

UJI PEMERIKSAAN TUBEX PADA *SALMONELLA TYPHI* ANAK

KARYA TULIS ILMIAH (*LITERATUR REVIEW*)



**PROGRAM STUDI D-III ANALIS KESEHATAN
INSTITUT TEKNOLOGI KESEHATAN DAN SAINS WIYATA HUSADA
SAMARINDA
2021**

UJI PEMERIKSAAN TUBEX PADA *SALMONELLA TYPHI* ANAK

KARYA TULIS ILMIAH (*LITERATUR REVIEW*)

Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
Dipoma Analis Kesehatan (A.Md. Kes)



**PROGRAM STUDI D-III ANALIS KESEHATAN
INSTITUT TEKNOLOGI KESEHATAN DAN SAINS WIYATA HUSADA
SAMARINDA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

UJI PEMERIKSAAN TUBEX PADA *SALMONELLA TYPHI* ANAK

KARYA TULIS ILMIAH (*LITERATURE REVIEW*)

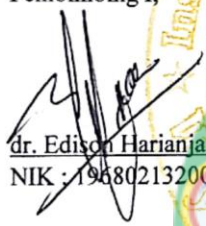
Oleh :

MUCHAMMAD IBNU RIFALDY


NIM : 18.217.036.03

Karya Tulis Ilmiah Telah Disetujui
Pada Tanggal 12 November 2021


Pembimbing I,


dr. Edison Harianja, Sp.PK
NIK : 196802132000031006


Penguji I,


dr. Didi Irwadi, Sp.PK.,M.Kes
NIK : 196612041997031001

Pembimbing II,



Zaenal Adi Susanto, S.ST.,M.Biomed
NIK : 11410149011028

Penguji II,


Neti Eka Jayanti, SKM.,M.Si
NIK : 1141048617098

Mengetahui,

Ketua program studi D-III Analis Kesehatan


Siti Raudah S/Si, M.Si
NIK : 1141048510012

LEMBARAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Muchammad Ibnu Rifaldy

NIM : 1821703603

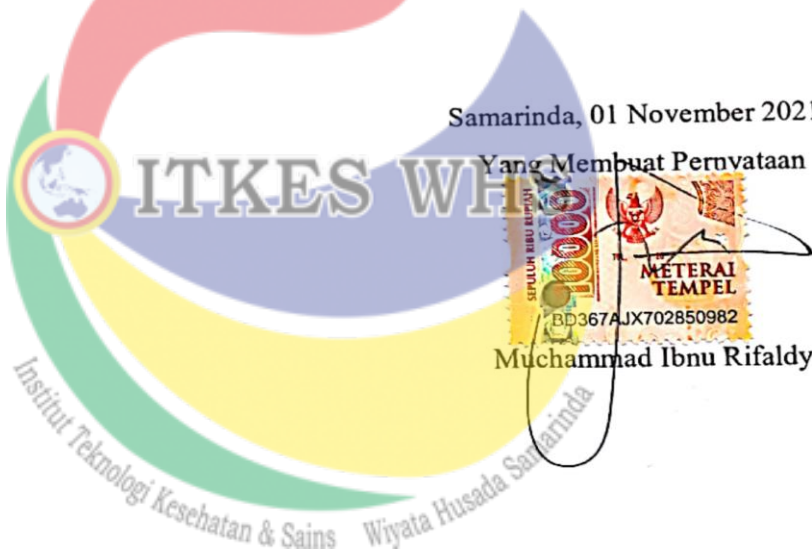
Program Studi : D-III Analis Kesehatan

Judul Karya Tulis Ilmiah : Uji Pemeriksaan Tubex Pada *Salmonella Typhi*
Anak

Menyatakan bahawa Karya Tulis Ilmiah ini adalah hasil karya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar

Samarinda, 01 November 2021

Yang Membuat Pernyataan



Muchammad Ibnu Rifaldy

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, berkat Rahmat dan bimbingannya saya dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (Literature review) dengan judul “Uji Pemeriksaan Tubex Pada *Salmonella typhi*. Anak”. Karya Tulis Ilmiah (Literature review) ini merupakan salah satu syarat untuk lulus Karya Tulis Ilmiah berupa Literature review pada Program Studi D-III Analis Kesehatan ITKES Wiyata Husada Samarinda.

Bersamaan ini perkenankanlah saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya dengan hati yang tulus kepada :

1. Bapak H. Mujito Hadi, S.pd., MM selaku Ketua Yayasan Wiyata Husada Samarinda
2. Bapak Assoc. Prof. Dr. Eka Anantha Sidharta, CA, CfrA, selaku Rektor ITKES Wiyata Husada Samarinda.
3. Ibu Siti Raudah S.Si., M.Si selaku Ketua program studi D-III Analis Kesehatan ITKES Wiyata Husada Samarinda. Terimakasih atas masukan dan semua ilmu yang telah diberikan dan jaga dedikasinya terhadap Analis Kesehatan.
4. dr. Edison Harianja Sp.PK dan Bapak Zaenal Adi Susanto S.ST.,M.Biomed Selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah.
5. dr. Didi Irwadi, Sp.Pk., M.Kes dan Ibu Neti Eka Jayanti, SKM.,M.Si selaku dosen penguji atas saran, bimbingan dan kesediaan menguji dalam Karya Tulis Ilmiah ini.
6. Bapak Badriansyah dan Ibu Ermawaty selaku kedua Orang Tua saya yang telah mendoakan dan memberikan semangat kepada penulis.
7. Pihak – pihak yang telah membantu dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah. Dan semua pihak yang telah membantu penyelesaian Karya Tulis Ilmiah (Literature review) ini. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memudahkan setiap langkah-langkah kita menuju kebaikan dan selalu menganugerahkan kasih sayang-Nya untuk kita semua. Amin.

Samarinda, 01 November 2021

Peneliti

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Muchammad Ibnu Rifaldy

NIM : 1821703603

Program Studi : D-III Analis Kesehatan

Dengan ini menyetujui dan memberikan hal kepada ITKES Wiyata Husada Samarinda atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Literature Review: Uji Pemeriksaan Tubex Pada Salmonella Typhi Anak”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak ini, ITKES Wiyata Husada berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan pemilih hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Samarinda, 15 September 2021

Yang menyatakan

Muchammad Ibnu Rifaldy

ABSTRAK

LITERATURE REVIEW: UJI PEMERIKSAAN TUBEX PADA SALMONELLA TYPHI ANAK

Muchammad Ibnu Rifaldy¹, Edison Harianja², Zaenal Adi Susanto²

Latar Belakang : Demam tifoid merupakan penyakit sistemik akut yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella typhi*. Demam tifoid biasanya terjadi pada kelompok usia 5–14 tahun. Dalam pemeriksaan demam tifoid dapat menggunakan pemeriksaan darah rutin, PCR, widal, ELISA, dipstick, dan Tubex. Uji tubex Pemeriksaan yang mendeteksi serum antibodi immunoglobulin M (Ig M) terhadap antigen O9 (LPS) yang sangat spesifik terhadap bakteri *Salmonella typhi*. **Tujuan :** penelitian ini bertujuan Untuk mengetahui hasil dari pemeriksaan tubex pada penderita demam tifoid anak. **Metode:** Tahun yang digunakan dalam penyaringan referensi yaitu terbitan minimal tahun 2010. Penelusuran dimulai sejak tanggal 17 januari 2021 hingga 06 mei 2021 melalui penelusuran elektronik based antara lain Google search, Google Search, dan Mendeley. **Hasil dan Pembahasan:** Hasil yang didapatkan uji pemeriksaan Tubex pada *Salmonella typhi* terhadap Sensitivitas, spesitifitas, dan nilai akurasi didapatkan hasil secara berturutan sebesar 75,91%, 83,22%, 83,78%. **Kesimpulan:** Demam tifoid dibutuhkan diagnosis yang cepat, maka dilakukan uji pemeriksaan Tubex pada *Salmonella typhi*, didapatkan nilai Rata-rata pada Sensitivitas (75,91%), spesitifitas (83,22%), dan nilai akurasi (83,78).

Kata Kunci : Demam tifoid, *Salmonella Typhi*, Tubex.

¹Mahasiswa Program Studi D-III Analis Kesehatan ITKes WHS

²Dosen Program Studi D-III Analis Kesehatan ITKes WHS



**Literature Review: Tubex Examination Test on Salmonella Typhoid Fever
in Children**

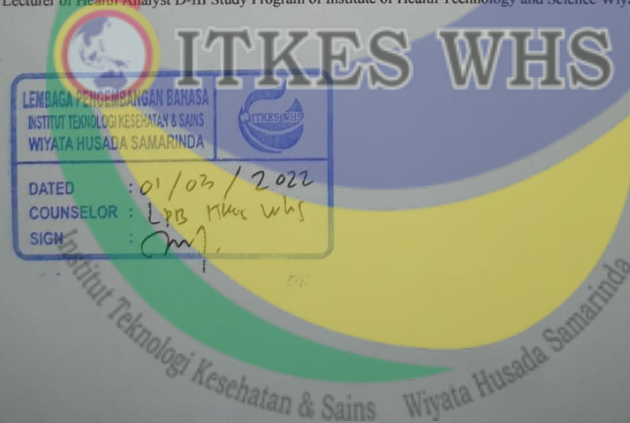
Muchammad Ibnu Rifaldy¹, Edison Harianja², Zaenal Adi Susanto³
Institute of Health Technology and Science Wiyata Husada Samarinda
Kadrie Oening Street No. 77, Samarinda, East Kalimantan

Abstract

Background: Typhoid fever is an acute systemic disease caused by infection with *Salmonella typhi*. Typhoid fever usually occurs in the 5–14 year age group. In examining typhoid fever, routine blood tests, PCR, Widal, ELISA, dipstick, and Tubex. Tubex test An examination that detects serum immunoglobulin M (Ig M) antibodies against O9 antigen (LPS), which is highly specific for *Salmonella typhi* bacteria. **Purpose:** This study aimed to determine the results of tubex examination in children with typhoid fever. **Method:** The year used in the reference screening was the minimum issue of 2010. The search started from 17 January 2021 to 06 May 2021 through electronic-based searches, including Google search, Google Search, and Mendeley. **Result and Discussion:** The results of the Tubex examination on *Salmonella typhi* on sensitivity, specificity, and accuracy values obtained were 75.91%, 83.22%, 83.78%, respectively. **Conclusion:** Typhoid fever requires a quick diagnosis, so a Tubex test was performed on *Salmonella typhi*, the average value for sensitivity (75.91%), specificity (83.22%), and accuracy value (83.78) obtained.

Keywords: Typhoid fever, *Salmonella Typhi*, Tubex.

¹Student of Health Analyst D-III Study Program of Institute of Health Technology and Science Wiyata Husada Samarinda
²Lecturer of Health Analyst D-III Study Program of Institute of Health Technology and Science Wiyata Husada Samarinda
³Lecturer of Health Analyst D-III Study Program of Institute of Health Technology and Science Wiyata Husada Samarinda



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
LEMBAR PERNYATAAN PUBLIKASI	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR SKEMA	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	3
C. TUJUAN	3
1. Tujuan Umum.....	3
2. Tujuan Khusus.....	3
D. Manfaat	3
1. Manfaat Teoritis	3
2. Manfaat Praktis.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Pengertian Demam Tifoid	4
1. Demam Tifoid	4
2. Salmonella Typhi	4
3. Etiologi	5
4. Pathogenesis	6
5. Gejala Klinis	6
6. Pemeriksaan Laboratorium	7
a. Pemeriksaan darah rutin	7
b. Pemeriksaan Secara molekuler	8
c. Uji serologi.....	8
d. Pemeriksaan kultur bakteri <i>salmonella typhi</i>	12

B. Kerangka Teori	13
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	14
A. Strategi Pencarian Literatur Review	14
B. Kriteria Inklusi Dan Eklusi	15
C. Tahapan Literatur Review	16
D. Peta Literatur Review	17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	18
A. Hasil	18
B. Pembahasan.....	22
C. Keterbatasan	24
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	26
A. Kesimpulan.....	26
B. Saran	26
DAFTAR PUSTAKA	27
LAMPIRAN	30
RIWAYAT HIDUP.....	52



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Data Base Pencarian Literature.....	14
Tabel 3.2 Kriteria Inklusi dan Eklusi.....	15
Tabel 4.1 Karakteristik Umum Dalam Penyelesaian Studi.....	18
Tabel 4.2 Hasil Artikel Penelitian Pemeriksaan Tubex	19



DAFTAR SKEMA

Skema 2.1 Kerangka Teori.....	13
Skema 3.1 Tahanan Literature Review	16
Skema 3.2 Peta Literature	17



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Salmonella sp pertama ditemukan pada penderita demam tifoid pada tahun 1880 oleh ebert dan dibenarkan oleh robet Koch dalam budidaya bakteri pada tahun 1881. *Salmonella* sp adalah bakteri bentuk batang pada pengecatan gram berwarna merah muda (gram negative), habitat *Salmonella* sp adalah di dalam saluran pencernaan (usus halus) manusia dan hewan, Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan 54,4° C selama satu jam dan suhu 60° C selama 15 – 20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan khlorinisasi. Terjadinya penularan *Salmonella typhi* pada manusia yaitu secara jalur fekal-oral dan Sebagian besar akibat kontaminasi makanan atau minuman yang tercemar (Kasim, 2020).

Demam tifoid merupakan penyakit sistemik akut yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Salmonella typhi* yang masih dijumpai secara luas di berbagai Negara berkembang terutama di daerah tropis dan subtropis. Demam tifoid ditandai dengan gejala demam satu minggu atau lebih disertai gangguan pada saluran pencernaan dengan atau tanpa gangguan kesadaran. Demam tifoid termasuk penyakit infeksi yang sering dijumpai dinegara kita sehingga penegakan diagnosis yang cepat sangat dibutuhkan. Faktor risiko demam tifoid yang juga mungkin berperan antara lain sanitasi lingkungan yang buruk, kualitas sumber air bersih buruk, tidak mencuci tangan sebelum makan, mengkonsumsi makanan dalam kondisi mentah dan air yang tidak direbus terlebih dahulu (Pramitasari, 2013).

Demam tifoid dapat berakibat fatal jika tidak dirawat. Penyakit ini dapat berlangsung selama tiga minggu sampai sebulan. Penyebab yang paling umum kematian akibat demam tifoid adalah perforasi usus atau pendarahan usus yang selanjutnya menimbulkan peritonitis, penularan penyakit ini dapat melalui air dan makanan yang terinfeksi *salmonella typhi*. Bakteri *salmonella typhi* dapat bertahan lama dalam makanan. penularan tersebut dapat dipastikan kebersihan makanan dan kebersihan personal sangat berperan dalam masuknya bakteri ke dalam makanan (Yoga Pratama & Lestari, 2015).

Demam merupakan keluhan dan gejala klinis terpenting yang timbul pada semua penderita demam tifoid. demam berlangsung 3 minggu. Bersifat febris remiten dan suhu tidak berapa tinggi. minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore

dan malam hari. minggu kedua, penderita terus berada dalam keadaan demam. minggu ketiga suhu tubuh berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga (Sudoyo, 2010).

Penyakit ini masih banyak dijumpai di berbagai negara berkembang terutama yang terletak di daerah tropis dan subtropis. Di dunia diperkirakan demam tifoid menyerang 17 juta manusia dan menyebabkan 600 ribu kematian per tahun. Prevalensi demam tifoid di Indonesia adalah 350-810/100.000 penduduk dengan jumlah kematian lebih dari 20.000/tahun. Penyakit ini tidak terbatas pada umur tertentu, namun cukup tinggi pada anak umur di atas 5 tahun. Diagnosis demam tifoid ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan laboratorium (Marleni, 2012).

Demam tifoid biasanya terjadi pada kelompok usia 5–14 tahun merupakan usia anak yang kurang memperhatikan kebersihan diri dan kebiasaan jajan yang sembarangan sehingga dapat menyebabkan tertular penyakit demam tifoid. pada anak usia 0–1 tahun prevalensinya lebih rendah dibandingkan dengan kelompok usia lainnya dikarenakan kelompok usia ini cenderung mengkonsumsi makanan yang berasal dari rumah yang memiliki tingkat kebersihannya yang cukup baik dibandingkan dengan yang dijual di warung pinggir jalan yang memiliki kualitas yang kurang baik (Nurvina, 2013).

