplikasi yang berbahaya (KMK, 2006; Intan, 2010).

Penegakan diagnosis demam tifoid cukup sulit karena gejala klinik penyakit ini tidak khas, sehingga diperlukan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis penyakit ini antara lain pemeriksaan darah rutin, pemeriksaan bakteriologis dengan isolasi dan biakan kuman, pemeriksaan serologis, dan pemeriksaan kuman secara molekuler (Rachman, 2011).

Pemeriksaan laboratorium yang paling sering digunakan adalah pemeriksaan serologis, diantaranya adalah pemeriksaan Widal dan pemeriksaan Tubex. Widal merupakan pemeriksaan yang masih sering digunakan hingga saat ini. Prinsip pemeriksaannya adalah reaksi aglutinasi antara antigen kuman Salmonella typhi dengan antibodi yang disebut aglutinin. Pemeriksaan widal relatif murah dan mudah untuk dikerjakan, tetapi pemeriksaan ini dipengaruhi oleh berbagai macam faktor, sehingga spesifitas dan sensitivitasnya hanya berkisar 60 – 80 % (Surya, 2007). Belum ada kesamaan pendapat tentang titer aglutinin yang bermakna untuk diagnosis demam tifoid hingga saat ini. Batas titer aglutinin yang sering digunakan hanya kesepakatan saja, berlaku setempat, dan bahkan dapat berbeda di berbagai laboratorium (Sudoyo, 2010).

Pemeriksaan Tubex merupakan metode diagnostik demam tifoid dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan Widal. Kedua pemeriksaan tersebut lebih cepat, mudah, sederhana dan akurat untuk digunakan dalam penegakan diagnosis demam tifoid (Rahayu, 2013).

Pemeriksaan Tubex merupakan sarana penunjang demam tifoid yang mudah untuk dikerjakan, dan hasilnya relatif cepat diperoleh yaitu sekitar ± 1 jam. Pemeriksaan ini mendeteksi antibodi IgM anti Salmonella typhi 09 pada serum pasien. Dikatakan positif pada pemeriksaan ini apabila ditemukan Salmonella typhi serogroup D. Berdasarkan penelitian Karen H Keddy tahun 2011, pemeriksaan Tubex memiliki sensitivitas hingga 83,4%, spesifisitas 84,7%, PPV 70,5%, dan NPV 92,2% (Sudoyo, 2010).

Berbagai penelitian mengenai pemeriksaan Widal dan pemeriksaan Tubex yang bervariasi mendorong keinginan penulis untuk mengetahui proporsi pemeriksaan Tubex positif dengan pemeriksaan Widal positif pada pasien klinis demam tifoid akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain penelitian cross sectional. Penelitian dilakukan pada bulan Agustus sampai November 2013 di bagian Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung dan Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Sampel diambil secara consecutive sampling, yaitu pemilihan sampel dengan menetapkan subjek yang telah memenuhi kriteria penilaian.

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang dicurigai menderita demam tifoid dengan Widal 1/320 pada bulan Agustus sampai November 2013 di bagian Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Sampel yang dibutuhkan adalah 96 subjek penelitian berdasarkan rumus perkiraan proporsi dalam suatu populasi (Dahlan, 2008).

## Hasil

Dari hasil pengumpulan serum pasien dengan Widal 1/320 di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung dari tanggal 26 Agustus 2013 sampai dengan tanggal 29 Oktober 2013 didapatkan sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 96 orang. Karakteristik subjek penelitian disajikan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n=96)

Karakteristik	Jumlah	Presentase
Usia		
- < 16 tahun	6	6%
- 16 tahun	90	94%
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	41	43%
- Perempuan	55	57%
Gejala Klinis		
- Demam > $37.5^{\circ}$ C	96	100%
- Mual	90	93,6%
- Muntah	43	44,8%
- Nyeri perut	70	72,9%

Berdasarkan 96 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pemeriksaan Widal positif ( 1/320) dan klinis demam tifoid akut (demam > 37,5° C disertai gejala saluran pencernaan seperti mual, muntah atau nyeri perut), dilakukan pemeriksaan Tubex dan didapatkan hasil seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Tubex berdasarkan Tubex Color Scale (1)

	Klinis demam tifoid akut; Widal positif	Presentase (%)
Tubex 0	16	16,7%
Tubex +2	33	34,4%
Tubex +4	41	42,7%
Tubex +6	6	6,3%

Pada pemeriksaan Tubex didapatkan hasil +6 pada pasien sebanyak 6 orang, hasil +4 pada pasien sebanyak 41 orang, hasil +2 pada pasien sebanyak 33 orang, dan hasil negatif sebanyak 16 orang.

