

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

Abstract

The obstacles to establish early diagnosis of typhoid fever are its unspecific and various symptoms. Since finding bacteria *S. typhi* in culture as definitive diagnosis has many disadvantages, PCR technique with its closest sensitivity and specificity values to *S.typhi* culture recently is recommended as the gold standard in diagnosing typhoid fever. Tubex TF® is a competitive semiquantitative agglutination test to detect IgM antibody against O-9 *S.typhi* lipopolysaccharide antigen that appears on day 3-4 of fever so it can be used as early detection of typhoid fever. The aim this research is to evaluate the accuracy of of Tubex TF® in diagnosing typhoid fever in children on the fourth day of fever compared with the nested-PCR. This is a diagnostic study was conducted in January-August 2011 on Dr Mohammad Hoesin Hospital Palembang. Samples are collected by consecutive sampling method and blood sample was taken on the fourth day of fever. Data analyzes using SPSS 15.0. As much as 70 subject included in the study. Value of Tubex TF® 5-10 obtained with the 28 subjects in which 12 subjects (43%) nested-PCR positive test and 16 subjects (57%) nested-PCR test negative. The sensitivity and specificity obtained was 63% and 69%, a positive expected value of 43% and 83% negative expected value. As a conclusion is Tubex TF® can not be used in diagnosing typhoid fever in children on the fourth day because of the sensitivity and specificity of the Tubex TF® is low.

Keywords: *Tubex TF®*, typhoid fever in children, diagnostic test

1. Pendahuluan

Demam tifoid adalah penyakit infeksi sistemik akut yang disebabkan oleh kuman *Salmonella enterica* serotipe *typhi* yang dikenal dengan nama *Salmonella typhi* (*S. typhi*).¹⁻³ 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.³ Prevalensi demam tifoid di Indonesia adalah 350-810/100.000 penduduk dengan jumlah kematian lebih dari 20.000/tahun.⁴⁻⁶ Penyakit ini tidak terbatas pada umur tertentu, namun cukup tinggi pada anak umur di atas 5 tahun.²⁻³

Diagnosis demam tifoid ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan laboratorium. Manifestasi klinis demam tifoid bervariasi dan tidak spesifik sehingga membuat penegakkan diagnosis menjadi sulit.^{3,7-9} Secara laboratorium ada beberapa pemeriksaan untuk mendeteksi *S. typhi* yaitu biakan kuman *S. typhi*, uji serologi untuk mendeteksi antibodi terhadap antigen *S. typhi* dan penentuan adanya antigen spesifik dari *S. typhi* serta pemeriksaan pelacak DNA kuman *S. typhi*.^{3,7,10} Diagnosis pasti ditegakkan bila ditemukan adanya kuman *S. typhi*^{3,11-12} tetapi terdapat kelemahan seperti waktu yang lama, sulit dilakukan di daerah, adanya penggunaan antibiotika, jumlah bakteri yang sangat minimal, volume spesimen yang tidak mencukupi dan waktu pengambilan spesimen yang tidak tepat.^{3,5,7,13-16} Hal ini menyebabkan beberapa peneliti sudah mulai menganjurkan teknik *polymerase chain reaction* (PCR) sebagai baku emas dalam mendiagnosis demam tifoid,^{14,17-22} karena sensitivitas dan spesifitasnya lebih tinggi daripada biakan kuman. Pemeriksaan serologis yang rutin digunakan adalah widal namun sudah tidak dianjurkan lagi karena sensitivitas dan spesifitasnya rendah.^{10,23} Salah satu uji serologis lain adalah Tubex TF[®] yang merupakan uji aglutinasi kompetitif semikuantitatif untuk mendeteksi adanya antibodi IgM terhadap antigen lipopolisakarida (LPS) O-9 *S. typhi* dan tidak mendeteksi IgG.^{3,24-26} Berdasarkan kepustakaan IgM akan muncul 48 jam setelah terpapar antigen²⁷ namun beberapa kepustakaan lain menyatakan bahwa IgM akan muncul pada hari ke 3-4 demam,^{26,28-30} Antigen LPS O-9 sangat spesifik terhadap salmonella serogrup D karena mengandung gula yang sangat jarang yaitu epitop *α-D-tyvelose* sehingga reaksi silang dengan kuman salmonella nontyphi atau non-salmonella typhi sangat kecil terjadi. Antigen LPS O-9 adalah tipe *thymus-independent*, sangat imunogenik dan responsif terutama pada anak.^{3,17-18,23,31-32} Prosedur mudah, praktis, tidak perlu tenaga terlatih dan hasilnya cepat. Sampai saat ini belum ada penelitian yang menggunakan uji Tubex TF[®] untuk mendiagnosis demam tifoid pada anak dengan demam hari ke-4, sehingga pada penelitian ini bertujuan untuk menilai

