HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN TUBEX DENGAN DEMAM TIFOID PADA PASIEN ANAK

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagai Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

VELLA AZAHRA KUSUMA AROFAH, 030002300107

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

Bidang Ilmu : Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN TUBEX DENGAN DEMAM TIFOID PADA PASIEN ANAK

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagai Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

VELLA AZAHRA KUSUMA AROFAH, 030002300107

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN TUBEX DENGAN DEMAM TIFOID PADA PASIEN ANAK

Vella Azahra Kusuma Arofah

NIM 030002300107

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran

Universitas Trisakti

Pada Hari...Rabu..., Tanggal..1..Juli.....2026.

Pembimbing

Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp. PK, Subsp. KV (K)

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN TUBEX DENGAN DEMAM TIFOID PADA PASIEN ANAK

VELLA AZAHRA KUSUMA AROFAH

NIM 030002300107

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Proposal Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, Tanggal 1 Juli 2026

Ketua Penguji

Nama : Dr. dr. Yenny, Sp. FK

NIK : 2613/USAKTI ……

Anggota Penguji I

Nama : Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp. PK, Subsp. KV (K)

NIK : 2262/USAKTI ……

Anggota Penguji II

Nama : dr. Mulia Rahmansyah, Sp. Rad

NIK : 3671/USAKTI ……

Jakarta, 1 Juli 2026

Dekan

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr.dr. Yenny, Sp.FK

NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Vella Azahra Kusuma Arofah
NIM	: 030002300107
Program Studi	: Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Jl. Balong Gg. 02 Mijen RT/RW 004/007 Sudiroprajan, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah
Telepon / mobile	: 08976300100
E-mail	: 030002300107@std.trisakti.ac.id
Judul Skripsi	: Hubungan Hasil Pemeriksaan Tubex dengan Demam Tifoid pada Pasien Anak

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 18 Juni 2026



Vella Azahra Kusuma Arofah

NIM: 030002300107

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT Yang Maha Esa atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan proposal skripsi yang berjudul "Hubungan Hasil Pemeriksaan Tubex dengan Demam Tifoid pada Pasien Anak."

Pemilihan topik penelitian ini didasarkan pada minat penulis terhadap bidang ilmu pemeriksaan laboratorium. Penulis berharap proposal skripsi ini dapat memberikan manfaat serta kontribusi dalam menambah pemahaman terhadap bidang yang diteliti.

Tersusunnya proposal ini tentunya tidak lepas dari bantuan, dukungan, serta arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berperan dalam proses penyusunan proposal ini. Ucapan terima kasih secara khusus penulis sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp. PK, Subsp. KV (K), selaku dosen pembimbing, yang telah dengan sabar memberikan bimbingan, waktu, serta masukan berharga selama proses penulisan berlangsung.

Penulis menyadari bahwa proposal skripsi ini masih memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun guna menyempurnakan proposal ini, sehingga dapat memberikan kontribusi yang positif sesuai dengan tujuan penelitian.

DAFTAR ISI

HALAMAN

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING ii
HALAMAN PENGESAHAN TIM PENGUJI DAN DEKAN iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI iv
KATA PENGANTAR v
DAFTAR ISI vi
DAFTAR TABEL viii
DAFTAR GAMBAR ix
DAFTAR LAMPIRAN x
DAFTAR ARTI SINGKATAN xi

BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 3
1.3.1 Tujuan umum 3
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
1.5.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Manfaat untuk profesi 3
1.5.3 Manfaat untuk masyarakat 4

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 5
2.1 Tinjauan pustaka 5
2.1.1 Demam tifoid 5
2.1.1.1 Definisi 5
2.1.1.2 Epidemiologi 5
2.1.1.3 Etiologi 6
2.1.1.4 Faktor risiko 7
2.1.1.5 Manifestasi klinis 8
2.1.1.6 Patofisiologi 9
2.1.1.7 Diagnosis dan pemeriksaan penunjang 10
2.1.1.7.1 Kultur darah 11
2.1.1.7.2 *Polymerase Chain Reaction* (PCR) 11
2.1.1.7.3 Kultur sumsum tulang 12
2.1.1.7.4 Kultur feses 12
2.1.1.7.5 Pemeriksaan serologi cepat 12
2.1.1.8 Komplikasi 14
2.1.1.9 Tatalaksana 15
2.1.2 Pemeriksaan Tubex 16
2.1.2.1 Definisi 16
2.1.2.2 Mekanisme 16

2.1.2.3 Faktor yang memengaruhi hasil pemeriksaan Tubex 18
2.1.3 Hubungan pemeriksaan Tubex dengan diagnosis demam tifoid 21
2.2 Ringkasan pustaka 22
2.3 Kerangka teori 24

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 25
3.1 Kerangka konsep 25
3.1.1 Variabel penelitian 25
3.1.1.1 Variabel bebas 25
3.1.1.2 Variabel tergantung 25
3.2 Definisi operasional 26

BAB IV METODE 27
4.1 Desain 27
4.2 Lokasi dan waktu 27
4.2.1 Lokasi penelitian 27
4.2.2 Waktu penelitian 27
4.3 Populasi dan sampel penelitian 27
4.3.1 Populasi 27
4.3.1.1 Populasi target 27
4.3.1.2 Populasi terjangkau 27
4.3.2 Sampel 27
4.3.2.1 Kriteria pemilihan sampel 28
4.3.2.1.1 Kriteria inklusi 28
4.3.2.1.2 Kriteria eksklusi 28
4.3.3 Perhitungan jumlah sampel 28
4.3.4 Cara pengambilan sampel 30
4.4 Bahan dan instrumen 30
4.5 Analisis data 31
4.5.1 Analisis univariat 31
4.5.2 Analisis bivariat 31
4.6 Alur kerja penelitian 32
4.7 Etika penelitian 32
4.8 Penjadwalan penelitian 33

DAFTAR PUSTAKA 34
LAMPIRAN 39

DAFTAR TABEL

HALAMAN

Tabel 1. Ringkasan pustaka 22
Tabel 2. Definisi operasional 26
Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian 33

DAFTAR GAMBAR

HALAMAN

Gambar 1. Antigen-antigen *Salmonella typhi* 7
Gambar 2. Patogenesis demam tifoid 9
Gambar 3. Skala warna Tubex TF 17
Gambar 4. Kinetika antibodi IgM *Salmonella* O9 pada tiga kasus suspek tifoid 17
Gambar 5. Kerangka teori 24
Gambar 6. Kerangka konsep 25
Gambar 7. Alur kerja 32