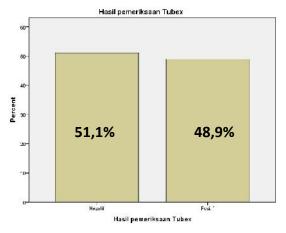
Interpretasi dari skor Tubex dimulai dari 0 – 10. Skor +2 menandakan hasil negatif, artinya tidak mengindikasikan adanya infeksi tifoid aktif, seperti pada kontrol negatif. Skor +4 diinterpretasikan sebagai positif lemah, mengindikasikan adanya infeksi tifoid aktif, sedangkan skor +6 sampai +10 menandakan indikasi kuat adanya infeksi tifoid aktif, dan skor pada kontrol

positif biasanya +8 (IDL Biotech AB, 2008). Pada penelitian ini yang dianggap sebagai Tubex positif adalah apabila skor pemeriksaan sebesar +4, seperti yang disajikan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Tubex berdasarkan Tubex Color Scale (2)

	Klinis demam tifoid akut; Widal positif	Presentase (%)
Tubex positif (+)	47	48,9%
Tubex negatif (-)	49	51,1%

Hasil pemeriksaan Tubex positif pada penelitian ini adalah 47 (41 subjek dengan Tubex +4 dan 6 subjek dengan Tubex +6) dan pemeriksaan Tubex negatif adalah 49 (16 subjek dengan Tubex 0 dan 33 subjek dengan Tubex +2) dari 96 subjek dengan pemeriksaan Widal positif dan klinis demam tifoid akut. Proporsi pemeriksaan Tubex positif dengan pemeriksaan Widal positif disajikan pada gambar 1.



Gambar 1. Hasil Pemeriksaan Tubex

Presentase Tubex positif dengan Widal positif pada pasien klinis demam tifoid akut disajikan dalam gambar 1. Dari gambar tersebut, dapat diketahui bahwa presentase Tubex positif adalah 48,9% dan presentase Tubex negatif adalah 51,1%.

## Pembahasan

Distribusi usia pada penelitian ini terbagi atas < 16 tahun dan 16 tahun. Pembagian ini berdasarkan Bulletin of World Health Organization tahun

2008 bahwa prevalensi demam tifoid di Indonesia paling banyak terdapat pada usia 16 tahun. Pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian yang berusia < 16 tahun sebanyak 6 orang dan yang berusia 16 tahun sebanyak 90 orang.

Distribusi jenis kelamin pada subjek penelitian antara laki-laki dan perempuan tidak jauh berbeda, yaitu 1:1,32. Hasil ini tidak jauh berbeda menurut Hatta dan Ratnawati (2008), bahwa rasio penderita demam tifoid antara laki-laki dan perempuan adalah 1:1,2.

Distribusi gejala klinis demam tifoid pada penelitian ini adalah demam  $> 37,5^{\circ}$  C (100%), gangguan pencernaan seperti mual (93,6%), muntah (44,8%), dan nyeri perut (72,9%). Penelitian yang dilakukan oleh Marleni tahun 2012, gejala klinis yang ditemukan adalah demam  $> 37,5^{\circ}$  C (100%), mual (96%), muntah (49%), dan nyeri perut (66%). Penelitian yang dilakukan oleh Surya tahun 2006 didapatkan demam  $> 37,5^{\circ}$  C (100%), mual (94,2%), muntah (51,9%), dan nyeri perut (69,2%). Penelitian lain yang dilakukan oleh Said tahun 2007 juga tidak jauh berbeda, yaitu demam  $> 37,5^{\circ}$  C (100%), mual (73,4%), muntah (59,2%), dan nyeri perut (50,9%) (Marleni, 2012).

Hasil pemeriksaan 96 subjek penelitian yang masuk dalam kriteria inklusi, didapatkan pada pemeriksaan Tubex positif sebanyak 47 subjek dan 49 subjek memiliki hasil negatif. Ini berarti bahwa tidak semua pasien yang terindikasi demam tifoid berdasarkan pemeriksaan Widal positif, memiliki pemeriksaan Tubex yang positif juga.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Wafaa dkk tahun 2010, dari 91 pasien yang dicurigai menderita demam tifoid, didapatkan positif pada pemeriksaan Widal sebanyak 64 orang dan pemeriksaan Tubex positif sebanyak 56 orang. Terdapat kesamaan pada penelitian ini, yaitu tidak semua pasien dengan pemeriksaan Widal positif mempunyai hasil yang sama dengan pemeriksaan Tubex.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Rahman dkk tahun 2007, dari 88 pasien dengan riwayat demam < 7 hari dan pemeriksaan Widal positif, didapatkan 43 orang dengan Tubex positif (48,9%).