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 bakteri, pemeriksaan serologis, dan pemeriksaan bakteri secara molekuler (Rachman, 2011).

Uji tubex merupakan uji aglutinasi kompetitif semi kuantitatif kolometrik. Pemeriksaan tersebut mendeteksi serum antibodi immunoglobulin M (Ig M) terhadap antigen O9 (LPS) yang sangat spesifik terhadap bakteri *Salmonella typhi*. Metode tes tubex ini adalah mendeteksi antibodi melalui kemampuannya untuk memblok ikatan antara reagent monoclonal anti-O9 S.typhi (antibody-coated indicator particle) dengan reagent antigen O9 *Salmonella typhi*. (antigen-coated magnetic particle) sehingga terjadi pengendapan dan pada akhirnya terjadi perubahan warna (Setiana & Kautsar, 2015).

Berdasarkan uraian dalam latar belakang ini perlu dilakukan penelitian literature review pada kasus demam tifoid karena di Indonesia masih memiliki angka yang besar, pada pemeriksaan widal masih mempunyai berbagai kelemahan baik sensitivitas maupun spesifitasnya, dibutuhkan pemeriksaan laboratorium yang

memiliki diagnosis yang cepat dan akurat dengan menggunakan uji Tubex dalam pemeriksaan demam tifoid. Pemeriksaan ini menggunakan metode aglutinasi kompetitif semi kuantitatif dengan partikel berwarna sebagai tolak ukur penegakan diagnosis.

B. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka merumuskan masalah sebagai berikut : bagaimanakah hasil dari uji pemeriksaan tubex pada bakteri *salmonella typhi* Anak

C. Tujuan penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan ini Untuk mengetahui hasil dari pemeriksaan tubex pada penderita demam tifoid anak

2. Tujuan Khusus

- a) Untuk mengetahui sensitivitas dan spesifitas dari pemeriksaan Tubex
- b) Untuk menganalisis nilai akurasi pada pemeriksaan Tubex pada penderita demam tifoid

D. Manfaat

1. Manfaat teoritis

- a) Untuk mengedukasi hasil ilmu pengetahuan khususnya demam tifoid
- b) penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan tentang pemeriksaan serologis penunjang diagnosis demam tifoid.

2. Manfaat praktis

- a) Dalam penelitian dapat menambahkan wawasan serta ilmu pengetahuan lebih jauh dalam pemeriksaan tubex untuk memberikan informasi kepada masyarakat umum, khususnya para klinisi tentang adanya sarana pemeriksaan serologi penunjang diagnosis demam tifoid yang hasilnya cepat diperoleh, memberikan informasi mengenai keunggulan dan keterbatasan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pengertian Demam Tifoid

1. Demam Tifoid

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi yang dijumpai di seluruh dunia, secara luas di daerah tropis dan subtropis terutama di daerah dengan kualitas sumber air yang tidak memadai dengan standar higienis dan sanitasi yang rendah yang mana di Indonesia dijumpai dalam keadaan endemik (Putra dkk., 2012).

Demam tifoid erat kaitannya dengan hygiene pribadi dan keadaan lingkungan, seperti lingkungan yang kumuh, sanitasi yang tidak baik, kurangnya kebersihan makanan, dan kebersihan tempat-tempat umum. (Dwi dkk., 2018)

Penyakit sistemik yang bersifat sssakut atau dapat disebut demam tifoid, mempunyai gejala dengan spektrum klinis yang bervariasi dari ringan berupa demam, lemas serta batuk yang ringan sampai dengan gejala berat seperti gangguan gastrointestinal sampai dengan gejala komplikasi (Sucipta, 2015).

Istilah tifoid ini berasal dari bahasa Yunani yaitu typhos yang berarti kabut, karena umumnya penderita sering disertai gangguan kesadaran dari yang ringan hingga sampai yang berat (Idrus, 2020).

2. *Salmonella typhi*.

Demam tifoid disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. atau *Salmonella paratyphi* dari Genus *Salmonella*. Bakteri ini berbentuk batang, gram negatif, tidak membentuk spora, motil, berkapsul dan mempunyai flagela (bergerak dengan rambut getar). *Salmonella typhi*. mampu bertahan hidup selama beberapa bulan sampai setahun jika melekat dalam, tinja, mentega, susu, keju dan air beku (Cita, 2011). Bakteri ini dapat mati dengan pemanasan (suhu 60⁰C) selama 15 – 20 menit, pasteurisasi, pendidihan dan khlorinisasi (Rahayu dkk., 2013).

Salmonella typhi. merupakan bakteri patogen yang khusus menyerang manusia dan dalam perkembangannya demam tifoid telah menyebabkan banyak kematian di seluruh dunia, terutama pada negara berkembang seperti Indonesia (Suwandi dkk., 2017).

3. Etiologi

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Bakteri *Salmonella typhi* berbentuk batang, Gram negatif, tidak berspora, motil, berflagel, berkapsul, tumbuh dengan baik pada suhu optimal 37°C, bersifat fakultatif anaerob dan hidup subur pada media yang mengandung empedu. kuman *Salmonella typhi* memiliki sifat-sifat gerak positif, reaksi fermentasi terhadap manitol dan sorbitol positif, sedangkan hasil negatif pada reaksi indol, fenilalanin deaminase, urease dan DNase

Bakteri ini mempunyai beberapa komponen antigen, yaitu :

1. Antigen dinding sel (O) yang merupakan lipopolisakarida dan bersifat spesifik grup.
2. Antigen flagella (H) yang merupakan komponen protein berada dalam flagella dan bersifat spesifik spesies.
3. Antigen virulen (Vi) merupakan polisakarida dan berada di kapsul yang melindungi seluruh permukaan sel. Antigen Vi dapat menghambat proses aglutinasi antigen O oleh anti O serum dan melindungi antigen O dari proses fagositosis. Antigen Vi berhubungan dengan daya invasif bakteri dan efektivitas vaksin. *Salmonella typhi* menghasilkan endotoksin yang merupakan bagian terluar dari dinding sel, terdiri dari antigen O yang sudah dilepaskan, lipopolisakarida dan lipid A. Ketiga antigen di atas di dalam tubuh akan membentuk antibodi aglutinin.
4. Outer Membrane Protein (OMP). Merupakan bagian dari dinding sel terluar yang terletak di luar membran sitoplasma dan lapisan peptidoglikan yang membatasi sel dengan lingkungan sekitarnya. OMP berfungsi sebagai barier fisik yang mengendalikan masuknya cairan ke dalam membran sitoplasma. Selain itu OMP juga berfungsi sebagai reseptor untuk bakteriofag dan bakteriosin yang sebagian besar terdiri dari protein purin, berperan pada patogenesis demam tifoid dan merupakan antigen yang penting dalam mekanisme respon imun pejamu. Sedangkan protein non purin hingga kini fungsinya belum diketahui secara pasti (Putra dkk., 2012).

4. Patogenesis

Patogenesis demam tifoid merupakan proses yang kompleks yang melalui beberapa tahapan. *Salmonella typhi* masuk ke dalam tubuh melalui makanan yang terkontaminasi, Pada saat melewati lambung dengan suasana asam banyak bakteri yang mati. Bakteri yang masih hidup akan mencapai usus halus, melekat pada sel

mukosa kemudian menginvasi dan menembus dinding usus tepatnya di ileum dan yeyunum. Sel M, sel epitel yang melapisi Peyer's patch merupakan tempat bertahan hidup dan multiplikasi *Salmonella typhi*. (Sri Rezeki S. Hadinegoro, 2016).

Bakteremia primer terjadi pada tahap ini dan biasanya tidak didapatkan gejala dan kultur darah biasanya masih memberikan hasil yang negatif. Periode inkubasi ini terjadi selama 7-14 hari. Bakteri dalam pembuluh darah ini akan menyebar ke seluruh tubuh dan berkolonisasi dalam organ-organ sistem retikuloendotelial, yakni di hati, limpa, dan sumsum tulang. Kuman juga dapat melakukan replikasi dalam makrofag. Setelah periode replikasi, kuman akan disebarkan kembali ke dalam system peredaran darah dan menyebabkan bakteremia sekunder sekaligus menandai berakhirnya periode inkubasi. Bakteremia sekunder menimbulkan gejala klinis seperti demam, sakit kepala dan nyeri abdomen (Nelwan, 2012).

Bakteremia dapat menetap selama beberapa minggu bila tidak diobati dengan antibiotik. Pada tahapan ini, bakteri tersebar luas di hati, limpa, sumsum tulang, kandung empedu dan Peyer's patches di mukosa ileum terminal. Ulserasi pada Peyer's patches dapat terjadi melalui proses inflamasi yang mengakibatkan nekrosis dan iskemia. Komplikasi perdarahan dan perforasi usus dapat menyusul ulserasi. Kekambuhan dapat terjadi bila kuman masih menetap dalam organ-organ sistem retikuloendotelial dan berkesempatan untuk berproliferasi kembali (Nelwan, 2012).

5. Gejala klinis

Gejala klinis demam tifoid pada anak biasanya lebih ringan jika dibandingkan dengan penderita dewasa. Masa tunas rata-rata 10-20 hari, yang tersingkat 4 hari jika infeksi terjadi melalui makanan, sedangkan yang terlama sampai 30 hari jika infeksi melalui minuman. Selama masa inkubasi mungkin ditemukan gejala prodormal, yaitu tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat (Legi & Halik, 2019). Kemudian menyusul gejala klinis yang bisa ditemukan, yaitu :

1. Demam Pada kasus-kasus yang khas, demam berlangsung 3 minggu. Bersifat febris remiten dan suhu tidak seberapa tinggi. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat setiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua, penderita terus berada dalam keadaan demam. Dalam minggu ketiga suhu

- badan berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga.
2. Gangguan pada saluran pencernaan Pada mulut terdapat nafas berbau tak sedap. Bibir kering dan pecah-pecah, lidah ditutupi selaput lendir kotor, ujung dan tepinya kemerahan, jarang disertai tremor. Pada abdomen mungkin ditemukan keadaan perut kembung, hati dan limpa membesar disertai nyeri pada perabaan. Biasanya didapati obstipasi, akan tetapi mungkin pula normal bahkan dapat terjadi diare.
 3. Gangguan kesadaran Biasanya kesadaran penderita menurun walaupun tidak berapa dalam, yaitu apatis sampai somnolen. Jarang terjadi sopor, koma atau gelisah. Di samping gejala-gejala yang biasa ditemukan tersebut, mungkin pula ditemukan gejala lain. Pada punggung dan anggota gerak dapat ditemukan roseola, yaitu bintikbintik kemerahan karena emboli basil dalam kapiler kulit. Biasanya ditemukan dalam minggu pertama demam. Kadang-kadang ditemukan bradikardi pada anak besar dan mungkin pula ditemukan epistaksis.
 4. Relaps
Relaps (kambuh) ialah berulangnya gejala penyakit demam tifoid, akan tetap berlangsung ringan dan lebih singkat. Terjadinya pada seminggu kedua setelah suhu badan normal kembali, terjadinya sukar diterangkan. Menurut teori relaps terjadi karena terdapatnya basil dalam organ-organ yang tidak dapat dimusnahkan baik oleh obat maupun oleh zat kimia (*Lestari titik, 2016*).

6. Pemeriksaan laboratorium

Terdapat sejumlah pemeriksaan laboratorium untuk menunjang diagnosis demam tifoid. Pemeriksaan laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis demam tifoid dibagi dalam empat kelompok, yaitu:

a. Pemeriksaan darah rutin

Pemeriksaan hematologi pada demam tifoid tidak spesifik. Dapat ditemukan adanya anemia normokromik normositer dalam beberapa minggu setelah sakit. Anemia dapat terjadi antara lain oleh karena pengaruh berbagai sitokin dan mediator sehingga terjadi depresi sumsum tulang, penghentian tahap pematangan eritrosit maupun kerusakan langsung pada eritrosit. Disamping itu anemia bisa disebabkan perdarahan usus.. Hitung leukosit umumnya rendah, berhubungan dengan demam dan toksisitas penyakit,

memiliki variasi yang lebar, leukopenia, jarang dibawah 2500/ mm³, umumnya terjadi dalam waktu 1 hingga 2 minggu setelah sakit. Leukositosis dapat mencapai 20.000-25.000/mm³, yang menandakan adanya suatu abses pyogenik. Trombositopenia dapat merupakan suatu tanda penyakit yang berat serta terjadinya suatu gangguan koagulasi intravaskuler (Sucipta, 2015).

b. Pemeriksaan secara molekuler

Metode lain untuk identifikasi bakteri *salmonella typhi*. yang akurat adalah mendeteksi DNA (asam nukleat) gen flagelin bakteri *salmonella typhi*. dalam darah dengan teknik hibridisasi asam nukleat atau amplifikasi DNA dengan cara polymerase chain reaction (PCR) melalui identifikasi antigen vi yang spesifik untuk *salmonella typhi*.. Spesifisitas PCR sebesar 100% dengan sensitivitas yang 10 kali lebih baik daripada penelitian sebelumnya dimana mampu mendeteksi 1-5 bakteri/ml darah. Kendala yang sering dihadapi pada penggunaan metode PCR ini meliputi risiko kontaminasi yang menyebabkan hasil positif palsu yang terjadi bila prosedur teknis tidak dilakukan secara cermat, adanya bahan-bahan dalam spesimen yang bisa menghambat proses PCR (hemoglobin dan heparin dalam spesimen darah serta bilirubin dan garam empedu dalam spesimen feses), biaya yang cukup tinggi dan teknis yang relatif rumit. Usaha untuk melacak DNA dari spesimen klinis masih belum memberikan hasil yang memuaskan sehingga saat ini penggunaannya masih terbatas dalam laboratorium penelitian (Idrus, 2020).

c. Uji serologi

Pengukuran kadar antibodi terhadap kuman penyebab infeksi dalam serum atau darah manusia dapat dipakai untuk menunjang diagnosis infeksi oleh mikroorganisme bersangkutan Beberapa jenis uji serologi infeksi Salmonella diuraikan di bawah ini.

Uji serologi digunakan untuk mendeteksi antibody spesifik terhadap komponen antigen Salmonella Typhi maupun mendeteksi antigen itu sendiri. Beberapa uji serologi yang dapat digunakan pada demam tifoid ini meliputi uji widal, tes tubex dan lain-lain (farmaka,2017).

1. Widal

Uji Widal merupakan suatu metode serologi baku dan rutin digunakan

sejak tahun 1896. Prinsip uji Widal adalah memeriksa reaksi antara antibodi aglutinin dalam serum penderita yang telah mengalami pengenceran berbeda-beda terhadap antigen somatik (O) dan flagela (H) yang ditambahkan dalam jumlah yang sama sehingga terjadi aglutinasi. Pengenceran tertinggi yang masih menimbulkan aglutinasi menunjukkan titer antibodi dalam serum. Semakin tinggi titernya, semakin besar kemungkinan infeksi ini. Uji Widal ini dilakukan untuk deteksi antibodi terhadap kuman *Salmonella typhi*. Pada uji ini terjadi suatu reaksi aglutinasi antara antigen kuman *Salmonella typhi* dengan antibodi yang disebut aglutinin. Antigen yang digunakan pada uji Widal adalah suspensi *Salmonella* yang sudah dimatikan dan diolah di laboratorium. Maksud uji Widal adalah menentukan adanya aglutinin dalam serum penderita tersangka demam tifoid (Idrus, 2020).

2. Tubex

Tes TUBEX merupakan tes aglutinasi kompetitif semi kuantitatif sederhana yang cepat (lebih kurang 2 menit). Sensitivitasnya mampu ditingkatkan melalui penggunaan partikel berwarna, sedangkan spesifisitasnya ditingkatkan dengan penggunaan antigen O9, antigen ini spesifik dan khas pada *Salmonella* serogrup D. Tes ini mendeteksi adanya antibodi IgM. Respon terhadap antigen O9 berlangsung cepat karena antigen O9 bersifat imunodominan yang mampu merangsang respon imun (Ilham dkk., 2017).

Tubex tampaknya menjadi tes yang ideal untuk membantu dalam diagnosis tifoid. Tes ini cepat, sederhana, dan mudah digunakan. Respon antigen O9 berlangsung cepat karena deteksi anti-O9 dapat dilakukan pada hari ke-4 hingga ke-5 infeksi primer dan hari ke-2 hingga ke-3 infeksi sekunder (Setiana, 2016).