DAFTAR LAMPIRAN

HALAMAN

Lampiran 1. *Dummy table* distribusi karakteristik subjek studi 39
Lampiran 2. *Dummy table* hubungan hasil pemeriksaan Tubex dan terdiagnosis demam tifoid 39

DAFTAR ARTI SINGKATAN

DALYs	= *Disability Adjusted Life Years*
DBD	= Demam Berdarah Dengue
DPPT	= *Dual-path Platform for Typhoid*
EDTA	= *Ethylenediaminetetraacetic acid*
HIV	= *Human Immunodeficiency Virus*
HlyE	= Hemolysin E
IgA	= *Immunoglobulin A*
IgM	= *Immunoglobulin M*
IgG	= *Immunoglobulin G*
IMBI	= *Inhibition Magnetic Binding Immunoassay*
IMT	= Indeks Massa Tubuh
KLB	= Kejadian Luar Biasa
LPS	= Lipopolisakarida
MDR	= *Multidrug Resistant*
NICD	= *The National Institute for Communicable Diseases*
NTS	= *Non-Typhoidal Salmonella*
PCR	= *Polymerase Chain Reaction*
RSUD	= Rumah Sakit Umum Daerah
SD	= *Standard Diagnostic*
SPSS	= *Statistic Package for Social Sciences*
WHO	= *World Health Organization*
XDR	= *Extensively Drug Resistant*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Demam tifoid adalah penyakit demam sistemik yang disebabkan oleh infeksi akut bakteri Gram negatif *Salmonella enterica serovas typhi*, yang biasanya disebabkan oleh makanan atau air yang terkontaminasi.[1–3] Demam tifoid bersifat sporadik endemik di negara-negara berkembang dan ditemukan sepanjang tahun.[3,4] *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sekitar 11 hingga 21 juta kasus dan angka kematian sekitar 128.000 hingga 161.000 terjadi setiap tahun di seluruh dunia. Di Indonesia, demam tifoid prevalensinya mencapai pada angka 1,6%.[3] Insiden demam tifoid pertahunnya sekitar 900.000 kasus, dengan angka kematian 20.000 tiap tahunnya dan terus meningkat.[5] Usia 3-19 tahun menjadi rentang usia paling tinggi kasus demam tifoid karena memiliki aktivitas yang banyak sehingga kurang waktu untuk memperhatikan sumber dan kebersihan makanannya.[3,4] Manifestasi klinis penyakit ini adalah demam berkepanjangan, gangguan fungsi pencernaan seperti diare atau konstipasi, pusing, malaise, dan anoreksia yang tidak khas, menjadikan demam tifoid sulit ditegakkan dan diperlukan pemeriksaan laboratorium penunjang untuk menegakkan diagnosis demam tifoid.[4,6]

Baku emas untuk menegakkan diagnosis demam tifoid adalah kultur darah dengan akurasi diagnosis 70-75% pada minggu pertama penyakit.[6,7] Akan tetapi kultur darah dinilai cukup mahal, memerlukan keahlian laboratorium yang mumpuni, dan memakan waktu beberapa hari untuk mendapatkan hasilnya.[6] Penggunaan pemeriksaan serologi cepat sangat diperlukan untuk penegakan diagnosis demam tifoid sebagai upaya mengontrol penyebaran penyakit di daerah endemik. Salah satu pemeriksaan serologi cepat yang umum digunakan adalah pemeriksaan Tubex.[1,8]

Pemeriksaan Tubex merupakan uji serologi yang paling umum dilakukan di rumah sakit di Indonesia yang menguji aglutinasi kompetitif semikuantitatif untuk mendeteksi antibodi anti-O9 *Imunoglobulin M* (IgM) terhadap *S. typhi*.[1,6] Pemeriksaan ini mendeteksi IgM yang spesifik terhadap antigen O9 *Salmonella*

enterica serovar typhi yang ada pada serum pasien. Interpretasi yang didapat dari pemeriksaan Tubex adalah dengan membandingkan warna yang muncul pada hasil reaksi pemeriksaan dengan warna standar yang tertera skornya pada kit Tubex, hasil terdeteksi ≥ +4 menandakan positif dan < +4 menandakan negatif .[3,8]

Penelitian yang dilakukan oleh Herlinawati *et al.* pada tahun 2022 melaporkan terdapat hubungan yang signifikan antara hasil pemeriksaan IgM anti-*Salmonella typhi* menggunakan metode *Standard Diagnostic* (SD) Bioline dan Tubex TF (p=0,000).[9] Terdapat juga penelitian yang dilakukan oleh Salipadang *et al.* pada tahun 2024 melaporkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara demam tifoid yang terkonfirmasi dengan *polymerase chain reaction* (PCR) pada hari ke 2-7 penyakit dengan hasil pemeriksaan Tubex dengan *cut-off* +6 (p=0,009) dan menunjukkan hubungan yang tidak signifikan dengan *cut-off* +4 (p=0,641).[10] Pada penelitian yang dilakukan oleh Pranata *et al.* pada tahun 2022 menjelaskan bahwa pada penderita demam tifoid, pemeriksaan Tubex masih dapat terdeteksi ≥ +4 setelah 6-8 bulan pasca infeksi, sehingga dapat menyebabkan *overdiagnosed* di daerah endemik.[11] Hal tersebut menunjukkan terdapat hasil yang tidak konsisten dalam pemeriksaan Tubex untuk menegakkan diagnosis demam tifoid.

Meskipun sudah tersedia berbagai metode diagnostik untuk demam tifoid, hingga saat ini belum terdapat pemeriksaan yang memenuhi seluruh kriteria ideal, yaitu memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi, memberikan hasil cepat, mudah digunakan, serta *cost-effective.* Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan antara hasil pemeriksaan Tubex dengan demam tifoid pada pasien anak. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan bukti ilmiah dalam pemanfaatan pemeriksaan Tubex sebagai pemeriksaan penunjang diagnosis demam tifoid, terutama pada populasi anak-anak.[12]

1.2 Perumusan masalah

Dari uraian diatas, dapat ditentukan perumusan masalahnya adalah apakah terdapat hubungan antara hasil pemeriksaan Tubex dengan demam tifoid pada pasien anak?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Meningkatkan efektivitas penegakan diagnosis demam tifoid menggunakan pemeriksaan penunjang yang akurat dan ekonomis untuk mempercepat pemberian terapi tepat sasaran di Indonesia.