ketepatan Tubex TF[®] dalam mendiagnosis demam tifoid pada anak pada demam hari ke-4.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan uji diagnostik terhadap 70 anak yang berusia 5-15 tahun yang datang ke Instalasi Rawat Jalan Anak dan Instalasi Rawat Darurat Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada bulan Januari hingga bulan Agustus 2011.

Kriteria inklusi: anak demam pada hari ke-4 dengan gejala saluran pencernaan, suhu aksila $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, ada persetujuan dari keluarga dan menandatangani informed consent. Kriteria eksklusi: infeksi saluran nafas atas dengan gejala kataral, infeksi saluran nafas bawah, infeksi sistem saraf pusat dan pasien dalam pengobatan kortikosteroid serta imunokompromise.

Sampel darah diambil sebanyak 9 ml yang selanjutnya dibagi 2 ml (EDTA) untuk pemeriksaan darah rutin dan metode *nested-PCR* 1 ml, untuk penelitian lain yaitu biakan darah diambil 5 ml dan 1 ml untuk pemeriksaan Tubex TF[®].

Tubex TF[®]

Tubex TF[®] yang digunakan adalah produksi dari pabrik IDL Biotech AB, Sweden. Spesimen menggunakan sampel serum atau plasma heparin. Sampel serum harus disimpan pada suhu 2-8°C atau frozen ($\leq -18^{\circ}\text{C}$ bila tidak digunakan segera). Prosedur pemeriksaan dilakukan sesuai dengan prosedur yang dikeluarkan oleh pabrik. Kriteria penilaian Tubex TF[®] yaitu negatif dengan nilai 0-2, borderline 3 (belum dapat disimpulkan), nilai 4 positif lemah, nilai 6-10 positif kuat. Sementara nilai intermediate 1,3,5,7 dan 9 memang tidak terdapat pada skala warna tetapi bisa diekstrapolasi.²⁴

Nested-PCR.

Perangkat *nested-PCR* yang digunakan adalah DNA *Thermal Cycler merk I-cycle* dengan nomor seri 582BR017182 produksi Biorad[®] USA 2006 dengan menggunakan primer primer ST1 (5'-ACT GCT AAA ACC ACT ACT-3'), ST2 (5'-ACT GCT AAA ACC ACT ACT -3'), ST3 (5'-AGA TGG TAC TGG CGT TGC TC-3') dan primer ST4 (5'-TGG AGA CTT CGG TCG CGT AG-3').¹⁷⁻¹⁹ Prosedur yang dilakukan terdiri dari tiga tahapan yaitu denaturasi, anealing dan DNA polymerase extension yang kemudian hasilnya akan divisualisasikan dan hasil positif bila didapatkan amplikon berupa pita/band sebesar 100-200 bp.

Penyajian data

Data akan disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis dengan menggunakan piranti lunak SPSS 15.0.

3. Hasil

Karakteristik subjek penelitian

Usia tertinggi subjek penelitian adalah 14 tahun dan terendah 5 tahun dengan persentase terbesar usia subjek penelitian terdapat pada kelompok usia < 8 tahun yaitu 39 subjek (56%) dengan rerata usia anak adalah 7,53 ± 2,4 tahun. Distribusi jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebanyak 39 subjek (56%). Tabel 1 menggambarkan karakteristik umum subjek penelitian.