Hasil pemeriksaan ditentukan dengan pembacaan warna pada hasil akhir reaksi lalu kemudian dicocokkan dengan skor yang tertera pada color scale. Skor <2 menunjukkan hasil negative, skor 3 dikategorikan borderline (pengukuran tidak dapat disimpulkan, perlu diulangi beberapa hari kemudian), skor 4-5 menunjukkan infeksi tifoid aktif, dan skor >6 merupakan indikasi kuat adanya infeksi tifoid. (Pratama, 2015).

Uji tubex dilakukan dengan menggunakan 3 komponen meliputi: 1) tabung berbentuk V; 2) Reagen A; dan 3) Reagen B. tabung berbentuk V untuk

meningkatkan sensitivitas, reagen A yang mengandung partikel magnetic yang diselubungi antigen S.typhi O9, reagen B yang mengandung partikel latex berwarna biru yang diselubungi antibody monoclonal spesifik untuk antigen O9.

Langkah-langkah uji tubex yang dilakukan adalah sebagai berikut:

- a. Masukkan 45ul antigen-coated magnetic partikel (Brown reagent) pada reaction container yang disediakan (satu set yang terdiri dari enam tabung berbentuk V)
- b. Kemudian masukkan 45ul serum sampel (serum harus jernih), serta campurkan keduanya dengan menggunakan pipette tip.
- c. Homogenkan, lalu campuran tersebut diinkubasi selama 2 menit
- d. Selanjutnya tambahkan 90ul antibodi-coated indikator partikel (Blue reagent)
- e. Tutup tempat reaksi tersebut dengan menggunakan strip, lalu ubah posisi tabung dari vertikal menjadi horizontal dengan sudut 900 .
- f. Setelah itu goyang-goyangkan tabung ke depan ke belakang selama 2 menit (perlakuan ini bertujuan untuk memperluas bidang reaksi)
- g. Pada akhir reaksi ini tabung berbentuk V ini diletakkan diatas magnet stand lalu diamkan selama 5 menit untuk membiarkan terjadi proses pemisahan (pengendapan)
- h. Baca skor hasil (pembacaan skor hasil dari reaksi ini dilakukan dengan cara mencocokkan warna yang terbentuk pada akhir reaksi dengan skor yang tertera pada color scale.

Konsep pemeriksaan ini adalah jika serum tidak mengandung antibodi terhadap O9, reagen B ini bereaksi dengan reagen A. Ketika diletakkan pada daerah mengandung medan magnet (magnet rak), komponen magnet yang dikandung reagen A akan tertarik pada magnet rak, dengan membawa serta pewarna yang dikandung oleh reagen B sehingga terlihat warna merah pada tabung yang sesungguhnya merupakan gambaran serum yang lisis. Sebaliknya, jika serum mengandung antibodi terhadap O9, antibodi pasien akan berikatan dengan reagen A menyebabkan reagen B tidak tertarik pada magnet rak sehingga memberikan warna biru pada larutan (Kusumaningrat, 2013)

- a. kelebihan dari pemeriksaan TUBEX :
 - Dapat mendeteksi infeksi akut *salmonella typhi*. secara dini

- Sensitivitas tinggi terhadap *salmonella typhi*.
 - Hanya diperlukan sedikit sampel darah
 - Hasil dapat diperoleh dengan cepat (pratama, 2015).
- b. Kekurangan dari pemeriksaan TUBEX :
- Hasil dapat terganggu dengan specimen yang sangat hemolitik atau ikterik
 - Sulit untuk menginterpretasikan hasil dalam batas positif (pratama, 2015).

3. Uji ELISA

Pemeriksaan ini merupakan uji imunologik yang lebih baru, yang dianggap lebih sensitif dan spesifik dibandingkan uji widal untuk mendeteksi demam tifoid/paratifoid. Sebagai tes cepat (Rapid Test) hasilnya dapat segera diketahui. Diagnosis demam tifoid/paratifoid dinyatakan 1 bila IgM positif maka menandakan infeksi akut, 2 jika IgG positif maka menandakan pernah kontak pernah terinfeksi atau reinfeksi di daerah endemik (I. D. A. M. D. Lestari & Hendrayan, 2017).

4. Uji Dipstik igM

Uji IgM dipstik yaitu merupakan uji untuk mendeteksi secara khusus IgM spesifik dengan menggunakan strip yang mengandung antigen lipopolisakarida *Salmonella typhi*. dan anti IgM sebagai kontrol. Uji serologis pada pemeriksaan dipstik dapat mendeteksi antibodi IgM spesifik terhadap antigen LPS *Salmonella typhi*. dilakukan dengan menggunakan membran nitroselulosa yang mengandung antigen *Salmonella typhi*. sebagai pita pendeteksi dan antibodi IgM anti-human immobilized sebagai reagen kontrol. Pemeriksaan ini menggunakan komponen yang sudah distabilkan, tidak memerlukan alat yang spesifik serta dapat digunakan di tempat yang tidak mempunyai fasilitas laboratorium yang lengkap. Antibodi yang spesifik umumnya hanya terlihat pada minggu pertama demam. Sensitivitas 65-77% dan spesifisitas 95-100% (Murzalina, 2019).

5. Uji typhidot

Uji typhidot dimaksudkan untuk mendeteksi IgM dan IgG pada protein membran luar (outer membrane protein) *salmonella typhi*.. Hasil positif

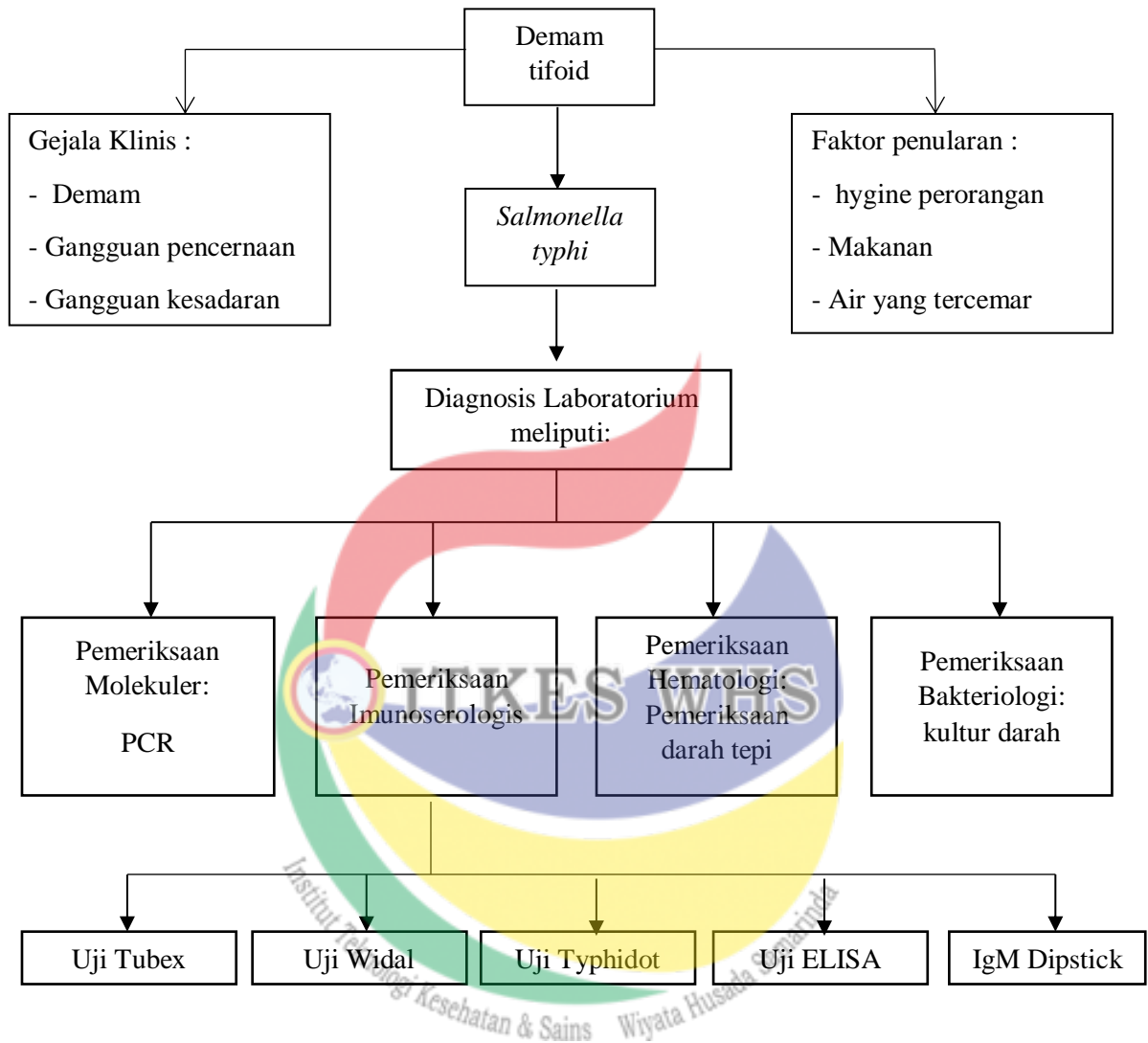
diperoleh 2-3 hari setelah infeksi dan spesifik mengidentifikasi IgM dan IgG terhadap *salmonella typhi*. Sensitifitas 98%, spesifitas 76,6% (Wibisono, 2014).

d. Pemeriksaan Kultur Bakteri *Salmonella typhi*.

Mengembangbiakan bakteri *Salmonella typhi*. dapat dilakukan dengan menggunakan media Mac Conkey (Sheikh, 2011). Media lain yang dapat digunakan adalah EMB (eosin methylene blue), deteksi bakteri *Salmonella typhi*. juga dapat menggunakan medium Bismuth Sulfid Agar. Media yang lebih spesifik seperti Salmonella Shigella Agar (SSA). Media kultur yang direkomendasikan adalah media empedu (Gall) dari sapi karena dapat meningkatkan sensitivitas pemeriksaan karena hanya bakteri *Salmonella typhi*. dan *Salmonella paratyphi* yang dapat tumbuh di media ini. Pada media SSA hasil positif *Salmonella typhi*. ditandai dengan terbentuknya koloni hitam (black jet) karena produksi H₂S (Sucipta, 2015)



B. Kerangka teori



Skema 2. 1 Kerangka Teori

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Strategi Pencarian Literatur Review

1. Protokol dan Registrasi

Rangkuman menyeluruh dalam bentuk literature review mengenai uji pemeriksaan tubex pada *Salmonella typhi* Anak. Protokol evaluasi dan literature review akan menggunakan prisma checklist untuk menentukan penyeleksian studi yang telah ditemukan dan disesuaikan dengan tujuan literature review.

2. Database Pencarian

Literature review yang merupakan rangkuman menyeluruh beberapa studi penelitian yang ditemukan berdasarkan tema tertentu. Pencarian literature dilakukan mulai dari Tahun 2010 – 2020. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu. Sumber data sekunder berupa artikel dan jurnal bereputasi Nasional dan Internasional. Pencarian literature review menggunakan database yaitu : Google Search, Google Scholar, dan literature search dan mendeley.

3. Kata Kunci

Pencarian artikel atau jurnal menggunakan kata kunci (keyword) sehingga memudahkan dalam penentuan artikel atau jurnal yang digunakan. Kata kunci dalam literature review ini adalah : Demam tifoid, *Salomenlla typhi*, tubex. Berikut Table Hasil Temuan Jurnal :

Tabel 3 1 Data Base Pencarian Literature

Data Based	Temuan	Literature Terpilih
Google Search	10	2
Google Scholar	24	7
Mendeley Search	20	8
Pubmed	3	3
Jumlah	57	20

B. Kriteria Inklusi Dan Eklusi

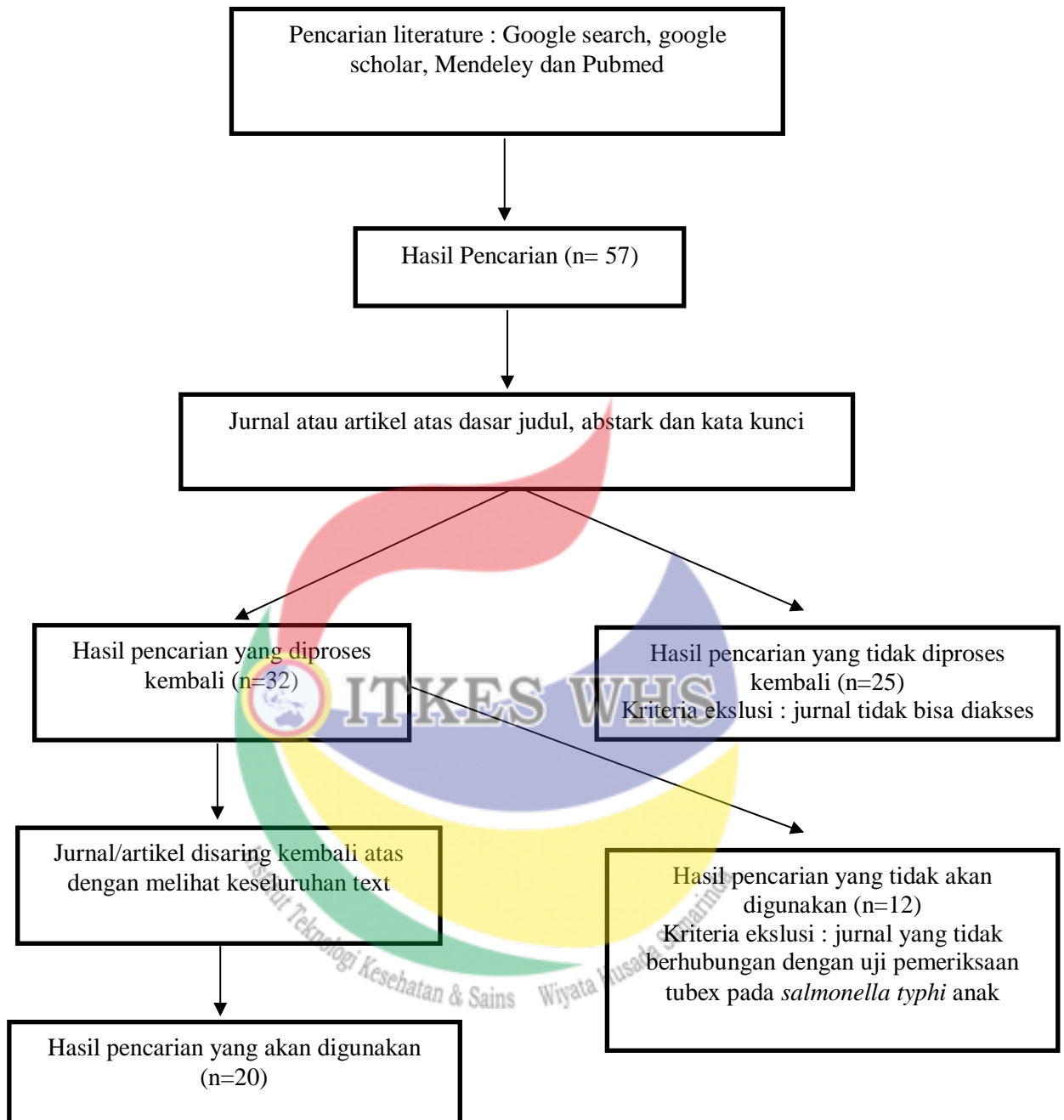
Strategi yang digunakan untuk mencari artikel dan jurnal menggunakan PICOS framework yang terdiri dari :