1.3.2 Tujuan khusus

- Mengetahui gambaran karakteristik usia, jenis kelamin, dan hasil pemeriksaan Tubex pada pasien anak demam tifoid
- Mengetahui prevalensi pasien anak yang terdiagnosis demam tifoid dengan menggunakan pemeriksaan Tubex
- Mengetahui hubungan hasil pemeriksaan Tubex dengan demam tifoid pada pasien anak

1.4 Hipotesis

Hasil pemeriksaan Tubex mempunyai hubungan dengan demam tifoid pada pasien anak.

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

- Memberikan kontribusi data ilmiah mengenai hubungan hasil pemeriksaan Tubex dengan demam tifoid pada pasien anak
- Menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya terkait efektivitas pemeriksaan Tubex untuk mendiagnosis demam tifoid

1.5.2 Manfaat untuk profesi

- Membantu dokter dan petugas medis menegakkan diagnosis demam tifoid dengan lebih akurat dan dini demi meningkatkan pelayanan kesehatan
- Mengeliminasi penyakit yang menyerupai demam tifoid sehingga terapi dapat lebih tepat dan cepat

1.5.3 Manfaat untuk masyarakat

- Memberikan informasi mengenai penggunaan pemeriksaan Tubex sebagai pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis deman tifoid
- Mempercepat akses terapi untuk pasien demam tifoid dengan penegakan diagnosis menggunakan pemeriksaan Tubex

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan pustaka

2.1.1 Demam tifoid

2.1.1.1 Definisi

Demam tifoid adalah penyakit demam sistemik yang disebabkan oleh infeksi akut bakteri Gram negatif *Salmonella enterica serovas typhi*, yang biasanya disebabkan oleh makanan atau air yang terkontaminasi dan melalui luka yang terbuka.[1,13]

2.1.1.2 Epidemiologi

Demam tifoid menjadi tantangan kesehatan yang besar di Asia Selatan, Asia Tenggara, Oseania, dan Afrika Sub-Sahara. Sanitasi yang buruk, kurangnya sarana pelayanan kesehatan, kondisi iklim yang buruk, populasi air yang parah, kepadatan penduduk, dan kebiasaan yang kurang higienis menjadi faktor-faktor yang menyebabkan tingginya kasus demam tifoid di beberapa daerah endemik.[14]

Menurut *Global Burden of Disease* 2021, di seluruh dunia diperkirakan sekitar 7.154.555 kasus demam tifoid baru pada tahun 2021, dengan 93.333 kematian. Jika dihitung dalam beban penyakit total, yang diukur dalam tahun hidup yang disesuaikan dengan kecacatan atau *disability adjusted life years* (DALYs) mencapai 7.087.733 tahun, yang mencerminkan jumlah signifikan tahun hidup sehat yang hilang akibat kematian dini dan kecacatan yang disebabkan oleh demam tifoid.[14] Di Indonesia, demam tifoid prevalensinya mencapai pada angka 1,60%.[3] Insiden demam tifoid pertahunnya sekitar 900.000 kasus, dengan angka kematian 20.000.[5] Kasus demam tifoid terus meningkat tiap tahunnya dengan dilaporkan tingkat mortalitas berada pada rentang 2% hingga 10,4%.[5] Di Indonesia, demam tifoid prevalensinya mencapai pada angka 1,6%.[3] Insiden demam tifoid pertahunnya sekitar 900.000 kasus, dengan angka kematian 20.000 tiap tahunnya dan terus meningkat.[5]

Anak-anak usia prasekolah dan anak-anak usia sekolah yaitu pada usia di bawah 15 tahun memiliki prevalensi tertinggi demam tifoid.[15] Dari usia di bawah

15 tahun, dibedakan menjadi 3 kategori yaitu usia < 5 tahun, 5-9 tahun, dan 10-14 tahun. Pada anak usia < 5 tahun didapatkan puncak insiden mengalami demam tifoid sebesar 319,43 per 100.000 populasi. Pada anak usia 5-9 tahun memiliki insiden demam tifoid sekitar 190 per 100.000 populasi, dan pada usia 10-14 tahun memiliki insiden sekitar 120 per 100.000 populasi.[14]

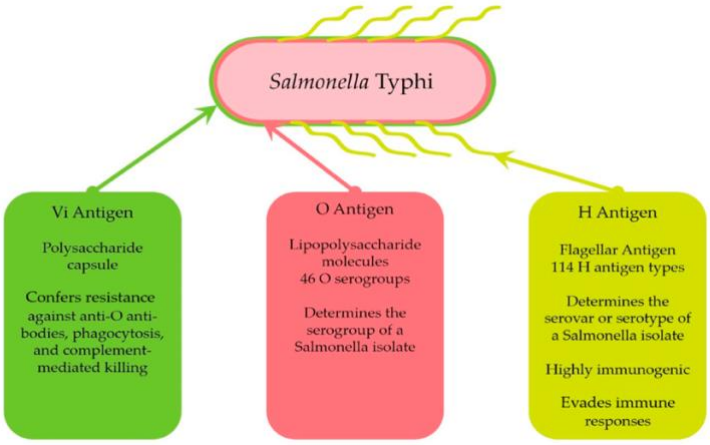
Anak-anak memiliki insiden demam tifoid yang lebih tinggi. Sistem imun yang masih dalam tahap perkembangan, jumlah dan fungsi dari sel-sel imun masih belum mencukupi, dan kurangnya sel imun memori menjadi salah satu penyebab anak-anak lebih rentan terkena demam tifoid. Selain sistem imun, sistem pencernaan anak-anak juga belum berkembang sempurna, sekresi dari asam gastrik yang sedikit dan motilitas gastrointestinal yang lemah, menurunkan fungsi pertahanan sistem pencernaan terhadap patogen yang masuk ke dalam tubuh. Turunnya nafsu makan anak-anak dapat berujung pada malnutrisi yang juga akan menurunkan imunitas anak-anak dan menjadi faktor risiko terkena demam tifoid. Kurangnya kesadaran kebersihan diri pada anak seperti memegang suatu benda kemudian meamasukkan tangannya kedalam mulut, juga meningkatkan kemungkinan infeksi demam tifoid.[14]