Tabel 1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian (N=70)

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Usia (tahun)		
< 8 tahun	39	56
≥ 8 tahun	31	44
Jenis Kelamin		
Laki-laki	39	56
Perempuan	31	44
Pendidikan		
Tidak sekolah	8	11
TK	16	23
SD	43	62
SMP	3	4
Status Gizi		
Gizi Kurang	23	33
Gizi Baik	45	64
Gizi Lebih	2	3
Jumlah	70	100

Riwayat pemberian antibiotika terdapat 36 subjek (51%) dengan penggunaan antibiotika selama 2 hari (28%). Sebagian besar subjek penelitian memiliki pola demam remittent yaitu sebanyak 40 subjek (57%). Gangguan saluran pencernaan banyak mengalami gangguan mual (96%), anoreksia (79%), nyeri perut (66%) dan muntah (49%). Gejala penyerta lainnya didapatkan malaise (86%), sakit kepala (50%) dan nyeri menelan (40%).

Ketepatan hasil Tubex TF® dibandingkan nested-PCR dalam mendiagnosis demam tifoid pada anak pada demam hari ke-4

Pemeriksaan Tubex TF®

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*. Tabel 2 menggambarkan analisis ketepatan hasil uji Tubex TF dibandingkan *nested-PCR*.

Tabel 2. Ketepatan hasil uji Tubex TF® dibandingkan *nested-PCR*

		<i>Nested PCR</i>		Total
		Positif	Negatif	
Uji Tubex	Positif	12	16	28
TF®	Negatif	7	35	42
Total		19	51	70

Sensitivitas = 63% (IK95%:61,6% sampai 64,4%)
 Spesifisitas = 69% (IK95%:58,0% sampai 80,0%)
 Nilai Duga Positif = 43% (IK95%:31,0% sampai 55,0%)
 Nilai Duga Negatif = 83% (IK95%:74,2% sampai 83,9%)
 Prevalens = 27%
 Rasio Kemungkinan (+) = 2,01
 Rasio Kemungkinan (-) = 0,54

Pemeriksaan *nested-PCR*

Hasil pemeriksaan *nested-PCR* positif didapatkan pada 19 subjek. Hasil *nested-PCR* positif bila didapatkan amplikon DNA *S.typhi* berupa pita/band sebesar 100-200bp.

4. Pembahasan

Angka kejadian tertinggi ditemukan pada kelompok usia 5-7 tahun yaitu 39 subjek (56%) dengan rerata usia 7,5 tahun dan simpang baku 2,4 tahun. Tidak terdapat perbedaan jenis kelamin pada penelitian ini. Berdasarkan kepustakaan bahwa pada demam tifoid tidak terdapat perbedaan jenis kelamin dan lebih banyak terjadi pada anak usia sekolah. Di Indonesia sendiri sekitar 91% usia 3-19 tahun namun sebagian besar diatas usia 5 tahun, di Amerika Selatan melaporkan usia 5-19 tahun.³ Sedangkan menurut penelitian Kawano pada tahun 2007 melaporkan risiko tertinggi terjadi pada anak umur 10-20 tahun,³¹ Rahman pada tahun 2007 melaporkan antara umur 5-18 tahun,³³ sedangkan menurut Said (2007) melaporkan antara umur 5-10 tahun (55,6%).³⁴