Tabel format PICOS dalam Literature Review

Tabel 3 2 Kriteria Inklusi dan Eklusi

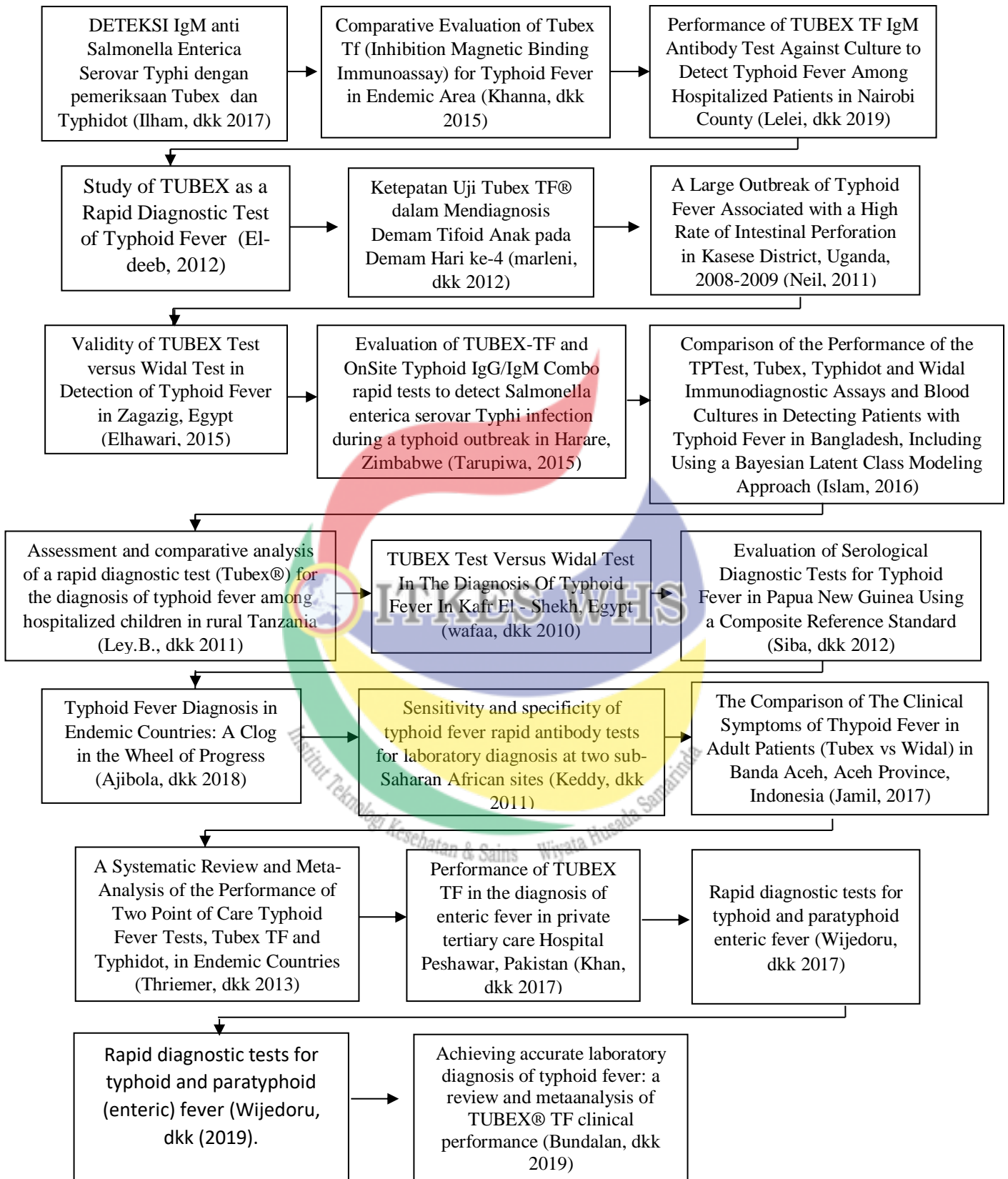
Kriteria	Inklusi	Eklusi
<i>Population</i>	Artikel Internasional dan Nasional yang membahas topik penelitian tentang Uji pemeriksaan tubex pada <i>salmonella typhi</i> pada anak.	Artikel Internasional dan Nasional yang tidak membahas topik penelitian tentang uji pemeriksaan tubex pada <i>salmonella typhi</i> pada anak.
<i>Intervention</i>	Studi yang meneliti tentang uji pemeriksaan Tubex pada <i>salmonella typhi</i>	studi tidak membahas tentang intervensi
<i>Comparators</i>	Tidak ada faktor pembanding	Tidak ada faktor pembanding
<i>Outcomes</i>	Menjelaskan pemeriksaan demam tifoid menggunakan Tubex	Tidak melakukan analisis
<i>Study design and publication type</i>	Deskriptif	Non-deskriptif
<i>Puplication years</i>	Artikel atau jurnal yang terbit setelah tahun 2010	Artikel yang terbit sebelum tahun 2010
<i>Language</i>	Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris	Bahasa selain Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris

C. Tahapan Literatur Review



Skema 3. 1 Tahapan literature Review

D. Peta literature



Skema 3. 2 Peta Literature

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil kajian Literature Review

Proses pengumpulan literature dilakukan dengan cara melakukan pemilihan jumlah jurnal atau artikel dari 57 literatur menjadi 20 literatur, 2 jurnal nasional dan 18 jurnal internasional. Proses pencarian dilakukan melalui elektronik based yang terindeksi seperti Google search (n=2), Google scholar (n=7), Mendeley (n=8) dan Pubmed (3). Data disajikan dalam bentuk tabel yang memuat rangkuman dari beberapa jurnal sebagai berikut :

Tabel 4.1 Karakteristik umum dalam penyelesaian studi

No	Kategori	N	%
A	Tahun Publikasi		
1.	2010	1	5
2.	2011	3	15
3.	2012	3	15
4.	2013	1	5
6.	2015	4	20
7.	2016	1	5
8.	2017	4	20
9.	2018	1	5
10.	2019	2	10
Total		20	100%
B	Desain Penelitian		
1.	Diagnostik	18	90%
2.	Deskriptif	1	5%
3.	Potong lintang	1	5%
Total		20	100%

Table 4.2 Hasil Artikel Penelitian pemeriksaan Tubex pada sensitivitas, spesitifitas, dan nilai akurasi.

Pemeriksaan TUBEX						
No	Author	N	Tahun	Sensitivitas	Spesitivitas	Nilai akurasi
1.	Ilham, dkk	38	2017	100%	86,7%	-
2.	Khanna dkk.	100	2015	76%	96%	-
3.	Lelei, dkk	-	2019	88,9%	97,6%	-
4.	El-deeb	20	2015	84,1%	95%	-
5.	M.Marleni	70	2012	63%	69%	-
6.	Neil, dkk	577	2011	88%	84%	-
7.	Elhawari.S, Mourad.H	123	2015	95%	90,4%	-
8.	Tarupiwa.A	136	2015	100%	94,12%	-
9.	Islam.K	127	2016	60,2%	89,9%	-
10.	Ley.B	139	2011	79%	89%	-
11.	Wafaa.MK	91	2010	74,63%	75%	74,7%
12.	Siba.V	530	2012	77,3%	87,4%	-
13.	Ajibola.A	-	2018	56%	58%	-
14.	Keddy.K	92	2011	73%	69%	-
15.	Jamil.K	75	2017	84,21%	69,64%	92,86%
16.	Thriemer.K	-	2013	69%	88%	-
17.	Khan.K	970	2017	41,86%	95,79%	-
18.	Fadeel, dkk	2897	2011	75%	85%	-
19.	Wijedoru, dkk	1000	2017	78%	87%	-
20.	Bundalian, dkk	-	2019	55%	58%	-
Rata-rata		436,56		75,91%	83,22%	83,78%

Dari tabel 4.2 hasil dari sensitivitas, spesitifitas, dan nilai akurasi pada pemeriksaan tubex didapatkan hasil nilai rata-rata sensitivitas (75,91%), spesitifitas (83,22%), dan nilai akurasi (83,78%).

Hasil penelitian Ilham, I., Nugraha, J., & Purwanta, M. tahun 2017 tentang “Deteksi IgM Anti *Salmonella* Enterica Serovar Typhi dengan Pemeriksaan Tubex TF

dan Typhidot-M". Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari 2017 sampai dengan Mei 2017, Sampel dikumpulkan sebanyak 38 sampel serum yang berasal dari pasien dengan gejala klinik demam tifoid berdasarkan Perbedaan hasil interpretasi antara kit Tubex dan kit Typhidot-M pada pemeriksaan IgM anti-*Salmonella* enterica Serovar Typh, pada Tubex didapatkan hasil kasus positif 25 sampel dan negatif 13 sampel, sementara pada Typhidot-test didapatkan 23 sampel positif dan 15 sampel negatif.

Hasil penelitian khanna, dkk tahun 2015 tentang "Comparative evaluation of tubex TF (Inhibition magnetic binding immunoassay) for typhoid fever in endemic area" Tubex TF menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi yaitu 76% dan spesifisitas 96-99% yang lebih tinggi dari typhidot dan sebanding dengan uji widal.

Hasil penelitian Lelei, dkk tahun 2019 tentang "kinerja TUBEX tes Antibodi TF igM terhadap kultur untuk mendeteksi demam tifoid pada pasien rawat inap di nairobi daerah" menunjukkan pada pemeriksaan Tubex memiliki sensitivitas 79% dan spesifitas 97%, penelitian ini dilakukan pada 152 peserta, termasuk 92 peserta yang memiliki tanda dan gejala klinis yang menunjukkan gejala demam tifoid.

Hasil penelitian El-deeb tahun 2015 tentang "Study of TUBEX as a Rapid Diagnostic Test of Typhoid Fever" penelitian ini melibatkan 44 pasien yang di rawat di RS shebin El-Kom dengan kriteria demam tifoid minimal 2 hari. pasien 25 laki-laki dan 19 perempuan, semuanya berusia di atas 12 tahun. didapatkan akurasi dari pemeriksaan Tubex memiliki sensitivitas 89,9% dan spesifitas 97,6%.

Hasil penelitian Marleni, dkk tahun 2012 tentang "Ketepatan Uji Tubex TF® dalam Mendiagnosis Demam Tifoid Anak pada Demam Hari ke-4" Nilai uji Tubex TF memiliki nilai sensitivitas 63% dan spesifisitas 69%, nilai duga 43% dan nilai duga negatif 83%. Berdasarkan hasil sensitivitas dan spesifisitasnya rendah pada penelitian ini maka tidak dianjurkan untuk menggunakan Tubex TF.

Hasil penelitian Neil, dkk tahun 2012 tentang "A large outbreak of typhoid fever associated with a high rate of intestinal perforation in Kasese district, Uganda, 2008-2009" Hasil TUBEX TF diketahui untuk 76 pasien; 26 (34%) positif, 4 (5%) samar-samar, dan 46 (61%) negatif. Di antara 49 pasien yang positif (17).

Hasil penelitian Elhawari, mourad tahun 2015 tentang "Validity of TUBEX Test versus Widal Test in Detection of Typhoid Fever in Zagazig, Egypt" Penelitian ini melibatkan 123 pasien yang datang dengan demam (durasi ≥ 3 hari dan suhu 38°C). pada tes Tubex positif pada 38 pasien dengan sensitivitas 95% dan spesifitas 90,4%.

Hasil penelitian Andrew Tarupiwa, dkk tahun 2015 tentang "Evaluasi TUBEX-TF dan Tes cepat Combo Typhoid IgG/IgM OnSite untuk mendeteksi

Salmonella enterica serovar Typhi infeksi selama wabah tipus di Harare, Zimbabwe” Dengan metode kultur sebagai standar referensi, ditemukan bahwa uji TUBEX- TF adalah 100% sensitif dan 94,12% spesifik, dengan 63,16% positif dan 100% nilai prediksi negatif. TUBEX-TF dan Combo Typhoid IgG/IgM OnSite dalam mendeteksi kasus demam tifoid di Harare, Zimbabwe. Tes cepat dapat menjadi alat yang berguna dalam diagnosis *Salmonella enterica* serovar Typhi selama wabah tipus di Zimbabwe.

Hasil penelitian Kamrul islam, dkk tahun 2016 tentang “Perbandingan Kinerja TPTest , Tubex , Typhidot dan Widal Immunodiagnostic Assays dan Kultur Darah dalam Mendeteksi Pasien Demam Tifoid di Bangladesh” untuk pemeriksaan Tubex terdapat 89,9% sensitivitas, dan 80,0% untuk Typhidot. Tes Widal memiliki sensitivitas yang rendah ketika menggunakan titer tinggi tunggal (14,9%) atau kenaikan titer empat kali lipat (12,6%), tetapi memiliki spesifisitas yang sangat baik (masing-masing 86,3% dan 100,0%). Kultur darah memiliki sensitivitas sedang pada 51,8%, tetapi spesifisitas 100%.

Hasil penelitian Ley,B tahun 2013 tentang “Assessment and comparative analysis of a rapid diagnostic test (Tubex) for the diagnosis of typhoid fever among hospitalized children in rural Tanzania” Sebanyak 139 sampel diuji dengan Tubex. Tiga puluh tiga ditemukan positif untuk *salmonella typhi*.

Hasil penelitian valentine siba, dkk tahun 2012 tentang “Evaluasi Uji Diagnostik Serologi Demam Tifoid di Papua Nugini Menggunakan Standar Referensi Komposit” Sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV uji diagnostik demam tifoid bila digunakan pada pasien dengan suhu aksila 38,5 °C dengan pemeriksaan Tubex memiliki kepekaan 77.3%, kekhususan 87,4%.

Hasil penelitian olumine ajibola, dkk tahun 2018 tentang “diagnosis demam tifoid di negara endemic” pada pemeriksaan Tubex diketahui memiliki kepekaan 56-100% dan kekhususan 58-100% dalam antibodi terhadap *salmonella typhi*.

Hasil penelitian karen H,keddy tahun 2011 tentang “Sensitivitas dan spesifisitas tes antibodi cepat demam tifoid untuk diagnosis laboratorium di dua lokasi Afrika sub - Sahara” Tubex memiliki sensitivitas yang sedikit lebih rendah tetapi lebih spesifisitas daripada Typhidot Tes IgM dan memiliki PPV yang sedikit lebih baik. Typhidot IgG sebanding dengan Tubex sehubungan dengan sensitivitas, spesifisitas dan PPV.

Hasil penelitian kurnia fitri jamil tahun 2017 tentang “Perbandingan Gejala Klinis Demam Thypoid Pada Pasien Dewasa (Tubex vs Widal) Di Banda Aceh , Provinsi Aceh , Indonesia Tubex dan Widal berdasarkan sensitivitas” pada

pemeriksaan tubex untuk sensitivitas cukup baik dengan nilai 84,21%, spesifisitas uji tubex dalam penelitian ini adalah 69,64%. Demam ditemukan pada semua subjek penelitian terdapat gejala utm saat masuk rumah sakit diikuti sakit kepala, sakit perut, mual dan muntah. untuk Tubex TF menunjukkan sensitivitas rata-rata 69% dan spesifisitas 88%.

Hasil penelitian Thrieper, dkk tahun 2013 tentang “A Systematic Review and Meta-Analysis of the Performance of Two Point of Care Typhoid Fever Tests, Tubex TF and Typhidot, in Endemic Countries” penelitian ini Kinerja Typhidot dan Tubex tidak mendukung penggunaan tes diagnostik cepat secara eksklusif sebagai dasar diagnosis dan pengobatan. Pemeriksaan test Tubex dalam penelitian meta analisis menunjukan sensitivitas rata-rata 69% dan spesifisitas 88%.

Hasil penelitian Kamran khan, dkk 2017 tentang “Kinerja Tubex dalam Diagnosis Demam Enterik di Perguruan Tinggi Swasta” sensitivitas dan nilai prediksi positif dari TUBEX TF ditemukan buruk dalam penelitian kami. Maka dari itu peneliti tidak menyarankan secara luas sebagai tes diagnostic, namun bila ada kebutuhan yang mendesak akan tes dignostik cepat yang dapat diandalkan, mudah dan erangkau untuk demam enterik.

B. Pembahasan

Berdasarkan tabel 4.2 hasil dari sensitivitas, spesifisitas, dan nilai akurasi dengan nilai rata-rata responden (436,56) pada pemeriksaan tubex didapatkan hasil sensitivitas, spesifisitas, dan nilai akurasi pada pemeriksaan tubex didapatkan hasil nilai rata-rata sensitivitas (75,91%), spesifisitas (83,22%), dan nilai akurasi (83,78%).

Demam tifoid salah satu penyakit yang dapat menyerang banyak orang sehingga dapat menimbulkan wabah yang umum diderita oleh penduduk pedesaan ataupun perkotaan. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri *salmonella typhi*. dari genus *salmonella* yang dapt masuk ke dalam tubuh manusia melalui makan yang tercemar (Kusumaningrat. yasa, 2014).

gejala klinis demam tifoid pada penelitian ini adalah demam > 37,50 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 > 37,50 C (100%),mual (96%), muntah (49%), dan nyeri perut (66%). Penelitian yang dilakukan oleh Surya tahun 2006 didapatkan demam > 37,50 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 > 37,50 C

(100%), mual (73,4%), muntah (59,2%), dan nyeri perut (50,9%) (Marleni, 2012). Patogenesis ini bergantung kepada imunitas penderita. Anak-anak yang berusia lebih tua mungkin memiliki kekebalan lebih tinggi, baik secara alamiah atau akibat ada riwayat infeksi tifoid di masa lampau (widjaja, M.J, Yasa, 2020).