2.1.1.3 Etiologi

Demam tifoid ditularkan secara *fecal-oral* melalui makanan atau air yang terkontaminasi oleh tinja atau urin manusia yang mengandung bakteri *S. typhi*. [16] Reservoir *S. typhi* adalah inang manusia.[17] Penularan bakteri dapat terjadi melalui siklus pendek, yaitu feses di lingkungan terdekat yang mengandung bakteri mengontaminasi makanan dan air karena sanitasi dan kebersihan yang buruk. Siklus Panjang juga dapat terjadi, yaitu ketika terjadi kontaminasi lingkungan yang lebih luas karena feses manusia atau limbah mencemari sumber air yang tidak diolah yang digunakan sebagai pupuk tanaman.[16] Meskipun bakteri ini dapat bertahan di lingkungan dalam jangka waktu yang lama berkisar antara 14 hingga 140 hari, bakteri ini tidak bereplikasi di air atau sumber makanan.[17]

S. typhi merupakan Enterobacteriaceae yang memiliki struktur antigenik yang kompleks.[18] *S. typhi* memiliki tiga antigen utama yaitu antigen H (flagela), antigen O (somatik), dan antigen K atau Vi (virulensi). Serotipe *S. typhi*

diklasifikasikan menggunakan metode berbasis aglutinasi yang menilai variabilitas antigenik pada antigen permukaan O dan H, yang sesuai dengan molekul lipopolisakarida (LPS) dan flagellin masing-masing.[17]



Gambar 1. Antigen-antigen *Salmonella typhi* [17]

Antigen flagella (antigen H) dikodekan oleh dua gen yaitu fliC dan fljB. Meskipun flagellin sangat imunogenik, variasinya di antara serovar memungkinkan *Salmonella* untuk menghindari respons imun inang. Penghindaran imun ini terjadi ketika inang yang sebelumnya terpapar satu varian flagella terinfeksi oleh strain yang mengekspresikan varian yang berbeda.[17]

Antigen somatik (antigen O) termostabil, terletak di membran luar sel bakteri, mewakili komponen oligosakarida dari LPS. Gen yang bertanggung jawab untuk sintesis antigen O biasanya tersusun dalam sebuah kelompok gen ini menjelaskan perbedaan di antara berbagai jenis antigen O.[17]

Antigen Vi adalah kapsul polisakarida yang menjadi ciri khas *S. typhi* dibandingkan dengan *Salmonella* non-tifoid atau *non-typhoidal Salmonella* (NTS). Kapsul ini menghambat fagositosis dan memberikan resistensi serum, kemungkinan dengan melindungi antigen O dari aktivitas antibodi.[17]

2.1.1.4 Faktor risiko

Penularan *S. typhi* dapat melalui paparan makanan, air yang terkontaminasi, dan kebiasaan kebersihan yang buruk. Hal-hal yang dapat menjadi faktor risiko seseorang tertular *S. typhi* antara lain, yaitu mengonsumsi makanan yang kurang terjaga kebersihannya, makanan yang belum matang sempurna atau yang dimasak

pada suhu yang kurang, atau makanan yang dibeli di pinggir jalan yang dinilai memiliki beban bakteri yang tinggi.[19] Selain itu, menggunakan peralatan makan yang terkontaminasi, menggunakan air yang sumbernya kurang bersih atau tercemar air selokan, banjir, atau air hujan, dan bermukim di lingkungan yang tidak higienis sehingga dapat menjadi tempat pertumbuhan mikroorganisme juga dapat menjadi faktor risiko tertular *S. typhi.*[15,19]

Infeksi *S. typhi* dapat bermanifestasi klinis bervariasi tergantung oleh beberapa faktor, seperti usia, pekerjaan, kemiskinan, indeks massa tubuh (IMT), jenis bakteri (*bacterial strain*), penggunaan obat H_2 *blockers,* dan infeksi bersama (*co-infection*) dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) atau *Helicobacter pylori.*[11,19,20]

Strain *S. typhi* yang menginfeksi, juga dapat memengaruhi manifestasi demam tifoid. Menurut "*Surveillance for Enteric Fever in Asia Project*" yang melakukan studi di beberapa negara di Asia untuk mengetahui beban demam tifoid dan suspektibilitas antibiotik mendapatkan kejadian luar biasa (KLB) Demam Tifoid di Hyderabad, Pakistan dengan strain *S. typhi* yang *extensively drug resistant* (XDR) atau mengalami resisten yang sangat kebal terhadap antibiotik. Strain *S. typhi* H58 resisten terhadap 5 kelas antibiotik yaitu kloramfenikol, ampisilin, trimetroprim-sulfametoksazol, florokuinolon, dan sefalosporin generasi ketiga. Strain bakteri ini hanya sensitif terhadap azitromisin dan meropenem.[19]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Muche *et al.* di Etiopia pada tahun 2024, melaporkan bahwa status pekerjaan dapat menjadi faktor risiko pada penderita demam tifoid. Pengganggguran dilaporkan memiliki hubungan yang signifikan dengan diagnosis demam tifoid ($p = 0,003$). Pada peternak didapatkan juga hubungan yang signifikan dengan diagnosis demam tifoid ($p = 0,048$). IMT dengan nilai <18,5 didapatkan memiliki hubungan dengan diagnosis demam tifoid ($p = 0,01$).[21]

2.1.1.5 Manifestasi klinis

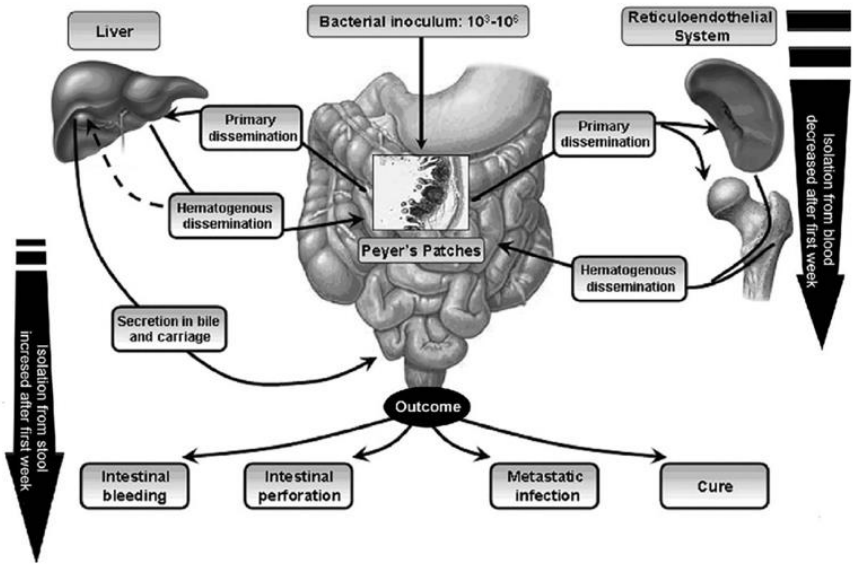
Demam tifoid dapat bermanifestasi sangat beragam antar individu. Gejala klinis dapat berupa demam dengan sedikit masalah kesehatan lain sampai pada toksemia disertai komplikasi yang melibatkan berbagai sistem tubuh.[14]