Gejala klinis pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian menurut Surya tahun 2006 yang melaporkan mual (94,2%), nyeri perut (69,2%), muntah (51,9%), anoreksia (86,5%), sakit kepala (75%), kecuali diare (61,5%). Hal ini disebabkan subjek pada penelitian Surya adalah orang dewasa dimana pada orang dewasa diare lebih dahulu terjadi daripada konstipasi,¹⁴ sedangkan pada anak lebih sering terjadi konstipasi terlebih dahulu baru diikuti dengan diare. Hasil penelitian ini juga sedikit berbeda menurut Said (2007) dimana pada penelitiannya diare lebih sering (34,9%) dibandingkan dengan konstipasi (13,6%). Selain itu Said juga melaporkan mual (73,4%), muntah (59,2%), nyeri perut (50,9%), anoreksia (35,5%) dan melena (2,4%). Gejala lain juga dilaporkan seperti batuk (45%), sakit kepala (37,3%), malaise (28,4%), nyeri menelan (13%) dan mengigau (4,7%). Adanya persentase melena dan mengigau pada hasil penelitian Said dikarenakan lama demam yang diderita sudah memasuki minggu kedua sehingga gejala klinisnya sudah lebih berat.³⁴ Sebagian besar subjek telah mendapatkan antibiotika pada saat sebelum ke rumah sakit yaitu sebesar 36 subjek (51%). Berdasarkan kepustakaan tidak ada pengaruh pemberian antibiotika terhadap hasil pemeriksaan Tubex TF® dan PCR, karena pada Tubex TF® yang berperan adalah imunoglobulin sedangkan pada PCR kuman yang sudah mati karena

pemberian antibiotika masih bisa dideteksi.³⁴ Hasil penelitian ini sama dengan penelitian oleh Olsen (2004) yang melaporkan pemakaian antibiotika sebesar 99% namun tidak ada perbedaan bermakna antara pemberian antibiotika dengan hasil pemeriksaan Tubex TF[®] yang didapatkan.³⁵ Menurut hasil penelitian oleh Said (2007) dilaporkan bahwa penderita yang telah mendapatkan antibiotika memiliki kesempatan yang sama dengan penderita yang belum mendapatkan antibiotika untuk mendapatkan hasil Tubex TF[®] positif.³⁴

Analisis hasil pemeriksaan Tubex TF[®] terhadap nested-PCR

Penelitian awal oleh Lim (1998) melaporkan nilai positif Tubex TF[®] adalah 5-8 dengan median 7.²⁶ Said (2007) melaporkan hasil Tubex TF[®] positif pada nilai 7-10 sebanyak 30,2% dengan hasil biakan darah yang positif ditemukan adanya kuman *S.typhi*,³⁴ sedangkan menurut Rahman (2007) nilai Tubex TF[®] positif pada nilai 6-8 dengan biakan positif.³³ Pada penelitian ini hasil Tubex TF[®] 5-10 didapatkan pada 28 subjek dengan 12 subjek (43%) positif uji *nested-PCR* dan 16 subjek (57%) negatif uji *nested-PCR* dengan nilai sensitivitas sebesar 63%, spesifisitas sebesar 69%, artinya bila ada penderita demam tifoid diperiksa dengan Tubex TF[®] maka 63% penderita ini akan positif terdeteksi oleh Tubex TF[®]. Namun bila hasil uji Tubex TF[®] negatif maka 69% dapat dipastikan negatif demam tifoid atau tidak menderita demam tifoid. Nilai duga positif berdasarkan uji Tubex TF[®] sebesar 43% menunjukkan peluang seseorang menderita demam tifoid hanya sebesar 43% bila didapatkan hasil Tubex TF[®] 5-10, sedangkan nilai duga negatif berdasarkan uji Tubex TF[®] sebesar 83% menunjukkan peluang seseorang tidak menderita demam tifoid sebesar 83% bila didapatkan hasil Tubex TF[®] negatif.

Hasil pada penelitian ini tidak terlalu baik bila dibandingkan dengan beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian awal oleh Lim (1998) melaporkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 100%.²⁶ Olsen (2004) juga melaporkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 78% dan 94%.³⁵ Said (2007) melaporkan sensitivitas 100%, spesifisitas 96% dengan hasil Tubex TF[®] pada nilai 7-10 sebanyak 30,2% yang dibandingkan dengan biakan darah yang positif ditemukan kuman *S.typhi*.³⁴ Hal ini mungkin disebabkan karena pada penelitian terdahulu rata-rata sampel diambil pada saat demam diatas 5 hari sedangkan pada penelitian ini pemeriksaan dilakukan pada demam hari ke-4 dimana kemungkinan timbulnya IgM masih sedikit walaupun berdasarkan kepustakaan IgM akan muncul pada hari ke 3-4 demam.^{26,28-30} Selain itu terdapat kemungkinan terkena infeksi kuman *Salmonella* grup D lain seperti *S.enteritidis* namun tidak invasif dan tidak menstimulasi respons antibodi sistemik.³⁰