Berdasarkan kelompok umur terjadi peningkatan pada umur < 20 tahun (60%) dimana lama terjadinya demam 1-14 hari. Hal ini sesuai teori bahwa insidens demam tifoid pada anak tertinggi ditemukan pada kelompok usia 5-15 tahun. Indonesia merupakan salah satu negara dengan insidens demam tifoid pada umur 5-15 tahun dilaporkan 180,3 per 100,000 penduduk (Mutiarasari, 2017). penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yudhistira Nugraha 23 Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Rachman pada tahun 2017 di Samarinda didapatkan penderita demam typhoid usia anak sebagian besar berjenis kelamin laki-laki 91 (57.6%) pasien (Rachman,2015). Sementara pada penelitian Rianti Puji Lestari dan Eggi Arguni didominasi dengan perempuan yaitu sebanyak 81 (51,3%) pasien (Lestari,arguni 2017).

Jenis kelamin penderita demam tifoid dalam penelitian paling banyak pria (52 %). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa pria lebih rentan terkena demam tifoid dikaitkan dengan aktivitas pria yang lebih sering diluar rumah yang memungkinkan pria beresiko lebih besar terinfeksi *Salmonella typhi* dibandingkan wanita (Mutiarasari, 2017).

IgM disebut sebagai antibody fase akut karena muncul pada saat infeksi baru terjadi atau sedang terjadi. IgM anti-*salmonella* bisa dideteksi pada hari ke 5 untuk infeksi primer dan hari ke 2 untuk infeksi sekunder. Untuk daerah endemis seperti di Negara kita, kecepatan deteksi ini sangat penting mengingat kebanyakan kasus adalah infeksi sekunder, dimana tes widal membutuhkan dua kali pemeriksaan dalam rentan 1 minggu yang dapat memperlambat penanganan, sedangkan hasil IgM anti-*salmonella* (Tubex) sudah bisa positif dalam waktu 2 hari infeksi saja (Dian, 2017).

Pada color scale uji tubex yang menunjukkan skor 0 – 2 dinyatakan tidak mengindikasikan terjadi demam tifoid maka dikatakan hasil negative. Kemudian bila skor menunjukkan skor 4 – 10 dinyatakan terindikasi demam tifoid maka dikatakan hasil positif.semakin biru warna yang dihasilkan semakin tinggi nilai skornya (Biotech, 2015).

Sensitivitas dan spesifisitas mencirikan betapa bergunanya tes imunodiagnostik (serologis) secara klinis. Untuk penyakit infeksi akut, parameter ini biasanya dihitung

dengan membandingkan hasil yang diperoleh dari tes tersebut dengan yang diperoleh dari kultur agen infeksi dari kelompok penelitian (Yan, dkk 2011).

Pada penelitian (Bakr dkk., 2010). demam tifoid di Kafr El-Shekh, Mesir. mengungkapkan bahwa Tubex memiliki kekurangan yang sangat serius mengenai sistem penilaian warna., uji Tubex memiliki sensitivitas, spesitivitas, akurasi sebesar 74,6%, 75%, 74,7%. Tubex memiliki kekurangan yang sangat serius, tidak direkomendasikan penggunaan test Tubex untuk diagnosis demam tifoid di mesir dan Pada penelitian (Siba dkk., 2012).

Pemeriksaan serologi di Papua Nugini memiliki sensitivitas dan spesifisitas dari Tubex untuk diagnostik demam tifoid yang cepat, murah, dan mudah digunakan adalah sebagian besar tes yang harus dilakukan. Namun, tes ini dilakukan kurang memuaskan ketika evaluasi penyebab penyakit demam hadir di daerah di mana tifoid ditetapkan terhadap standar referensi komposit.

Menurut (Ajibola dkk., 2018) Pada pemeriksaan Tubex terkadang dapat menimbulkan kesulitan dalam interpretasi sampel hemolisis. Selain itu, mungkin ada hasil positif palsu pada pasien yang terinfeksi *salmonella* enterica serotipe Enteritidis karena Tubex mendeteksi imunoglobulin M yang diarahkan ke antigen lipopolisakarida S.Typhi O9 dalam serum.

Terjadinya hasil positif yang dominan pada pemeriksaan Tubex kemungkinan disebabkan oleh faktor seperti faktor individu dan lingkungan, meliputi usia, jenis kelamin, aktivitas fisik dan suhu udara ambien dan kemungkinan tempat pengukuran yang berbeda dari masing-masing sampel sehingga perlu adanya pengelompokan yang lebih spesifik untuk mengetahui seberapa besar hubungan antara suhu tubuh dengan kejadian demam tifoid berdasarkan tempat pengukuran suhu maupun waktu pengukuran suhu tubuh.

Pada penelitian (Tarupiwa dkk., 2015) Pemeriksaan Tubex memberikan hasil yang signifikan pada kinerja tes demam tifoid yang cepat dalam mendeteksi kasus demam tifoid di Harare, Zimbabwe. ditemukan bahwa uji TUBEX- TF adalah 100% sensitif dan 94,12% spesifik.

Menurut (Jamil, 2017) pemeriksaan demam tifoid di Banda Aceh , pada Sensitivitas Tubex dalam penelitian adalah 41,86%. Baik sensitivitas dan nilai prediksi positif dari Tubex ditemukan buruk dalam penelitian. Namun, ada kebutuhan yang mendesak akan tes diagnostik cepat yang dapat diandalkan, mudah dan terjangkau untuk pemeriksaan demam tifoid.

C. Keterbatasan

Penelitian ini telah diusahakan dan dilaksanakan sesuai dengan prosedur, tetapi berdasarkan pada pengalaman peneliti dalam proses penelitian terdapat beberapa keterbatasan yang dialami. Beberapa keterbatasan dalam penelitian tersebut yaitu :

1. Sesuai dengan ketentuan kriteria Inklusi dan Eklusi peneliti hanya menemukan 2 jurnal Nasional yang terbit di atas tahun 2010. Peneliti banyak menemukan bentuk Skripsi dan KTI Nasional yang terbit diatas tahun 2010 sehingga hal tersebut tidak termasuk ke dalam ketentuan kriteria Inklusi dan Eklusi.
2. Pada jurnal yang di saring, beberapa penelitian menggunakan pengujian secara tidak lengkap.
3. Beberapa jurnal tidak membahas nilai akurasi dari pemeriksaan Tubex, sehingga menimbulkan kendala dalam menentukan hasil nilai rata-rata.



BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil Literature Review dengan sumber jurnal/literature sebanyak 20 (dua puluh) jurnal dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Dapat disimpulkan pada demam tifoid diakibatkan oleh bakteri *salmonella typhi*, uji sensitivitas, spesitifias, dan nilai akurasi pada pemeriksaan Tubex didapatkan nilai Rata-rata secara berurutan sebesar 75,91%, 83,22%, 83,78%.

B. Saran

1. Bagi Masyarakat

Diharapkan masyarakat mendapatkan informasi terkait pentingnya menjaga lingkungan maupun memelihara hygen perorangan agar meminimalisir kasus dari demam tifoid yang disebabkan oleh bakteri *salmonella typhi*.

2. Bagi Peneliti Selanjutnya

Bagi peneliti selanjutnya yang ingin melakukan uji Tubex demam tifoid pada anak, harap lebih memperhatikan sensitivitas, spesitivitas, dan nilai akurat terhadap mendeteksi bakteri *salmonella typhi*. dengan pemeriksaan gold standart pada pemeriksaan demam tifoid.



DAFTAR PUSTAKA

- Ajibola, O. (2018). Typhoid Fever Diagnosis in Endemic Countries : A Clog in the Wheel of Progress ? 1–12.
- Bakr, W., Attar, L. A. El, & Ashour, M. (2010). TUBEX Test Versus Widal Test In The Diagnosis Of Typhoid Fever In Kafr El -Shekh , Egypt. January.
- Biotech.2015.Tubex TF.Bromma,Sweden.
- Cita, Y. P. (2011). Bakteri Salmonella typhi dan demam tifoid. Jurnal Kesehatan Masyarakat September - Maret 2011, 6(1), 42–46.
- Dwi, T., Cahyani, A., & Musthofa, S. B. (2018). Faktor – Faktor Yang Berhubungan Dengan Praktik Hidup Bersih Dan Sehat Sebagai Upaya Pencegahan Demam Tifoid Pada Siswa Di Sdn Genuksari 02 Semarang. Jurnal Kesehatan Masyarakat (e-Journal), 6(1), 826–834.
- Dian. (2107). IgM Anti-Salmonella dalam diagnosis Demam Tifoid. Surabaya.
- Gamal Saad El-Deeb., Hosam El-Din Mostafa Seleem., Gehan Abd El-Fatah Tawfeek., Sameh Salah Emara. (2015). Study of TUBEX as a Rapid Diagnostic Test of Typhoid Fever
- Idrus, H. H. (2020). Buku Demam Tifoid Hasta 2020. 1(July).
- Ilham, I., Nugraha, J., & Purwanta, M. (2017). Deteksi IgM Anti Salmonella Enterica Serovar Typhi dengan Pemeriksaan Tubex TF dan Typhidot-M. Jurnal Biosains Pascasarjana, 19(2), 127.
- Islam, K., Sayeed, A., Hossen, E., & Khanam, F. (2016). Comparison of the Performance of the TPTest , Tubex , Typhidot and Widal Immunodiagnostic Assays and Blood Cultures in Detecting Patients with Typhoid Fever in Bangladesh , Including Using a Bayesian Latent Class Modeling Approach. 28, 1–10.
- Jamil, K. F. (2017). The Comparison of The Clinical Symptoms of Thyroid Fever in Adult Patients (Tubex vs Widal) in Banda Aceh , Aceh Province , Indonesia. 04.
- Kasim, V. novarina A. (2020). Peran Imunitas pada Infeksi salmonella typhi.
- Keddy, K. H., Sooka, A., Letsoalo, M. E., Hoyland, G., Chaignat, L., & Morrissey, B. (2011). Sensitivity and specificity of typhoid fever rapid antibody tests for laboratory diagnosis at two sub-Saharan African sites. May
- Karen P. Neil., Samir V. Sodha., Luswa Lukwago.. A Large Outbreak of Typhoid Fever Associated With a High Rate of Intestinal Perforation in Kasese District, Uganda, 2008–2009.
- Kusumaningrat, I. B. V., & Yasa, I. W. P. S. (2014). Test for Diagnosing Typhoid Fever That Carried Out At Nikki Medika Clinic Laboratory. E-Jurnal Medika Udayana, Khanna A, Khanna M, Gill KS. Evaluasi komparatif TUBEX® TF (inhibitionmagnetic

binding immunoassay) pada demam tifoid di daerah endemik. *J Clin Diagnosis Res.* 2015; 9:DC14-7

Legi, J., & Halik, I. (2019). Hubungan Pengetahuan dan Sikap Orang Tua dengan Upaya Pencegahan Kekambuhan Demam Thypoid pada Anak Usia Sekolah di Puskesmas Kombos Kota Manado. *Journal of Community and Emergency*, 7(1), 42–54.

Lestari, I. D. A. M. D., & Hendrayan, M. A. (2017). IDENTIFIKASI DAN DIAGNOSIS INFEKSI BAKTERI Salmonella typhi.

Lestari, R. P., & Arguni, E. (2018). Profil Klinis Anak dengan Demam Tifoid di Rumah Sakit Umum Pusat Dr Sardjito Yogyakarta. *Sari Pediatri*, 19(3), 139.

Ley B, et al. 2011. Assessment and comparative analysis of a rapid diagnostic test (Tubex) for the diagnosis of typhoid fever among hospitalized children in rural Tanzania. *BMC Infect. Dis.* 11:147.

Marleni, M. (2012). Ketepatan uji tubex TF dibandingkan Nested-PCR dalam mendiagnosis demam tifoid pada anak pada demam hari ke-4. 1(1), 7–11.

Michael, K., & Widjaja, C. (2020). Insiden tubex positif pada pasien anak-anak yang dicurigai demam tifoid di rsup sanglah Denpasar. 9(7), 60–63.

Mutiarasari, D. (2017). Karakteristik usia, jenis kelamin, tingkat demam, kadar hemoglobin, leukosit dan trombosit, penderita demam tifoid pada pasien anak di rsu Anutapura tahun 2013. *Medika tadulako*, 36 & 37.

Nelwan, R., 2012. Tata Laksana Terkini Demam Tifoid. *Continuin Medical Education : CDK*, 39(4).

Pramitasari, purmia okky. (2013). ` JURNAL KESEHATAN MASYARAKAT 2013, Volume 2, Nomor 1, Tahun 2013 Online di. Faktor Risiko Kejadian Penyakit Demam Tifoid Pada Penderita Yang Dirawat Di Rumah Sakit Umum Daerah Ungaran

Pratama, I. dan Lestari, A. 2015. Efektivitas Tubex sebagai Metode Diagnosis Cepat Demam Tifoid. *ISM*

Putra, A., Arkhaesi, N., & Hardian, H. (2012). Hubungan Antara Tingkat Pengetahuan Ibu Tentang Demam Tifoid Terhadap Kebiasaan Jajan Anak Sekolah Dasar. In *Jurnal Kedokteran Diponegoro* (Vol. 1, Issue 1).

Rahayu, S. I., Nurdiana, N., & Santoso, S. (2013). The Effect of Curcumin and Cotrimoxazole in Salmonella Typhimurium Infection In Vivo . *ISRN Microbiology*

Setiana, G. P., & Kautsar, A. P. (2015). Perbandingan Metode Diagnosis Demam Tifoid Comparison Of Methods For Diagnosis Of Typhoid Fever. *Farmaka*

Sheikh, A., Charles, R. C., Sharmeen, N., Rollins, S. M., Harris, J. B., Bhuiyan, M. S, E. T. (2011). In vivo expression of salmonella enterica serotype typhi genes in the

blood of patients with typhoid fever in Bangladesh. PLoS Neglected Tropical Diseases

Siba, V., Horwood, P. F., Vanuga, K., Wapling, J., Sehuko, R., Siba, P. M., & Greenhill, A. R. (n.d.). Evaluation of Serological Diagnostic Tests for Typhoid Fever in Papua New Guinea Using a Composite Reference Standard.

Sri Rezeki S. Hadinegoro. (2013). Demam Tifoid pada Anak. Universitas Diponegoro, VI.

Sucipta, A. . M. (2015). Baku Emas Pemeriksaan Laboratorium Demam Tifoid Pada Anak. Jurnal Skala Husada.

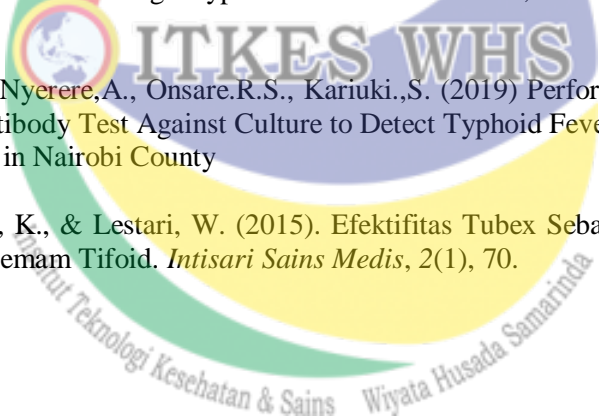
Sudoyo AW. 2010. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 3. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Suwandi, J. F., Sandika, J., Mikrobiologi, B., Kedokteran, F., Lampung, U., Dokter, J. P., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2017). Sensitivitas Salmonella thypi Penyebab Demam Tifoid terhadap Beberapa Antibiotik Sensitivity Test of Salmonella thypi as causative of Typhoid Fever to Several Antibiotics. Jurnal Majority

Tarupiwa, A., Tapera, S., Mtapuri-Zinyowera, S., Gumbo, P., Ruhanya, V., Gudza-Mugabe, M., Majuru, N. X., & Chin'ombe, N. (2015). Evaluation of TUBEX-TF and onsite typhoid IgG/IgM combo rapid tests to detect salmonella enterica serovar typhi infection during a typhoid outbreak in Harare, Zimbabwe. BMC Research Notes

Walter Lelei., Nyerere, A., Onsare, R. S., Kariuki, S. (2019) Performance of TUBEX TF IgM Antibody Test Against Culture to Detect Typhoid Fever Among Hospitalized Patients in Nairobi County

Yoga Pratama, K., & Lestari, W. (2015). Efektifitas Tubex Sebagai Metode Diagnosis Cepat Demam Tifoid. *Intisari Sains Medis*, 2(1), 70.