Manifestasi klinis demam tifoid antara lain demam yang meningkat secara bertahap (58%), anoreksia (52%), nyeri perut (38%), batuk (40%), diare (40%), dan konstipasi (20%). Kurang khasnya gejala-gejala demam tifoid, membuat penyakit ini sulit dibedakan dengan beberapa penyakit infeksi akut lain seperti demam berdarah dengue (DBD), *Rickettsia spp.*, *Leptospira spp.,* dan Chikungunya.[6,22]

Demam akut yang dirasakan umumnya meningkat secara bertahap atau ditemukan *step ladder patern.* Biasanya diikuti dengan pusing, batuk kering, myalgia, nyeri perut, diare, atau konstipasi. *Relative bradycardia* dapat bermanifestasi pada minggu pertama penyakit. Dapat ditemukan *rose spot* di bagian abdomen atau dada pada kurang dari seperempat pasien demam tifoid dan demam paratifoid.[5,22]

2.1.1.6 Patofisiologi

Dosis bakteri yang menginfeksi (*infecting dose*) pada demam tifoid adalah 10^5-10^9 organisme yang bermasa inkubasi dari 4 sampai 14 hari tergantung dari dosis inokulasi bakteri hidup (*viable bacteria*). *S. typhi* yang tertelan, akan menginvasi mukosa usus yang akan sampai pada plak Peyeri serta sistem limfoid mesenterika dan masuk pada aliran darah melalui pembuluh limfatik. Pada fase bakteremia primer ini, penderita demam tifoid akan asimtomatik.[22]



Gambar 2. Patogenesis demam tifoid[22]

Bakteri yang masuk pada aliran darah akan disebarkan ke seluruh sistem tubuh, terutama sistem retikuloendotelial (hepar, limfa, dan sumsum tulang). Anak-anak memiliki jumlah bakteri dalam darah yang lebih tinggi dibandingkan orang dewasa dan jumlah keduanya menurun seiring bertambahnya durasi penyakit. Pada sistem bilier, kantong empedu akan dikolonisasi oleh bakteri dan bakteri tersebut akan kembali melalui empedu menuju usus halus, hal ini menjadi dasar terjadinya pengeluaran feses pada masa pemulihan dan kronis.[16] Pada jaringan sistem retikuloendotelial, bakteri tersebut akan mengalami replikasi di dalam makrofag. Setelah mengalami replikasi, bakteri akan dilepas kembali ke aliran darah sehingga menyebabkan bakteremia sekunder bersamaan dengan munculnya gejala-gejala klinis.[22]

2.1.1.7 Diagnosis dan pemeriksaan penunjang

Sebagian besar kasus demam tifoid menunjukkan demam yang tidak spesifik *(undifferentiated fever)* sehingga secara klinis sulit dibedakan secara klinis dari infeksi lain seperti malaria, demam berdarah, leptospirosis, dan rickettsiosis.[5] Pada pelancong yang kembali dari dari daerah endemik demam tifoid, waktu timbulnya demam dan durasi demam menjadi indikator penting dalam diagnostik demam tifoid. Demam yang muncul lebih dari dua minggu setelah kepulangan dan durasinya berlangsung lebih dari 2 minggu, dapat menyingkirkan kemungkinan diagnosis banding karena infeksi arbovirus. Oleh karena itu, demam berkepanjangan lebih dari 1 minggu pada pelancong dari negara India perlu dievaluasi dengan kultur darah, yang masih menjadi baku emas diagnosis demam tifoid sejak awal abad ke-20. Pada kasus pelancong, kultur darah menjadi metode diagnosis utama dan dapat positif pada sebagian besar kasus, termasuk sekitar 90% kasus pada anak-anak.[22]

Diagnosis demam tifoid masih menjadi tantangan terutama di negara berkembang dengan sumber daya terbatas. Fasilitas primer di negara berkembang tidak selalu tersedia baku emas untuk menegakkan diagnosis demam tifoid yaitu kultur darah yang memerlukan sumber daya manusia dan instrumen yang mumpuni. Hal tersebut dapat mengarah terhadap terjadinya kesalahan maupun keterlambatan

dalam mendiagnosis, yang nantinya dapat berujung pada masalah yang lebih rumit yaitu resistensi antibiotik karena pemberiannya yang tidak rasional dan bertanggung jawab di daerah endemis.[23]

2.1.1.7.1 Kultur darah

Kultur darah menjadi diagnosis definitif untuk penegakan demam tifoid yang dicapai dengan mengisolasi *S. typhi* dari sampel darah yang positif.[18] Kultur darah meskipun menjadi baku emas, masih memiliki sensitivitas yang relatif rendah (40-75%) dan dapat menurun pada fase demam tifoid yang lebih lanjut.[22,23] Selain itu, pemeriksaan kultur darah membutuhkan tenaga laboratorium yang terlatih, peralatan khusus, serta waktu 2-3 hari untuk memperoleh hasil.[23] Kelemahan lain yang didapatkan dari penggunaan kultur darah untuk menegakkan diagnosis demam tifoid adalah hasil negatif kultur darah tidak mengeliminasi demam tifoid karena identifikasi bakteri dari spesimen yang bervariasi dipengaruhi oleh waktu pengambilan spesimen, penggunaan antibiotik sebelum pengambilan spesimen, dan volume darah yang tidak mencukupi.[18]