Hasil pemeriksaan *nested-PCR* didapatkan hasil *nested-PCR* negatif namun hasil Tubex TF[®] positif, hal ini mungkin disebabkan karena jumlah kuman yang dapat dideteksi oleh *nested-PCR* terlalu sedikit walaupun terdapat laporan yang mengatakan bahwa kuman yang sudah mati pun masih bisa terdeteksi oleh *nested-PCR*, kemungkinan terdapat adanya inhibitor DNA polimerase yang sering terdapat pada cairan biologi, atau salah prosedur,^{26,30} namun sudah diulang dan hasilnya tetap sama.

Keterbatasan penelitian ini adalah kemungkinan adanya reaksi silang yang terjadi dan pembacaan sampel dari Tubex TF[®] berdasarkan pembacaan warna sehingga dapat terjadi kesalahan dalam interpretasi hasil skoring.

5. Kesimpulan

Nilai uji Tubex TF[®] 5-10 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[®] dalam mendiagnosis demam tifoid pada anak pada demam hari ke-4. Disarankan untuk selanjutnya dilakukan penelitian berikutnya dengan membandingkan Tubex TF[®] dengan uji serologis lain pada demam hari ke-3, 4 dan 5.

Daftar Acuan

1. Cleary TG. Salmonella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics (16th edition), WB Saunders, Philadelphia; 2000.p.842-8.
2. Parry CM. Epidemiological and clinical aspects of human typhoid fever. 2005.
3. Diagnosis of typhoid fever. In: Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. World Health Organization. 2003.p.7-18.
4. Tumbelaka AR. Tata laksana demam tifoid pada anak. Dalam: Pediatrics updates. Editor: Trihono PP, Praborini A. Naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak IDAI Jaya. 2003.
5. Oesman F. Penanganan demam pada anak secara profesional: Pemeriksaan laboratorium pada demam tifoid. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak XLIV, FKUI. 2005.p.25-31.
6. Kadang JK. Pengenalan Demam Tifoid. Diunduh dari: <http://mila110.tripod.com/tifoid.htm>. 2009.
7. Tumbelaka AR dan Retnosari S. Immunodiagnosis Demam Tifoid. Dalam: Pendekatan Immunologis Berbagai Penyakit Alergi dan Infeksi. Editor: Akib AAP, Tumbelaka, AR, Matondang CS. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran

- Berkelanjutan Ilmu Kesehatan Anak XLIV, FKUI. Jakarta; 2001.h.65
8. Pawitro UE, Noorvitry M dan Darmowandoyo W. Demam Tifoid. Dalam: Soegijanto S, Ed. Ilmu Penyakit Anak: Diagnosa dan Penatalaksanaan, edisi 1. Jakarta: Salemba Medika. 2002.h.1-43
 9. Darmowandoyo D. Demam Tifoid. Dalam: Continuing Education Ilmu Kesehatan Anak XXXIII. Surabaya Intellectual Club. 2003.h.19-34.
 10. Tumbelaka AR. Tata laksana demam tifoid pada anak. Dalam: Pediatrics updates. Editor: Trihono PP, Praborini A. Naskah lengkap pendidikan kedokteran berkelanjutan ilmu kesehatan anak IDAI Jaya. 2003.
 11. Darmowandoyo W. 2002. Demam Tifoid. Dalam: Soedarmo SS, Garna H, Hadinegoro SR, Eds. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Anak: Infeksi & Penyakit Tropis, edisi 1. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 2002.h.367-375
 12. Gen Lt, Kalra SP, Naithani EN and Metha SR. Current Trends in the Management: of Typhoid Fever. MJAFI; 2003; 59:130-135
 13. Wain J, Bay PVB, Vinh H, Duong NM, Diep TS and Walsh AL. Quantitation of bacteria in bone marrow from patients with typhoid fever: relationship between counts and clinical features. J Clin Microbiol. 2001.39(4):1571-6.
 14. Surya H, Setiawan B, Shatri H, Sudoyo AW dan Loho T. Perbandingan Pemeriksaan Uji Tubex Tf dengan Uji Widal dalam Mendiagnosis Demam Tifoid. Tesis. Jakarta: FKUI. 2006.
 15. Gasem MH. Culture of Salmonella typhi and Salmonella paratyphi from Blood and Bone Marrow in Suspected Typhoid Fever. In: Typhoid Fever Clinical and Epidemiological Studies in Indonesia. 2001.p.43.
 16. Parry CM. Typhoid fever. N Engl J Med. 2002;347(22).p.1770-82.
 17. Haque A, Ahmed J and Qureshi JA. Early detection of typhoid by polymerase chain reaction. Ann Saudi Med. 1999;19(4).p.337-40.
 18. Hatta M and Smits HL. Detection of salmonella typhi by nested polymerase chain reaction in blood, urine and stools samples. Am J Trop Med Hyg. 2007; 76(1).p.139-143
 19. Song JH. Detection of salmonella typhi in the blood of patients with typhoid fever by polymerase chain reaction. J of clin microbiology. 1993.31(6).p.1439-43.
 20. Massi MN, Shirakawa T, Gotoh A, Bishnu A, Hatta M and Kawabata M. Rapid diagnosis of typhoid fever by PCR assay using one pair of primers from flagellin gene of *Salmonella typhi*. J Infect Chemother. 2003;9(3).p.233-7
 21. Ambati SR, Nath G and Das BK. Diagnosis of typhoid fever by polymerase chain reaction. Indian Journal of Pediatrics. 2007.74.p.909-914
 22. Prakash P. Evaluation of nested PCR in diagnosis of typhoid fever. J of clin microbiology. 2005; 43(1):431-2
 23. Dalima A dan Wahono A. Diagnosis Laboratorium Demam Tifoid. Suplemen Naskah Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik FKUI. Jakarta.2002.h.1-9
 24. Tubex TF. Biotech. IDL. 2005
 25. Oracz G, Feleszko W and Golicka D. Rapid Diagnosis of Acute Salmonella Gastrointestinal Infection. Clin Infect Dis. 2003; 36:p.112-5.
 26. Lim PL, Tam FCH, Cheong YM and Jegathesan M. One-step 2-minute test to detect typhoid-specific antibodies based on particle separation in tubes. J Clin Microbiol. 1998;36(8):p.2271-8.
 27. Janeway CA. The immune system in health and disease. In: Immunology (5th edition). Garland Publishing, New York. 2001.
 28. Kubly J. Immunology WH. Freeman & Company, New York. 1992.p.272-273
 29. Prasetyo RV. Metode Diagnostik Demam Tifoid pada Anak. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unair.2009.
 30. Rustandi. Demam Tifoid. Dalam: Imunologi Klinik. Rumah Sakit Hasan Sadikin. 2010.
 31. Kawano RL, Leano SA and Agdamag DM. Comparison of serological tests kits for diagnosis of typhoid fever in the Philippines. J Clin Microbiol. 2007;45:p.246-247.
 32. House D. Serology of Typhoid fever in area of endemicity and its relevance to diagnosis. J Clin Microbiol. 2001; 39(3):p.1002-7.
 33. Kalra SP, Naithani N, Mehta SR and Swamy AJ. Current trends in the management of typhoid fever. MJAFI. 2003;59:p.130-5.
 34. Said NF, Satari HI, Tambunan T and Oesman F. Serology Test in Diagnostic of Typhoid Fever at child health department cipto mangunkusumo hospital. FKUI. Tesis. 2007.
 35. Olsen SJ. 2004. Evaluation of Rapid Diagnostic Tests for Typhoid Fever. J Clin Microbiol. 2004;p.1885-9.
 36. Arif M. Perbandingan tes imunoserologi terhadap kultur dan polymerase chain reaction pada suspek demam tifoid di Makasar. Konas PDS Patklin dan PIT VI. Makasar.2007.h.253--261