INSTITUT TEKNOLOGI KESEHATAN & SAINS
WIYATA HUSADA SAMARINDA
Izin Menristekdikti RI Nomor : 1040/KPT/I/2019

📍 itkeswhs
🌐 itkeswhs
🌐 www.itkeswhs.ac.id
✉ info@itkeswhs.ac.id

Jl. Kadrie Oening No. 77 Samarinda - Kalimantan Timur, Telp/Fax (0541) 7272431

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan kesediaan saya untuk menjadi Pembimbing Pertama/Kedua dari mahasiswa berikut :

Nama : Muchammad Ibnu Rifaldy
NIM : 1821703603
Program Studi : D3 Analis Kesehatan
Judul Karya Tulis Ilmiah : Uji Pemeriksaan Tubex Pada Salmonella typhi Pada Anak

Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dan penuh kesadaran



Samarinda, 3 Februari 2021
Yang Membuat Pernyataan

dr. Edison Harianja, Sp, PK
NIK : 196802132000031006

"Hold The Future Now"



SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan kesediaan saya untuk menjadi Pembimbing Kedua dari mahasiswa berikut :

Nama : Muchammad Ibnu Rifaldy
NIM : 18.217.036.03
Program Studi : D-III Analis Kesehatan
Judul Karya Tulis Ilmiah : Uji Pemeriksaan Tubex Salmonella Thypi Anak

Pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya dan penuh kesadaran



Samarinda, 26 Maret 2021
Yang Membuat Pernyataan

Zaenal
Zaenal Adi Susanto S.ST., M.BioMed
NIK : 11410149011028

DETEKSI IgM ANTI *Salmonella Enterica* Serovar Typhi DENGAN PEMERIKSAAN TUBEX TF DAN TYPHIDOT-M

Ilham^{*1}, Jusak Nugraha², Marijam Purwanta³

Program Studi S2 Imunologi, Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga, Surabaya

e-mail: ^{*1} ilham.ku31@gmail.com, ² jusak.nugraha@yahoo.com,
³ marijampurwanta@yahoo.com

Abstrak

Bakteri *Salmonella enterica* Serovar Typhi merupakan bakteri Gram-negatif yang bersifat patogen fakultatif intraseluler, masuk ke dalam tubuh manusia dan menyebabkan penyakit infeksi sistemik akut yang disebut demam tifoid. Deteksi dini antibodi anti *Salmonella enterica* Serovar Typhi masih merupakan tantangan dalam penegakan diagnosis laboratorium demam tifoid.

Tujuan penelitian ini untuk mengidentifikasi perbedaan antara hasil deteksi kit TUBEX TF dan Typhidot-M pada pemeriksaan IgM anti *Salmonella enterica* Serovar Typhi pasien demam tifoid, menganalisis hubungan suhu tubuh dengan hasil pemeriksaan TUBEX TF, menganalisis hubungan suhu tubuh dengan hasil pemeriksaan Typhidot-M dan menganalisis tingkat kesesuaian hasil deteksi IgM dengan pemeriksaan TUBEX TF dengan Typhidot-M.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan observasional, tiga puluh delapan sampel yang berasal dari pasien demam tifoid di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Hasil penelitian ini bahwa kit TUBEX TF menunjukkan hasil (65.8%) positif dan (34.2%) negatif. Sedangkan kit Typhidot-M menunjukkan (60.5%) positif dan 15 (39.5%) sampel negatif. Analisis statistik menunjukkan hasil nilai kappa: 0.887 > 0.75, kedua kit terdapat kesesuaian dengan tingkat kesesuaian sangat baik.

Berdasarkan hasil penelitian ini disarankan kit Typhidot-M dapat digunakan sebagai diagnosis cepat bila kit TUBEX TF tidak tersedia. Untuk peneliti selanjutnya disarankan untuk membandingkan hasil TUBEX TF dan Typhidot-M dengan menggunakan kultur darah sebagai diagnosis gold standar untuk deteksi IgM anti *Salmonella enterica* Serovar Typhi.

Kata Kunci: IgM, *Salmonella enterica* Serovar Typhi, TUBEX TF, Typhidot-M

Comparative Evaluation of Tubex TF (Inhibition Magnetic Binding Immunoassay) for Typhoid Fever in Endemic Area

ASHISH KHANNA¹, MENKA KHANNA², KARAMJIT SINGH GILL³

ABSTRACT

Background: Typhoid fever remains a significant health problem in endemic countries like India. Various serological tests for the diagnosis of typhoid fever are available commercially. We assessed the usefulness of rapid test based on magnetic particle separation to detect immunoglobulin against *Salmonella typhi* O9 lipopolysaccharide.

Aim: Aim of this study was to compare the sensitivity and specificity of widal test, typhidot and tubex TF test for the diagnosis of typhoid fever in an endemic country like India.

Materials and Methods: Serum samples collected from 50 patients of typhoid fever, 50 patients of non typhoid fever and 100 normal healthy individuals residing in Amritsar were subjected to widal test, typhidot test and tubex TF test as per

manufacturer's instructions. Data collected was assessed to find sensitivity and specificity of these tests in an endemic area.

Results: Significant widal test results were found positive in 68% of patients of typhoid fever and only 4% of non typhoid fever patients. Typhidot (IgM or IgG) was positive in 72% of typhoid fever patients and 10% and 6% in non typhoid fever and normal healthy individuals respectively. Tubex TF showed higher sensitivity of 76% and specificity of 96-99% which was higher than typhidot and comparable to widal test.

Conclusion: This was the first evaluation of rapid tubex TF test in northern India. In countries which can afford high cost of test, tubex TF should be recommended for the diagnosis in acute stage of the disease in clinical setting. However, there is urgent need for a highly specific and sensitive test for the diagnosis of typhoid fever in clinical settings in endemic areas.

Keywords: *Salmonella*, Widal test

INTRODUCTION

Typhoid fever remains an important cause of disease in developing countries like India. Isolation of *Salmonella typhi* is the current gold standard method for confirming a diagnosis of typhoid fever. For the isolation of *Salmonella typhi* now-a-days either costly automated blood culture machines are required or trained staff is needed for manual methods. These are not found in primary health care settings in a developing country like India. As the symptoms of typhoid fever are diverse and non specific, sometimes the patients having similar symptoms due to other diseases are put on unnecessary antimicrobial treatment or the treatment is delayed in some cases

interpretation of the colour developed. The scores are 0-10 on the colour scale (zero corresponds to absence of infection specific antibodies in the patients serum). Another new generation of rapid tests Typhidot (dot enzyme immunosorbent assay) which detects both IgM and IgG antibodies against typhoid antigen [6,7]. While tubex test was the most sensitive and specific in the Philippines whereas neither tubex nor typhidot was both sensitive and specific in an evaluation in Vietnam [8,9]. Performance was also poor in trials in Bangladesh and Egypt [10,11].

We undertook this study, firstly to determine a area specific cut off point for the widal test and secondly to compare the performance of

Performance of TUBEX[®] TF IgM Antibody Test Against Culture to Detect Typhoid Fever Among Hospitalized Patients in Nairobi County

Walter Lelei^{1*} Andrew Nyerere¹ Robert S. Onsare² Samuel Kariuki²

1. College of Health Sciences, Jomo Kenyatta University of Agriculture and Technology, P. O. Box 62000 – 00200, Nairobi, Kenya

2. Center for Microbiology Research, Kenya Medical Research Institute (CMR – KEMRI), P.O Box 2632 - 00202, Nairobi, Kenya

The research was financed by IDL Biotech AB, Sweden.

Abstract

Typhoid fever has remained endemic and a major health problem in developing countries like Kenya due to poor sanitation, overcrowding and limited access to diagnostic services. The main aim of this study was to determine the diagnostic value of TUBEX[®] TF IGM antibody tests for early diagnosis of typhoid fever among hospitalized patients in Nairobi County. TUBEX[®] TF is a competitive immunoassay which detects presence of anti-09 IgM *Salmonella* Typhi antibodies in a patient's serum. We studied TUBEX[®] TF a rapid sera diagnostic test for its usefulness in early diagnosis of typhoid fever and we compared its sensitivity and specificity to that of Widal test. The study was conducted on 92 (Gp-I) febrile patients who had clinically suggestive signs and symptoms of typhoid fever. Two groups of controls were created: 45 (Gp-II) and 15 (Gp-III) age and sex matched febrile and healthy controls, respectively. Blood culture was performed in all cases while TUBEX[®] TF and Widal tests were performed in both cases and controls. The sample size was based on convenience at the two health facilities of our study. Gp-I had 9 (9.78%) blood culture positives for *S.*Typhi, 11(11.99%) were positive for TUBEX[®] TF while 17 (18.48%) were positive for Widal test. 3 (6.67%) Gp-II were positive on both TUBEX[®] TF and Widal test while none of the two tests tested positive on Gp-III. Among 9 culture positive cases, TUBEX[®] TF was positive in 8 cases same as Widal test with sensitivity, specificity, PPV and NPV values of 88.9% (95% CI: 51.18-99.7), 97.6% (95% CI: 91.6-99.7), 80.0 % (95% CI: 44.4-97.5), 98.8 % (95% CI: 93.4-100), respectively. Widal test had 88.89% (95% CI: 51.8-99.7), 90.4% (95% CI: 81.9-95.7), 50.00% (95% CI: 24.7-75.3), 98.7% (95% CI: 92.9-100) respectively. This study demonstrated better results with TUBEX[®] TF test compared to Widal test when blood culture was used as a gold standard. However, these results should be further confirmed by using multiple gold standard tests such as molecular and enzyme-linked immunosorbent assays and carried out on large scale cross-sectional studies with varied prevalence of typhoid fever in the population.

Keywords: Typhoid fever, TUBEX[®] TF, Widal, Cases and Controls.

DOI: 10.7176/JBAH/9-4-08

Study of TUBEX as a Rapid Diagnostic Test of Typhoid Fever

Gamal Saad El-Deeb¹, Hosam El-Din Mostafa Seleem²,
Gehan Abd El-Fatah Tawfeek³, Sameh Salah Emara⁴

¹Tropical Medicine Department , Faculty of Medicine , Menoufia University, Egypt

²Tropical Medicine Department , Faculty of Medicine , Menoufia University, Egypt

³Clinical Pathology Department , Faculty of Medicine , Menoufia University ,Egypt

⁴Shebin El-Kom Fever Hospital ,Shebin El-Kom, Egypt

Corresponding Author
Sameh Salah Emara

Mobile:
01067679331

E mail:
samegp@yahoo.com

Key words:
Typhoid Fever,
TUBEX test, Blood
Culture, Widal test

Background and study aim : Several serologic tests for typhoid fever have been introduced which detect IgM or IgG antibodies to various purified antigens of *S. Typhi* as TUBEX test. This study aims to evaluate the performance of TUBEX test as a rapid diagnostic test of typhoid fever. **Patients and Methods:** The present study involved 44 patients admitted to Shebin El Kom Fever Hospital fulfilling the criteria of typhoid fever by WHO as (suffering from continuous fever at least 2 days, greater than 38.5°C in addition to headache, constipation or diarrhea) without identified cause of fever as pneumonia. Compared with 20 subjects; 10 with non specific fevers and 10 without fever using TUBEX

test in correlation to the usual Widal test and blood culture as a gold standard.

Results: We revealed sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value respectively for Widal; 75%, 60%, 80.5%, 52.2% and for culture; 65.9%, 100%, 100%, 57.1%. In correlation with TUBEX test the results are at cutoff point 5 showing sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value respectively; 84.1%, 95%, 97.4% and 73.1%.

Conclusion: TUBEX results are superior to Widal test results in specificity and slightly in sensitivity as compared to the blood culture as a reference test.

INTRODUCTION

In most cases, the cause of a febrile illness is a self limiting and presumed viral disease. However, 5–10% of febrile illnesses have serious bacterial infections such as pneumonia, urinary tract infection, meningitis, bacteraemia

during the first week of illness but can also be isolated during the second or third week of illness, during the first week of antimicrobial therapy and during clinical relapse [4]. Typhoid is transmitted by the fecal-oral route through ingestion of food and water contaminated by urine or feces from

Ketepatan Uji Tubex TF[®] dalam Mendiagnosis Demam Tifoid Anak pada Demam Hari ke-4

Mimi Marleni,¹ Yulia Iriani,¹ Wisman Tjuandra,² Theodorus³

1. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang
 2. Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang
 3. Unit Statistik dan Epidemiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang
-

Abstrak

Manifestasi klinis awal demam tifoid pada anak tidak khas dan bervariasi sehingga sulit untuk menegakkan diagnosis dini. Diagnosis pasti bila ditemukan bakteri *S. typhi* dalam biakan namun banyak kelemahannya sehingga mulai dianjurkan teknik PCR sebagai baku emas dalam mendiagnosis demam tifoid karena sensitivitas dan spesifisitasnya paling mendekati nilai biakan *S.typhi*. Tubex TF[®] merupakan tes aglutinasi kompetitif semikuantitatif untuk mendeteksi hanya antibodi IgM terhadap antigen lipopolisakarida O-9 *S.typhi* yang mulai muncul pada hari ke 3-4 demam sehingga dapat dilakukan sebagai deteksi awal demam tifoid. Penelitian ini bertujuan untuk menilai ketepatan hasil Tubex TF[®] dalam mendiagnosis demam tifoid pada anak pada demam hari keempat yang dibandingkan dengan nested-PCR. Penelitian ini merupakan uji diagnostik yang dilakukan pada bulan Januari-Agustus 2011 pada RSUP Mohammad Hoesin Palembang. Pengambilan sampel diambil secara consecutive dan sampel darah diambil pada demam hari keempat. Analisa data menggunakan spss 15. Hasil penelitian didapatkan sampel sebanyak 70 subjek. Hasil Tubex TF[®] dengan nilai 5-10 didapatkan pada 28 subjek dimana 12 subjek (43%) positif uji nested-PCR dan 16 subjek (57%) negatif uji nested-PCR. Sensitivitas dan spesifisitas yang didapatkan adalah 63% dan 69%, nilai duga positif 43% dan nilai duga negatif 83%. Simpulan penelitian ini adalah Tubex TF[®] tidak dianjurkan untuk digunakan dalam mendiagnosis demam tifoid pada anak pada demam hari ke-4 karena sensitivitas dan spesifisitasnya rendah.

Kata kunci: Tubex TF[®], demam tifoid pada anak, uji diagnostik

A Large Outbreak of Typhoid Fever Associated With a High Rate of Intestinal Perforation in Kasese District, Uganda, 2008–2009

Karen P. Neil,^{1,2} Samir V. Sodha,² Luswa Lukwago,³ Shikanga O-tipo,⁴ Matthew Mikoleit,² Sherricka D. Simington,² Peter Mukobi,⁵ Stephen Balinandi,⁴ Samuel Majalija,⁶ Joseph Ayers,⁷ Atek Kagirita,⁸ Edward Wefula,⁹ Frank Asimwe,¹⁰ Vianney Kweyamba,¹¹ Deborah Talkington,² Wun-Ju Shieh,¹² Patricia Adem,¹² Brigid C. Batten,¹² Sherif R. Zaki,¹² and Eric Mintz²

¹Epidemic Intelligence Service, Scientific Education and Professional Development Office, and ²Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia; ³Ministry of Health, Kampala, Uganda; ⁴Kenya Field Epidemiology and Laboratory Training Program, Nairobi; ⁵Kasese District Health Office, Kasese District; ⁶School of Veterinary Medicine, Makerere University, Kampala, Uganda; ⁷Catholic Medical Mission Board, New York, New York; ⁸Central Public Health Laboratory, Kampala; ⁹Kilembe Mines Hospital; ¹⁰Kagando Hospital; ¹¹Bwera Hospital, Kasese District, Uganda; and ¹²Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, NCEZID, CDC, Atlanta, Georgia

(See the Major Article by Lutterloh et al, on pages 1100–6 and the Editorial Commentary by Crump, on pages 1107–9.)