Widal merupakan salah satu teknik serologi untuk membantu dalam penegakan diagnosis demam tifoid. Pemeriksaan ini didasarkan dengan adanya

antibodi aglutinin dalam serum pasien yang terinfeksi terhadap antigen H (flagel) dan O (somatik) bakteri Salmonella typhi. Hasil positif pemeriksaan Widal dapat meningkatkan indeks kecurigaan adanya demam tifoid dengan titer aglutinin sebesar 1/320 (Olopoenia, 2000; Pang, 1983; Willke, 2002).

Idealnya, pemeriksaan Widal dilakukan pada serum fase akut dan penyembuhan untuk mendeteksi adanya peningkatan titer aglutinasi. Namun, untuk menginformasikan keputusan pengobatan sebelum serum fase penyembuhan didapatkan, biasanya hanya serum fase akut saja yang digunakan. Hasil dari sampel tunggal sulit untuk ditafsirkan karena tingginya titer antibodi serotipe typhi atau serotipe Salmonella lainnya dapat menghasilkan hasil positif palsu. Di Vietnam, di daerah dengan angka endemisitas tinggi, tes Widal tunggal dapat menyebabkan banyak hasil positif palsu dan negatif palsu. Variabilitas operator juga memberikan kontribusi untuk hasil yang tidak dapat diandalkan (Olsen, 2004).

Hasil positif pemeriksaan Widal dapat disebabkan oleh karena berbagai macam hal, diantaranya pasien yang diperiksa memiliki indikasi infeksi demam tifoid akut atau pernah terinfeksi demam tifoid sebelumnya, imunisasi sebelumnya dengan antigen Salmonella, reaksi silang dengan Salmonella nontifoid, variabilitas dan standar antigen komersial yang kurang baik, infeksi malaria atau Enterobacteriaceae, dan penyakit lain seperti demam dengue (Olopoenia, 2000). Hasil negatif pemeriksaan Widal dapat disebabkan oleh tidak adanya infeksi oleh bakteri Salmonella typhi, karier, antigen bakteri yang tidak adekuat pada sel host untuk menginduksi terbentuknya antibodi, teknik yang sulit atau kesalahan pada saat pelaksanaan pemeriksaan, dan sudah mendapatkan terapi antibiotik sebelumnya (Olopoenia, 2000).

Tubex merupakan pemeriksaan yang dapat digunakan dalam diagnosis infeksi demam tifoid karena memungkinkan antibodi IgM dapat terdeteksi dengan mudah dan cepat dari serum pasien (Lim, 2003). Tubex adalah tes aglutinasi kompetitif semi-kuantitatif yang dirancang untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap antigen kuman Salmonella typhi 09. Sebanyak 45 µl lipopolisakarida Salmonella typhi yang dilapisi oleh partikel magnetik dicampur dengan 45 µl serum pasien, kemudian 90 µl larutan yang

mengandung antibodi anti-09 monoklonal, sebagai antibodi kompetitif, ditambahkan. Campuran tersebut ditempatkan pada magnet. Intensitas warna yang dihasilkan digunakan untuk menetapkan nilai menurut skala warna yang telah disediakan (Dong, 2007).

Tubex tampaknya menjadi tes yang ideal untuk membantu dalam diagnosis demam tifoid. Tes ini cepat, sederhana, dan mudah digunakan. Tubex dapat digunakan di negara-negara berkembang di mana penyakit ini sangat lazim. Sejak beberapa tes dapat dilakukan secara bersamaan, Tubex dapat berguna untuk skrining massal (Lim, 1998; Olsen, 2004).

Keterbatasan pada uji Tubex, yang menggunakan reaksi kolorimetrik, berpotensi untuk mengalami kesulitan dalam menginterpretasi hasil pada serum yang lisis. Hasil positif palsu pada pemeriksaan Tubex juga dapat disebabkan akibat infeksi bakteri Salmonella non-tifoid; seperti infeksi Salmonella enterica serotipe Enteridis, spesies bakteri lain, dan pada kondisi lain seperti malaria, gangguan imunologis, penyakit hati kronik serta hasil dari pengobatan antibiotik yang tidak tepat (Dong, 2007; Olsen, 2004).

Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak menggunakan gold standard yaitu kultur darah. Hal ini dikarenakan fasilitas kultur bakteri yang mahal. Pemeriksaan kultur darah juga membutuhkan waktu yang lama dan sering tidak tersedia. Selain itu, mudahnya mendapatkan antibiotik tanpa resep dokter di masyarakat membuat sangat sulit untuk mengisolasi organisme dari kultur darah (Hayat dkk, 2011).

# Simpulan

Simpulan dari penelitian ini adalah proporsi pemeriksaan IgM anti Salmonella typhi 09 positif menggunakan Tubex dengan Pemeriksaan Widal positif pada pasien klinis demam tifoid akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung adalah 48,9%.

### **Daftar Pustaka**

Crump JA. 2004. The global burden of typhoid fever. Buletin WHO Vol. 82 No. 5. Dong B. 2007. Optimizing typhoid fever case definitions by combining serological test in a large population study in Hechi City, China. Epidemiol Infect 135(6): 1014-20.

- Hatta, Mochammad, Ratnawati. 2008. Enteric fever in endemic areas of Indonesia: an increasing problem of resistance. J Infect Developing Countries 2008; 2(4): 279-282.
- Hayat Dr, Atif, Sitwat. 2011. Evaluation of typhidot (IgM) in early and rapid diagnosis of typhoid fever. Professional Med J Apr-Jun 2011; 18(2): 259-264.
- Hosoglu S, Bosnak V, Akalin S, Geyik MF, Ayaz C. 2008. Evaluation of false negativity of the Widal test among culture proven typhoid fever cases. J Infect Dev Ctries 2(6): 475-8.
- Intan MF. 2010. Uji diagnostik pemeriksaan tubex TF dan widal terhadap baku emas kultur salmonella typhi pada penderita tersangka demam tifoid. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha.
- Kawano RL, Lim PL. 2008. Confidence in typhoid fever diagnosis. Sweden: IDL Biotech AB. KMK. 2006. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid. No. 364/MENKES/SK/V/2006.
- Lim Pak-Leong. 1998. One-step 2-minute test to detect typhoid-spesific antibodies based on particle separation in tubes. Journal of Clinical Microbiology, Aug, 1998, p. 2271-2278 Vol. 36, No. 8.
- Marleni M. 2012. Ketepatan uji tubex TF dibandingkan Nested-PCR dalam mendiagnosis demam tifoid pada anak pada demam hari ke-4. Palembang: Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
- Olopoenia LA. 2000. Widal agglutination test-100 years later: still plagues by controversy. Postgrad Med J; 76(892): 80-84.
- Olsen, Sonja J. 2004. Evaluation of rapid diagnostic test for typhoid fever. Journal of Clinical Microbiology, May 2004, p. 1885-1889, Vol. 42, No. 5.
- Rachman AF. 2011. Uji diagnostik tes serologi widal dibandingkan dengan kultur darah sebagai baku emas untuk diagnosis demam tifoid pada anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Rahman M, Siddique AK, Tam F, Sharmin S. 2007. Rapid detection of early typhoid fever in endemic community children by the TUBEX® 09-antibody test. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 58:275-281.
- Rahayu E. 2013. Sensitivitas uji widal dan tubex untuk diagnosis demam tifoid berdasarkan kultur darah. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Siba V. 2012. Evaluation of serological diagnostic tests for typhoid fever in Papua New Guinea using a composite reference standard. Journal ASM Org Vol. 19 No. 11 p. 1833-1837.
- Soepardi J. 2010. Indonesia Health Profile. Jakarta: Ministry of Health RI.
- Sudoyo AW. 2010. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Surya H, Setiawan B, Shatri H, Sudoyo A, dan Loho T. 2007. Tubex TF test compared to widal test in diagnostics of typhoid fever. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Wafaa MK, Bakr. 2010. Tubex test versus widal test in the diagnosis of typhoid fever in Kafr El-Shekh, Egypt. J Egypt Public Health Assoc Vol. 85 No. 5&6.
- Wain J, Hosoglu S. 2008. The laboratory diagnosis of enteric fever. J Infect Dev Ctries 2(6):421-425.
- Wain J, Diept TS, Bay OV, Wals AL, Vinh H, Duong NM. 2008. Specimens and culture media for the laboratory diagnosis of typhoid fever. J Infect Dev Ctries 2(6):469-474.
- World Health Organization (WHO). 2003. Typhoid Fever. http://www.who.int/topics/typhoid\_fever/en/. (Tanggal akses: 20 September 2013).