2.1.1.7.2 *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Deteksi *S. typhi* menggunakan PCR pada sampel darah hingga saat ini masih menunjukkan sensitivitas yang bervariasi dan umumnya belum optimal. Berbagai teknik PCR, seperti PCR konvensional, *real-time* PCR, *nested* PCR, maupun *multiplex* PCR dengan target gen yang berbeda telah dikembangkan untuk membantu diagnosis demam tifoid.[12] PCR juga dapat digunakan sebagai baku emas dalam menegakkan diagnosis demam tifoid, tetapi harganya yang cukup mahal, memerlukan waktu yang lama untuk menunjukkan hasil, dan ketersediaan yang terbatas menjadi tantangan dalam penggunaannya sebagai alat diagnostik.[5] Meskipun menjadi baku emas, sensitivitas PCR masih berkisar antara 40-100% sehingga performanya belum konsisten.[12] Keterbatasan tersebut dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis dan pengobatan sehingga dapat meningkatkan terjadinya komplikasi dan kematian.[23]

2.1.1.7.3 Kultur sumsum tulang

Selain kultur darah, kultur sumsum tulang memiliki sensitivitas yang lebih tinggi (80-96%) dan memiliki keuntungan yaitu dapat menunjukkan hasil positif meskipun pasien telah menerima pengobatan antibiotik. Dengan sensitivitasnya yang tinggi, kultur sumsum tulang juga memiliki keterbatasan yaitu prosedurnya yang bersifat invasif dan menimbulkan rasa nyeri pada pasien.[22]

2.1.1.7.4 Kultur feses

Kultur feses atau swab rektal juga dapat dilakukan dan dapat menunjukkan hasil positif pada minggu ketiga penyakit. Interpretasi untuk hasil kultur feses atau swab rektal harus dilakukan dengan cermat dan teliti karena dapat mencerminkan status karier kronis atau pembawa virus yang bersifat infeksius tetapi tidak mengalami gejala klinis pada populasi endemik.[22]

2.1.1.7.5 Pemeriksaan serologi cepat

a. Pemeriksaan Widal

Pemeriksaan Widal slide adalah metode pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi keberadan antibodi terhadap antigen *S. typhi,* yaitu antibodi terhadap antigen H, antigen O, dan antigen Vi. Hanya antigen O dan H yang memiliki nilai diagnostik demam tifoid.[24] Prinsip pemeriksaan Widal adalah menguji reaksi aglutinasi, yaitu reaksi ikatan antara antigen dan antibodi.[18]

Sensitivitas pemeriksaan Widal sebesar 68% dengan spesifisitas sebesar 96-99% yang jika dibandingkan dengan pemeriksaan Tubex dan pemeriksaan Typhidot merupakan yang paling rendah.[18] Pemeriksaan Widal banyak digunakan terutama di daerah endemis karena harganya yang murah, penggunaannya mudah dan sederhana, serta faktor antigen yang digunakan dapat diproduksi oleh laboratorium di daerah. Dengan kelebihan-kelebihan tersebut, pemeriksaan Widal juga memiliki kelemahan seperti masih menjadi perdebatan manfaatnya dan belum ada kesepakatan akan nilai standar aglutinasi atau titer agglutinin di berbagai laboratorium.[2] Selain itu, rendahnya spesifisitas dan sensitivitas, tingginya

reaktivitas silang dan interpretasinya yang masih subjektif juga menjadi keterbatasan pemeriksaan Widal.[25]

Hasil positif pada pemeriksaan Widal dapat terjadi pada pasien dengan demam tifoid, tetapi juga dapat terjadi karena riwayat imunisasi dengan antigen *Salmonella,* kemiripan antigen O dan H dapat menyebabkan reaksi silang dengan *Salmonella* non-tifoid atau Enterobacteriaceae lainnya, atau reaksi silang dengan infeksi organisme non-*Salmonella* seperti malaria, demam berdarah, tuberkulosis millier, endokarditis, penyakit hati kronis, atau brucellosis. Hasil negatif pada pemeriksaan Widal tidak menyingkirkan kemungkinan pasien tidak terinfeksi *S. typhi* misalnya pada pasien yang menjadi *carrier* atau pembawa penyakit tetapi tidak mengalami gejala klinis memiliki inokulum atau *bacterial load* yang inadekuat untuk menginduksi tubuh memproduksi antibodi, kesalahan teknis selama proses pemeriksaan, pemberian antibiotik sebelum pengujian, atau perbedaan dalam metode atau preparasi antigen yang digunakan pada pengujian.[18]

b. Pemeriksaan Typhidot (anti-*Salmonella* IgM dan IgG)

Pemeriksaan Typhidot adalah pemeriksaan serologi yang mendeteksi antibodi spesifik IgM maupun IgG terhadap *S. typhi*. Pemeriksaan ini menggunakan suatu membran nitroselulosa yang diisi 50-kDa spesifik protein dan antigen kontrol.[26]

Pemeriksaan Typhidot memiliki sensitivitas sebesar 72% dan spesifisitas sebesar 90-94% [18] Sensitivitas pemeriksaan ini lebih rendah daripada pemeriksaan Tubex dengan perbedaan yang tidak terlalu jauh, tetapi pemeriksaan Typhidot memiliki spesifisitas yang cukup tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan Typhidot tidak dapat digunakan sebagai instrumen untuk deteksi dini demam tifoid, tetapi dapat digunakan sebagai pemeriksaan untuk mengkonfirmasi diagnosis demam tifoid jika digunakan bersamaan dengan instrumen diagnostik lain.[10]

Pemeriksaan ini merupakan uji kualitatif sehingga tidak dapat menentukan kadar atau konsentrasi antibodi. Intensitas warna pada garis tidak berkorelasi dengan titer antibodi dalam spesimen. Selain itu, hasil tes harus diinterpretasikan

bersamaan dengan hasil tes lain dan informasi klinis pasien. Pemeriksaan Typhidot menawarkan hasil yang cepat tetapi dapat menghasilkan positif palsu dan reaktivitas silang yang cukup tinggi yaitu sebesar 28,2% yang terdokumentasi dan tidak dapat dihindari.[18]

c. Pemeriksaan DPPT (*Dual-path Platform for Typhoid)*

Dual-path Platform for Typhoid atau DPPT *assay* merupakan pemeriksaan serologi berbasis *point-of-care immunochromatographic assay* yang dikembangkan untuk diagnosis cepat demam tifoid. Pemeriksaan ini mendeteksi antibodi IgA terhadap antigen hemolysin E (HlyE) dan lipopolisakarida (LPS) *S. typhi* maupun *S. paratyphi.*[27]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Munira, *et al.* pada tahun 2025 yang dilakukan di Bangladesh terhadap 501 anak dengan demam ≥ 3 hari, DPPT menunjukkan sensitivitas sebesar 93% dan spesifisitas sebesar 89%. Selain itu, performa DPPT tidak dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, lama demam, penggunaan antibiotik sebelum pemeriksaan, maupun serotipe *Salmonella.*[27]