Background. *Salmonella enterica* serovar Typhi (*Salmonella* Typhi) causes an estimated 22 million typhoid fever cases and 216 000 deaths annually worldwide. In Africa, the lack of laboratory diagnostic capacity limits the ability to recognize endemic typhoid fever and to detect outbreaks. We report a large laboratory-confirmed outbreak of typhoid fever in Uganda with a high proportion of intestinal perforations (IPs).

Methods. A suspected case of typhoid fever was defined as fever and abdominal pain in a person with either vomiting, diarrhea, constipation, headache, weakness, arthralgia, poor response to antimalarial medications, or IP. From March 4, 2009 to April 17, 2009, specimens for blood and stool cultures and serology were collected from suspected cases. Antimicrobial susceptibility testing and pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) were performed on *Salmonella* Typhi isolates. Surgical specimens from patients with IP were examined. A community survey was conducted to characterize the extent of the outbreak.

Results. From December 27, 2007 to July 30, 2009, 577 cases, 289 hospitalizations, 249 IPs, and 47 deaths from typhoid fever occurred; *Salmonella* Typhi was isolated from 27 (33%) of 81 patients. Isolates demonstrated multiple PFGE patterns and uniform susceptibility to ciprofloxacin. Surgical specimens from 30 patients were consistent with typhoid fever. Estimated typhoid fever incidence in the community survey was 8092 cases per 100 000 persons.

Conclusions. This typhoid fever outbreak was detected because of an elevated number of IPs. Underreporting of milder illnesses and delayed and inadequate antimicrobial treatment contributed to the high perforation rate. Enhancing laboratory capacity for detection is critical to improving typhoid fever control.

Validity of TUBEX Test versus Widal Test in Detection of Typhoid Fever in Zagazig, Egypt

Soha A Elhawari¹, Mohamed H Mourad²

¹ Tropical Medicine Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Egypt

² Clinical Pathology Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Egypt

Corresponding Author
Soha A. Elhawari

Mobile:
01064218082

E mail:
saelhawary@zu.edu.eg

Key words:
TUBEX, Widal test,
Typhoid fever

Background and study aim: Typhoid fever is considered an endemic disease in Egypt. Widal test has been used for many years for diagnosing typhoid fever in the developing countries but it has serious doubts regarding its validity. TUBEX test is a simple rapid serodiagnostic test which has the advantages of Widal test without its controversy and it specifically detects the antibodies against *S. typhi* O9 lipopolysaccharide antigen. The aim of this study is to estimate the validity of TUBEX test, its sensitivity and specificity, as compared to Widal test.

Patients and methods: The study included 123 patients who presented with fever (≥ 3 days duration and temperature $\geq 38^\circ\text{C}$). Stool culture, Widal test, and TUBEX test were performed in all patients. TUBEX and Widal tests were compared as regard sensitivity and specificity in

detection of typhoid fever using stool culture as a reference test.

Results: 40 out of 123 febrile patients had positive stool culture and considered to have typhoid fever. Among them, Widal test was positive in 34 patients, giving a sensitivity of 85%, specificity of 88%, positive predictive value of 77.3% and negative predictive value of 92.4% while TUBEX test was positive in 38 patients with sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of 95%, 90.4%, 82.6% and 97.4% respectively. Both tests showed a high statistically significant agreement with stool culture.

Conclusion: TUBEX test shows higher sensitivity and specificity than Widal test. It is a simple test that gives rapid diagnosis for typhoid fever and can be useful in areas where facilities for culture are not available.

INTRODUCTION

Typhoid fever is a multisystemic illness caused mainly by *Salmonella enterica*, subspecies *enterica* serovar

highest in the first week and becomes more difficult as time passes [6,7]. However, the methods of bacterial isolation are long and slow, and are not always successful as it requires

Evaluation of TUBEX-TF and OnSite Typhoid IgG/IgM Combo rapid tests to detect *Salmonella enterica* serovar Typhi infection during a typhoid outbreak in Harare, Zimbabwe

Andrew Tarupiwa¹, Simba Taper¹, Sekesai Mtapuri-Zinyowera¹, Peter Gumbo¹, Vurayai Ruhanya², Muchaneta Gudza-Mugabe¹, Ngoni Xmas Majuru¹ and Nyasha Chin'ombe^{2*}

Abstract

Background: *Salmonella enterica* serovar Typhi, the causative agent of typhoid, is endemic in most parts of the world especially in Africa. Reliable and rapid diagnosis of the bacterium is therefore critical for confirmation of all suspected typhoid cases. In many parts of Zimbabwe, laboratory capacity to isolate the microorganism by culture method as a way of diagnosis has limitations. In this study, two rapid serological kits, TUBEX-TF and OnSite Typhoid IgG/IgM Combo, were evaluated for possible expeditious diagnosis of *Salmonella enterica* serovar Typhi infection during a typhoid outbreak in Zimbabwe.

Methods: Blood was collected from patients with clinical signs and symptoms of typhoid in Harare, Zimbabwe during an outbreak. The standard culture method was used to diagnose the disease. Two rapid kits, the TUBEX-TF and OnSite Typhoid IgG/IgM Combo, were also used in parallel to diagnose typhoid according to manufacturers' instructions. The diagnostic accuracy of the two kits was evaluated using the culture method as the gold standard.

Results: From all the cases diagnosed by the blood culture ($n = 136$), we enrolled 131 patients for the TUBEX-TF and 136 for the OnSite Typhoid IgG/IgM Combo tests. With the culture method as a reference standard, we found that TUBEX-TF test was 100% sensitive and 94.12% specific, with 63.16% positive and 100% negative predictive values (NPVs) and the OnSite Typhoid IgG/IgM Combo test was 100% sensitive and 94.35% specific, with 63.16% positive and 100% NPVs.

Conclusion: Our results indicated that TUBEX-TF and OnSite Typhoid IgG/IgM Combo rapid tests were useful tools

Comparison of the Performance of the TPTest, Tubex, Typhidot and Widal Immunodiagnostic Assays and Blood Cultures in Detecting Patients with Typhoid Fever in Bangladesh, Including Using a Bayesian Latent Class Modeling Approach



CrossMark
click for updates

Kamrul Islam¹, Md. Abu Sayeed¹, Emran Hossen¹, Farhana Khanam¹, Richelle C. Charles^{2,3}, Jason Andrews⁴, Edward T. Ryan^{2,3,5†}, Firdausi Qadri^{1‡*}

1 Centre for Vaccine Sciences, International Centre For Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (icddr), Dhaka, Bangladesh, **2** Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States of America, **3** Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States of America, **4** Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, United States of America, **5** Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, United States of America

† These authors are joint senior authors on this work.
* fqadri@icddr.org

OPEN ACCESS

Citation: Islam K, Sayeed M.A, Hossen E, Khanam F, Charles RC, Andrews J, et al. (2016) Comparison of the Performance of the TPTest, Tubex, Typhidot and Widal Immunodiagnostic Assays and Blood Cultures in Detecting Patients with Typhoid Fever in Bangladesh, Including Using a Bayesian Latent Class Modeling Approach. *PLoS Negl Trop Dis* 10(4): e0004558. doi:10.1371/journal.pntd.0004558

Editor: Stephen Baker, Oxford University Clinical Research Unit, VIET NAM

Received: December 1, 2015

Accepted: February 28, 2016

Published: April 8, 2016

Copyright: © 2016 Islam et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Background

There is an urgent need for an improved diagnostic assay for typhoid fever. In this current study, we compared the recently developed TPTest (Typhoid and Paratyphoid Test) with the Widal test, blood culture, and two commonly used commercially available kits, Tubex and Typhidot.

Methodology

For analysis, we categorized 92 Bangladeshi patients with suspected enteric fever into four groups: *S. Typhi* bacteremic patients ($n = 28$); patients with a fourfold change in Widal test from day 0 to convalescent period ($n = 7$); patients with Widal titer $\geq 1:320$ ($n = 13$) at either

Institut Teknologi Kesehatan & Sains Wiyata Husada Samarinda

Assessment and comparative analysis of a rapid diagnostic test (Tubex[®]) for the diagnosis of typhoid fever among hospitalized children in rural Tanzania

Benedikt Ley^{1,6*}, Kamala Thriemer¹, Shaali M Ame², George M Mtove^{3,4}, Lorenz von Seidlein^{1,4,5}, Ben Amos^{4,6}, Ilse CE Hendriksen^{4,7}, Abraham Mwambuli⁴, Aikande Shoo^{4,6}, Deok R Kim¹, Leon R Ochiai¹, Michael Favorov¹, John D Clemens¹, Harald Wilfing⁸, Jacqueline L Deen^{1,4} and Said M Ali²

Abstract

Background: Typhoid fever remains a significant health problem in many developing countries. A rapid test with a performance comparable to that of blood culture would be highly useful. A rapid diagnostic test for typhoid fever, Tubex[®], is commercially available that uses particle separation to detect immunoglobulin M directed towards *Salmonella* Typhi O9 lipopolysaccharide in sera.

Methods: We assessed the sensitivity and specificity of the Tubex test among Tanzanian children hospitalized with febrile illness using blood culture as gold standard. Evaluation was done considering blood culture confirmed *S. Typhi* with non-typhi salmonella (NTS) and non-salmonella isolates as controls as well as with non-salmonella isolates only.

Results: Of 139 samples tested with Tubex, 33 were positive for *S. Typhi* in blood culture, 49 were culture-confirmed NTS infections, and 57 were other non-salmonella infections. Thirteen hemolyzed samples were excluded. Using all non-*S. Typhi* isolates as controls, we showed a sensitivity of 79% and a specificity of 89%. When the analysis was repeated excluding NTS from the pool of controls we showed a sensitivity of 79% and a specificity of 97%. There was no significant difference in the test performance using the two different control groups ($p > 0.05$).

Conclusion: This first evaluation of the Tubex test in an African setting showed a similar performance to those seen in some Asian settings. Comparison with the earlier results of a Widal test using the same samples showed no significant difference ($p > 0.05$) for any of the performance indicators, irrespective of the applied control group.

Keywords: *Salmonella*, Tubex[®], Widal, Africa, Rapid Diagnostic Test

TUBEX Test Versus Widal Test In The Diagnosis Of Typhoid Fever In Kafr El -Shekh, Egypt

Wafaa M.K. Bakr* , Laila A. El Attar , Medhat S. Ashour ,
Ayman M. El Tokhy

*Microbiology Department, High Institute of Public Health, Alexandria
University*

ABSTRACT

Background: The value of the Widal test for the diagnosis of typhoid fever has been debated for as many years as it has been available. TUBEX test is a serological test which was stated to have the advantages of the Widal test without its controversies. **The aim** of this study was to evaluate TUBEX test versus the Widal test regarding sensitivity and specificity for the diagnosis of typhoid fever in an endemic area like Kafr El -Shekh, Egypt. **Materials and Methods:** Serum samples were collected from typhoid (n=91) and febrile non-typhoid patients (n=25) and used to evaluate the performance of both Widal and TUBEX tests in diagnosis of typhoid fever using IgM anti-LPS ELISA as a reference test. **Results:** TUBEX test had sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of 74.6%, 75%, 74.7%, 89.2% and 58% respectively. Widal test had higher results. **Conclusion and recommendation:** TUBEX test results are not superior to Widal test. TUBEX has a very serious shortcoming regarding its color scoring system. We do not recommend the use of TUBEX test for diagnosis of typhoid fever in Egypt as Widal test which is the test commonly used in diagnosis gave better performance.

Evaluation of Serological Diagnostic Tests for Typhoid Fever in Papua New Guinea Using a Composite Reference Standard

Valentine Siba,^a Paul F. Horwood,^a Kilagi Vanuga,^b Johanna Wapling,^a Rebecca Sehuko,^a Peter M. Siba,^a and Andrew R. Greenhill^{a*}

Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka, Papua New Guinea,^a and Goroka General Hospital, Goroka, Papua New Guinea^b

Typhoid fever remains a major global health problem. A major impediment to improving outcomes is the lack of appropriate diagnostic tools, which have not significantly improved in low-income settings for 100 years. We evaluated two commercially available rapid diagnostic tests (Tubex and TyphiDot), a prototype (TyphiRapid TR-02), and the commonly used single-serum Widal test in a previously reported high-burden area of Papua New Guinea. Samples were collected from 530 outpatients with axillary temperatures of $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$, and analysis was conducted on all malaria-negative samples ($n = 500$). A composite reference standard of blood culture and PCR was used, by which 47 participants (9.4%) were considered typhoid fever positive. The sensitivity and specificity of the Tubex (51.1% and 88.3%, respectively) and TyphiDot (70.0% and 80.1%, respectively) tests were not high enough to warrant their ongoing use in this setting; however, the sensitivity and specificity for the TR-02 prototype were promising (89.4% and 85.0%, respectively). An axillary temperature of $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ correlated with typhoid fever ($P = 0.014$). With an appropriate diagnostic test, conducting typhoid fever diagnosis only on patients with high-grade fever could dramatically decrease the costs associated with diagnosis while having no detrimental impact on the ability to accurately diagnose the illness.

Typhoid fever, caused by the bacterium *Salmonella enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*), remains an important health problem throughout the developing world. There are an estimated 21.6 million cases annually worldwide, resulting in approximately 200,000 deaths (8). While typhoid fever endemicity is geographically widespread, the burden is particularly high in the southern Asia region extending down to Papua New Guinea (PNG), with an incidence rate of 100 to 1,000 per 100,000 (8). The most recent epidemiological study on typhoid fever in PNG was conducted approximately 20 years ago in Goroka, Eastern Highlands Prov-

fever have been developed and evaluated. Previous studies have shown that various prototypes and commercially available diagnostic tests may have advantages over the Widal test (13–15, 25). However, there remains no single test that has proven to be sufficiently sensitive, specific, and practical for use in low-income countries, and as such, these diagnostic kits are seldom used on a large scale.

Rapid diagnostic test (RDT) evaluations to date have used blood culture primarily as the reference standard for typhoid fever diagnosis. Culture provides definitive evidence of infection, but it

Review

Typhoid Fever Diagnosis in Endemic Countries: A Clog in the Wheel of Progress?

Olumide Ajibola^{1,*}, Mari B. Mshelia¹, Bashar H. Gulumbe¹ and Anthonius A. Eze^{2,*}

¹ Department of Microbiology, Faculty of Science, Federal University Birnin Kebbi, P.M.B. 1157 Kalgo, Kebbi State, Nigeria; bata.mari@fubk.edu.ng (M.B.M.); hgbashar@gmail.com (H.B.G.)

² Department of Medical Biochemistry, University of Nigeria, Enugu Campus, Enugu 400241, Nigeria

* Correspondence: olumide.ajibola@fubk.edu.ng (O.A.); anthonius.eze@unn.edu.ng (A.A.E.);
Tel.: +234-81556122969

Received: 7 March 2018; Accepted: 19 April 2018; Published: 25 April 2018



Abstract: Typhoid fever causes significant morbidity and mortality in developing countries, with inaccurate estimates in some countries affected, especially those situated in Sub-Saharan Africa. Disease burden assessment is limited by lack of a high degree of sensitivity and specificity by many current rapid diagnostic tests. Some of the new technologies, such as PCR and proteomics, may also be useful but are difficult for low-resource settings to apply as point-of-care diagnostics. Weak laboratory surveillance systems may also contribute to the spread of multidrug resistant *Salmonella* serovar Typhi across endemic areas. In addition, most typhoid-endemic countries employ serological tests that have low sensitivity and specificity making diagnosis unreliable. Here we review currently available typhoid fever diagnostics, and advances in serodiagnosis of *S. Typhi*.

Keywords: Typhoid fever; *S. Typhi*; serodiagnosis; multidrug resistance; laboratory

Sensitivity and specificity of typhoid fever rapid antibody tests for laboratory diagnosis at two sub-Saharan African sites

Karen H Keddy,^a Arvinda Sooka,^a Maupi E Letsoalo,^b Greta Hoyland,^c Claire Lise Chaignat,^d Anne B Morrissey^e & John A Crump^e

Objective To evaluate three commercial typhoid rapid antibody tests for *Salmonella* Typhi antibodies in patients suspected of having typhoid fever in Mpumalanga, South Africa, and Moshi, United Republic of Tanzania.

Methods The diagnostic accuracy of Cromotest[®] (semiquantitative slide agglutination and single tube Widal test), TUBEX[®] and Typhidot[®] was assessed against that of blood culture. Performance was modelled for scenarios with pretest probabilities of 5% and 50%.

Findings In total 92 patients enrolled: 53 (57.6%) from South Africa and 39 (42.4%) from the United Republic of Tanzania. *Salmonella* Typhi was isolated from the blood of 28 (30.4%) patients. The semiquantitative slide agglutination and single-tube Widal tests had positive predictive values (PPVs) of 25.0% (95% confidence interval, CI: 0.6–80.6) and 20.0% (95% CI: 2.5–55.6), respectively. The newer typhoid rapid antibody tests had comparable PPVs: TUBEX[®], 54.1% (95% CI: 36.9–70.5); Typhidot[®] IgM, 56.7% (95% CI: 37.4–74.5); and Typhidot[®] IgG, 54.3% (95% CI: 36.6–71.2). For a pretest probability of 5%, PPVs were: TUBEX[®], 11.0% (95% CI: 6.6–17.9); Typhidot[®] IgM, 9.1% (95% CI: 5.8–14.0); and Typhidot[®] IgG, 11.0% (6.3–18.4). For a pretest probability of 50%, PPVs were: TUBEX[®], 70.2% (95% CI: 57.3–80.5); Typhidot[®] IgM, 65.6% (95% CI: 54.0–75.6); and Typhidot[®] IgG, 70.0% (95% CI: 56.0–81.1).

Conclusion Semiquantitative slide agglutination and single-tube Widal tests performed poorly. TUBEX[®] and Typhidot[®] may be suitable when pretest probability is high and blood cultures are unavailable, but their performance does not justify deployment in routine care settings in sub-Saharan Africa.

The Comparison of The Clinical Symptoms of Thypoid Fever in Adult Patients (Tubex vs Widal) in Banda Aceh, Aceh Province, Indonesia

Kurnia Fitri **Jamil**¹

¹Division of Tropical and Infectious Diseases, Internal Medicine Department Medical Faculty of Syiah Kuala University/ Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh

*Corresponding author: kurnia_jamil@unsyiah.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Salmonella typhi bacteria infects humans through food or water contaminated by feces or urine of the patients or asymptomatic carrier of typhoid fever. Currently the Tubex and Widal test are the standard test to establish a definitive diagnosis for typhoid fever in Aceh. Unfortunately little known the differences of the sensitivity and specificity of those two diagnostic tests in the relation to clinical symptoms in adult patients with typhoid fever in dr. Zainoel Abidin General Hospital (RSU.DZA) Banda Aceh.

Objectives: To determine the differences in sensitivity and specificity between Tubex and Widal test in adult patients with typhoid fever and its relation to clinical symptoms in RSU.DZA.

Methods: We conducted an descriptive analytic with a cross-sectional design. The subjects were 75 patients aged over 18 years. Data collected from the medical records (MR) since January to December 2013. Inclusion criteria were fever ($>38^{\circ}\text{C}$) between 5-21 days, or suspected typhoid fever, and diagnosed when admitted to hospital. All the patients were test with both diagnostic tools (Tubex and Widal).

Results: Overall, from 75 sampels were tested. Most of the samples ages between 19-28 years old (45%) with male 69%. The sensitivity and specificity of the Tubex test was 84.21 % and 69.64 % respectively. 48.48 % positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were 92.86 %. Fever was found in the whole subject of the research and became the main symptom of the patients when admitted to hospital, followed by headache, abdominal pain, nausea, vomiting and chills.

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Performance of Two Point of Care Typhoid Fever Tests, Tubex TF and Typhidot, in Endemic Countries

Kamala Thriemer*, Benedikt Ley, Joris Menten, Jan Jacobs, Jef van den Ende

Department of Clinical Sciences, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium

Abstract

Background: In the absence of well-equipped laboratory infrastructure in many developing countries the accurate diagnosis of typhoid fever is challenging. Rapid diagnostic tests (RDT) with good performance indicators would be helpful to improve clinical management of suspected cases. We performed a systematic literature review and meta-analysis to determine the performance of TUBEX TF and Typhidot for the diagnosis of typhoid fever using PRISMA guidelines.

Methods: Titles and abstracts were reviewed for relevance. Articles were screened for language, reference method and completeness. Studies were categorized according to control groups used. Meta-analysis was performed only for categories where enough data was available to combine sensitivity and specificity estimates. Sub-analysis was performed for the Typhidot test to determine the influence of indeterminate results on test performance.

Results: A total of seven studies per test were included. The sensitivity of TUBEX TF ranged between 56% and 95%, Specificity between 72% and 95%. Meta-analysis showed an average sensitivity of 69% (95%CI: 45–85) and an average specificity of 88% (CI95%:83–91). A formal meta-analysis for Typhidot was not possible due to limited data available. Across the extracted studies, sensitivity and specificity estimates ranged from 56% to 84% and 31% to 97% respectively.

Conclusion: The observed performance does not support the use of either rapid diagnostic test exclusively as the basis for diagnosis and treatment. There is a need to develop an RDT for typhoid fever that has a performance level comparable to malaria RDTs.

Citation: Thriemer K, Ley B, Menten J, Jacobs J, van den Ende J (2013) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Performance of Two Point of Care Typhoid Fever Tests, Tubex TF and Typhidot, in Endemic Countries. PLoS ONE 8(12): e81263. doi:10.1371/journal.pone.0081263

Editor: Sing Sing Way, Cincinnati Children's Hospital, United States of America

Performance of TUBEX® TF in the diagnosis of enteric fever in private tertiary care Hospital Peshawar, Pakistan

Kamran Khan,¹ Luma Khalid,² Khatira Wahid,³ Iftikhar Ali⁴

Abstract

Objective: To evaluate the performance of TUBEX® TF in diagnosing enteric fever.

Methods: The retrospective study was performed at the Northwest General Hospital and Research Centre, Peshawar, Pakistan, and comprised data of all patients who had blood cultures and TUBEX® TF performed as part of their evaluation from April 2011 to November 2015. SPSS 16 was used for data analysis.

Results: Of the 970 patients, salmonella typhi was isolated in 43(4.43%), paratyphi in 9(0.93%) and other organisms in 162(16.7%). TUBEX® TF was positive in 18(1.86%) cases and negative in 25(2.58%). Of the culture-negative patients, TUBEX® TF was positive in 35(3.6%) and negative in 136(14%). In cases where no organism was cultured, TUBEX® TF was positive in 4(0.4%) and negative in 752(77.5%). The positive predictive value of TUBEX® TF was 31.58% and the negative predictive value was 97.26%. The sensitivity of TUBEX® TF was 41.86% while specificity was 95.97%.

Conclusion: TUBEX® TF with its low sensitivity and positive predictive value was a poor tool for diagnosing enteric fever.

Keywords: Salmonella typhi, Paratyphi, Blood culture, TUBEX® TF. (JPMA 67: 661; 2017)

Introduction

Enteric fever is the name given to a constellation of symptoms and signs resulting from infection with the organism salmonella typhi or paratyphi. Presenting complaints consist of high-grade fever, with anorexia, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, etc. In the first week of illness step ladder pattern of fever is generally present. This is associated with relative bradycardia or pulse temperature dissociation. By the second week rose spots or salmon-coloured macules may be appreciated on the trunk and abdomen. In the third

persons per year). Poor personal hygiene, unclean water and poor sanitary conditions are a few of the reasons responsible for the high incidence of enteric fever in Pakistan.⁴

Salmonella typhi is the main causative organism although paratyphi has also emerged as a major cause of enteric fever.^{4,5} Isolation of the organism from blood, stool and bone marrow is the most reliable method of diagnosis.^{6,7} The necessary equipment and expertise, however, is not widely available. Hence, treatment is

[Diagnostic Test Accuracy Review]

Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever

Lalith Wijedoru¹, Sue Mallett², Christopher M Parry¹

¹Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK. ²Institute of Applied Health Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK

Contact address: Lalith Wijedoru, Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, L3 5QA, UK. lwijedoru@hotmail.com.

Editorial group: Cochrane Infectious Diseases Group.

Publication status and date: Unchanged, published in Issue 5, 2017.

Citation: Wijedoru L, Mallett S, Parry CM. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD008892. DOI: [10.1002/14651858.CD008892.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008892.pub2).

Copyright © 2017 The Authors. Cochrane Database of Systematic Reviews published by John Wiley & Sons, Ltd. on behalf of The Cochrane Collaboration. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-Non-Commercial Licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

ABSTRACT

Background

Differentiating both typhoid (*Salmonella Typhi*) and paratyphoid (*Salmonella Paratyphi A*) infection from other causes of fever in endemic areas is a diagnostic challenge. Although commercial point-of-care rapid diagnostic tests (RDTs) for enteric fever are available as alternatives to the current reference standard test of blood or bone marrow culture, or to the widely used Widal Test, their diagnostic accuracy is unclear. If accurate, they could potentially replace blood culture as the World Health Organization (WHO)-recommended main diagnostic test for enteric fever.

Objectives

To assess the diagnostic accuracy of commercially available rapid diagnostic tests (RDTs) and prototypes for detecting *Salmonella Typhi* or Paratyphi A infection in symptomatic persons living in endemic areas.



Search methods

We searched the Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, MEDLINE, Embase, Science Citation Index, IndMED, African Index Medicus, LILACS, ClinicalTrials.gov, and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) up to 4 March 2016. We manually searched WHO reports, and papers from international conferences on *Salmonella* infections. We also contacted test manufacturers to identify studies.

Selection criteria



Achieving accurate laboratory diagnosis of typhoid fever: a review and meta-analysis of TUBEX® TF clinical performance

Reynaldo Bundalian Jr. ^a, Madonna Valenzuela^b and Raphael Enrique Tiongco ^c

^aCenter for Research and Development, Angeles University Foundation, Angeles City, Philippines; ^bPublic Health Program, Graduate School, Angeles University Foundation, Angeles City, Philippines; ^cDepartment of Medical Technology, College of Allied Medical Professions, Angeles University Foundation, Angeles City, Philippines

ABSTRACT

This review discusses currently available serological diagnostic methods for typhoid fever with a focus on the clinical utility of TUBEX® TF as an alternative to the Widal or Typhidot test. A literature search was conducted in PubMed for related publications written in English. A qualitative analysis was done to determine various serological tests used for typhoid fever diagnosis with emphasis on TUBEX® TF in comparison to the Widal or Typhidot test. Further, a meta-analysis was performed to obtain a pooled estimate of diagnostic accuracy (sensitivity and specificity) using different analysis models. A total of sixteen studies was included in the qualitative analysis. Further screening of these studies yielded ten studies that were used for the meta-analysis. The sensitivity/specificity range of different commonly used serological tests in typhoid patients is between 55-100%/58-100% for TUBEX® TF, 54-67%/54-95% for Typhidot, and 32-95%/4-98% for the Widal test. As for the pooled meta-analysis estimates, the TUBEX® TF showed superior results when differentiating individuals with febrile illness of unknown origin from those with typhoid fever. Overall, the results of this review and meta-analysis suggest that the TUBEX® TF is more advantageous to use as a serological test for typhoid fever diagnosis due to its accuracy and simplicity. However, further studies are still needed to validate our results.

KEYWORDS

Serological test; Widal test; TUBEX® TF; typhoid fever; *Salmonella* Typhi; sensitivity; specificity; meta-analysis

1. Introduction

Typhoid fever, also known as enteric fever, is an infectious disease caused by *Salmonella* Typhi and characterized by clinical symptoms of high fever, fatigue, abdominal pain, diarrhea, headache and complications of bleeding and intestinal perforation [1]. It is transmitted through the ingestion of contaminated food or drinking water.

The definitive diagnosis of typhoid fever is achieved by isolating the *S. Typhi* bacteria from different specimens such as blood, bone marrow, and other body fluids in the laboratory. In many of the developing countries where trained technicians and laboratory facilities are limited, this method remains impractical. Due to this, laboratory diagnosis of typhoid fever in developing

Original Article

Evaluation of a newly developed ELISA against Widal, TUBEX-TF and Typhidot for typhoid fever surveillance

Moustafa A. Fadeel, Brent L. House, Momtaz M. Wasfy, John D. Klena, Engy E. Habashy, Mayar M. Said, Mohamed A. Maksoud, Bassem A. Rahman, Guillermo Pimentel

US Naval Medical Research Unit No. 3 (NAMRU-3), Cairo, Egypt

Abstract

Introduction: Typhoid fever is endemic in many parts of the world and represents a major cause of acute febrile illness (AFI). Rapid and accurate laboratory methods for diagnosis of this disease are needed for both patient care and surveillance situations.

Methodology: Serum samples were collected from AFI patients and used to evaluate the performance of a newly developed ELISA assay that uses a mixture of somatic and flagellar antigens to detect the total antibody response against *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*) infection. The levels of Ig isotype response (IgG, IgM and IgA) were also evaluated, and results were compared to those of TUBEX-TF and Typhidot commercial kits.

Results: Of 234 culture-confirmed typhoid patients, the total Ig ELISA diagnosed 93% compared to 71% using Widal test. This sensitivity level (93%) is higher than that observed for the individual Ig ELISAs (IgG 75%; IgM 79%; IgA 57%) and the commercial tests TUBEX-TF (75%), Typhidot IgM (63%) and Typhidot IgG (28%). An agreement of 73% was achieved between the total Ig ELISA and Widal test. The average specificity of the ELISA was 96%. Using ELISA, up to 200 samples can be tested per run with cost per test at US\$0.20.

Conclusions: The developed ELISA shows superior sensitivity and specificity, when compared to Widal, TUBEX-TF and Typhidot assays, is more cost effective and allows higher throughput. This method is highly recommended for active surveillance studies or outbreak investigations of typhoid fever.

Key words: typhoid; serological diagnosis; ELISA; surveillance

J Infect Dev Ctries 2011; 5(3): 169-175.

(Received 28 June 2010 – Accepted 22 November 2010)

Copyright © 2011 Fadeel *et al.* This is an open-access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

Typhoid fever, resulting from infection by *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar

8]. Efforts to develop faster and more sensitive and specific serological assays for the diagnosis of typhoid fever have led to the commercialization of

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama Muchammad Ibnu Rifaldy lahir pada tanggal 03 April 2000 di Samarinda. Anak pertama dari Bapak Badriansyah dan bu Ermawaty. Memulai pendidikan pada tahun 2005 di TK PAUD Barunawati 3 Pelindo. Penulis melanjutkan pendidikan Sekolah Dasar pada tahun 2006 di Sekolah Dasar Negeri 006 Samarinda dan lulus pada tahun 2012. Penulis melanjutkan Sekolah Menengah Pertama Negeri 11 Samarinda dan lulus tahun 2015. Penulis melanjutkan Sekolah Menengah Kejuruan Kesehatan (Analis Kesehatan) dan lulus pada tahun 2018. Pada tahun yang sama penulis melanjutkan ke perguruan tinggi Institut Teknologi Kesehatan dan Sains Wiyata Husada Samarinda Program Studi D-III Analis Kesehatan.

Penulis juga aktif dalam kegiatan organisasi mahasiswa kampus. Pengalaman organisasi penulis sebagai anggota Kesekretariatan Himpunan Mahasiswa Prodi D-III Analis Kesehatan dalam periode 2019-2020, sebagai Ketua Organisasi Himpunan Mahasiswa Jurusan Teknologi Laboratorium Medik (HMJ TLM) ITKes WHS dalam periode masa jabatan 2020-2021, koordinator Bidang KPSPDM unit kegiatan mahasiswa Keluarga Mahasiswa Muslim ITKes WHS (GAMAMIS) dalam periode 2019-2020, Anggota Bidang Kesekretariatan unit kegiatan mahasiswa Keluarga Mahasiswa Muslim ITKes WHS (GAMAMIS) dalam periode 2020-2021, Staff Departement Human Capital Ikatan Mahasiswa Teknologi Laboratorium Medik (IMATELKI) dalam periode 2019-2020, Kepala Departement Human Capital Ikatan Mahasiswa Teknologi Laboratorium Medik (IMATELKI) dalam periode 2020-2021, dan Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) SEKA-limatan periode 2020-2021.

Pada bulan Maret hingga April 2021 penulis melaksanakan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di Laboratorium Kesehatan Provinsi Kalimantan Timur dan bulan April hingga mei 2021 di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Penulis menyelesaikan pendidikan di Institut Teknologi Kesehatan dan Sains Wiyata Husada Samarinda dengan

melaksanakan tugas akhir berupa Karya Tulis Ilmiah (*literature review*) yang berjudul “Uji Pemeriksaan Tubex Pada *Salmonella Typhi* Anak”.