Kelebihan DPPT adalah memiliki akurasi diagnostik yang tinggi, waktu pemeriksaan yang cepat, memerlukan volume darah yang sedikit, dan penggunaan *microreader* memungkinkan interpretasi hasil secara objektif melalui nilai kuantitatif sehingga mengurangi variasi hasil pembacaan oleh pemeriksa. Adapun keterbatasan pemeriksaan ini, yaitu belum mampu membedakan infeksi akibat *S. typhi* atau *S. paratyphi A* karena keduanya memiliki antigen yang serupa dan masih memerlukan evaluasi pada populasi yang dapat digeneralisasikan.[27]

2.1.1.8 Komplikasi

Komplikasi dapat muncul ketika demam tifoid tidak tertangani dengan baik yang umumnya dapat disebabkan karena keterlambatan penanganan untuk dibawa ke rumah sakit atau keterlambatan inisiasi pemberian antibiotik yang adekuat.[16] Komplikasi yang umum dilaporkan adalah ensefalopati, hepatitis, kolesistitis, pneumonia, anemia, perdarahan usus dari plak Peyeri yang relatif tidak mengancam nyawa, dan perforasi usus pada ileum atau colon yang dapat mengancam

nyawa.[16,22] Komplikasi pasca operasi juga dapat terjadi seperti infeksi pada lokasi operasi, dehisensi luka, dan fistula enterokutan dapat meningkatkan lama rawat inap dan menimbulkan beban ekonomi yang semakin besar.[16]

2.1.1.9 Tatalaksana

Sebagian besar pasien dengan demam tifoid dapat pulih dalam waktu sekitar satu minggu. Namun, rawat inap diperlukan pada pasien dengan muntah persisten sehingga tidak dapat menoleransi cairan dan obat oral, adanya tanda dehidrasi berar, tanda vital tidak stabil, atau terdapat kecurigaan toksisitas oleh klinisi.[16]

Tatalaksana utama demam tifoid adalah pemberian antibiotik yang efektif sedini mungkin. Terapi antimikroba ini dapat mengurangi risiko komplikasi, mempercepat durasi penyakit, dan menurunkan angka mortalitas. Pemberian antibiotik tanpa konfirmasi diagnosis demam tifoid dengan pemeriksaan laboratorium dapat menyebabkan penggunaan antibiotik empiris yang berlebihan. Hal ini didukung dengan hanya sekitar 1-4% pasien yang diduga secara klinis mengalami demam tifoid yang terkonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium.[28]

Pada awalnya, pengobatan lini pertama untuk demam tifoid adalah kloramfenikol, ampisilin, dan kotrimoksazol yang digunakan secara luas. Durasi penggunaan obat biasanya selama 7-14 hari atau setidaknya 5 hari setelah demam menghilang.[16] Seiring waktu, muncul strain *S. typhi* yang resisten terhadap ketiga antimikroba tersebut atau dikenal sebagai *multidrug resistant* (MDR).[28] Pemilihan antibiotik umumnya mengikuti pedoman lokal atau nasional yang didasarkan pada pola resistensi antibiotik setempat.[16]

Sebagai alternatif, golongan florokuinolon seperti siprofloksasin kemudian digunakan untuk pengobatan demam tifoid dan menjadi rekomendasi lini pertama dari WHO.[16,28] Akan tetapi, resistensi terhadap florokuinolon juga mulai terjadi di beberapa negara endemis seperti di wilayah Asia Selatan dan beberapa daerah Afrika Sub-Sahara.[16] Alternatif untuk resistensi florokuinolon adalah azitromisin dan sefalosporin generasi ketiga seperti seftriakson. Pada kasus yang lebih berbahaya yaitu munculnya resistensi terhadap antimikroba yang lebih besar seperti pada kasus XDR yang resisten terhadap antibiotik lini pertama yaitu golongan

florokuinolon dan golongan sefalosporin generasi ketiga, dapat diberikan antibiotik golongan karbapenem, seperti meropenem, imipenem, atau ertapenem.[28]

2.1.2 Pemeriksaan Tubex

2.1.2.1 Definisi

Pemeriksaan Tubex juga sering disebut anti-*Salmonella* IgM adalah uji serologi cepat yang paling umum dilakukan di rumah sakit di Indonesia yang menguji aglutinasi kompetitif semikuantitatif untuk mendeteksi antibodi IgM terhadap antigen lipopolisakarida (LPS) O-9 *S. typhi* dan bakteri *Salmonella* serogroup D yang memiliki gula langka (*a-Dyvelose*) dan antibodi anti-O2 terhadap *S. paratyphi,* dengan tidak mendeteksi IgG.[29] Antibodi IgM ini diproduksi sebagai respons dari infeksi *S. typhi* yang muncul pada hari ketiga demam dan menurun seiring berkembangnya penyakit.[10]

Pemeriksaan Tubex memiliki sensitivitas sebesar 76 % dan spesifisitas sebesar 96-99% [2] Pemeriksaan ini banyak digunakan di daerah endemis karena akurasinya dianggap lebih tinggi daripada pemeriksaan serologi lain seperti pemeriksaan Widal ataupun pemeriksaan Typhidot, namun penggunaanya harus dibersamai dengan baku emasnya untuk mengkonfirmasi diagnosis demam tifoid tersebut. Selain itu, pemeriksaan Tubex bersifat cepat, sederhana, berbasis rekasi warna semikuantitatif tanpa memerlukan peralatan canggih atau tenaga ahli khusus, sehingga cukup praktis diterapkan di layanan kesehatan primer dengan sumber daya yang terbatas.[30]

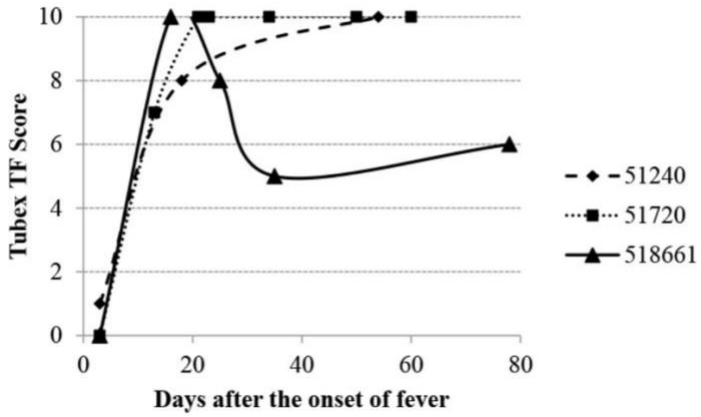
2.1.2.2 Mekanisme

Pemeriksaan Tubex termasuk suatu *rapid test in vitro* dengan metode *inhibition magnetic binding immunoassay* (IMBI) yang dapat mendeteksi IgM yang spesifik terhadap antigen O9 *Salmonella enterica serovar typhi* yang ada pada serum pasien.[3]



Gambar 3. Skala warna Tubex TF[29]

Pemeriksaan Tubex menemukan keberadaan antibodi anti-O9 *S. typhi* dalam serum pasien dengan menilai kemampuan antibodi untuk menghambat reaksi antara antigen yang dilapisi dengan pewarna cokelat dan antibodi yang dilapisi dengan pewarna biru. Tingkat inhibisi dalam pemeriksaan Tubex ini sejajar atau paralel dengan konsentrasi antibodi anti-O9 dalam sampel. Proses pemisahan antigen-antibodi diaktifkan dengan membaca secara visual menggunakan skala warna. Penginterpretasian hasil dilakukan dengan membandingkan warna *supernatant* (larutan yang tersisa setelah pemisahan) dengan warna standar yang tertera pada kit pemeriksaan Tubex.[29] Interpretasi hasil pemeriksaan Tubex adalah jika terdeteksi ≥ +6 menandakan positif kuat, +4 sampai +6 menandakan positif lemah dan < +4 menandakan negatif.[10]



Gambar 4. Kinetika antibodi IgM *Salmonella* O9 pada tiga kasus suspek tifoid [11]

Grafik kinetika antibodi IgM anti-*Salmonella* O9 yang diukur menggunakan pemeriksaan Tubex pada tiga pasien dengan suspek demam tifoid, menggambarkan perubahan skor pemeriksaan Tubex terhadap waktu setelah onset demam. Pada fase awal penyakit, skornya masih rendah atau negatif karena antibodi IgM belum terbentuk secara optimal. Seiring waktu, terutama pada minggu pertama hingga minggu ketiga setelah onset demam, skor akan meningkat dengan cepat yang menunjukkan meningkatnya respons imun tubuh terhadap infeksi *S. typhi*.[11]

Setelah mencapai nilai puncak, pola skor pemeriksaan Tubex berbeda pada setiap pasien. Pada sebagian pasien skor tetap tinggi selama beberapa minggu hingga bulan setelah onset demam, sedangkan pada pasien lain skor mulai menurun namun masih tetap berada pada nilai positif. Hal ini menunjukkan bahwa antibodi IgM anti-*Salmonella* O9 dapat bertahan dalam tubuh dalam jangka waktu yang cukup lama setelah infeksi terjadi.[6,11]

Penelitian yang dilakukan oleh Pranata *et al.* pada tahun 2022 menyimpulkan bahwa antibodi IgM terhadap *S. typhi* dapat meningkat hingga sekitar tiga minggu setelah onset demam dan tetap terdeteksi selama 6–8 bulan setelah infeksi. Oleh karena itu, pemeriksaan Tubex sebaiknya menggunakan serum pada fase akut dan fase pemulihan untuk menghindari kesalahan diagnosis akibat persistensi antibodi yang masih positif meskipun infeksi sudah tidak dalam fase akut.[11]

2.1.2.3 Faktor yang memengaruhi hasil pemeriksaan Tubex

a. Waktu pengambilan sampel

Antibodi IgM anti-O9 akan muncul setelah 48 jam paparan antigen, tetapi yang dideteksi oleh pemeriksaan Tubex baru muncul secara bermakna pada hari ke 3-4 sejak onset demam. Penelitian yang dilakukan oleh Saputri, *et al.* pada tahun 2021, melaporkan adanya hubungan antara gambaran klinis penyakit demam tifoid seperti menggigil dan *myalgia* berhubungan signifikan dengan hasil pemeriksaan Tubex ($p = 0{,}009$ dan $p = 0{,}020$). Hal ini dikaitkan dengan pengambilan sampel yang terlalu dini sebelum kadar antibodi cukup tinggi berisiko menghasilkan negatif palsu.[31] Pengambilan sampel pada fase lanjut penyakit atau saat respons

imun sedang tinggi, berpotensi memunculkan hasil positif yang tidak lagi mencerminkan infeksi aktif yang sesungguhnya dan dapat menjadikan *over-diagnosed* demam tifoid.[11]

b. Usia pasien

Usia berkontribusi terhadap variasi kerentanan dan pola serologis demam tifoid. Penelitian yang dilakukan oleh Ramaningrum, *et al.* pada tahun 2017 menunjukkan bahwa usia berhubungan signifikan dengan kejadian demam tifoid. Kelompok usia 5-10 tahun berisiko lebih tinggi.[32] Pada anak dengan sistem imun yang belum matang dapat memberikan respons antibodi yang lebih lemah atau lambat terbentuk, sehingga meningkatkan risiko negatif palsu. Sebaliknya, paparan berulang terhadap *Salmonella spp.* pada anak di daerah endemis berpotensi menimbulkan reaksi silang yang mengarah pada positif palsu.[14,32]

c. Derajat respons hematologis (jumlah leukosit)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Sofia, *et al.* pada tahun 2023 melaporkan bahwa terdapat korelasi antara derajat kepositifan pemeriksaan Tubex dan jumlah leukosit pasien, dengan kekuatan hubungan kategori sedang dan arah negatif ($p = 0,01$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi derajat kepositifan pemeriksaan Tubex, jumlah leukosit cenderung mengalami penurunan atau leukopenia. Pada infeksi sekunder atau inflamasi penyerta yang menyebabkan pasien mengalami leukositosis, interpretasi derajat kepositifan pemeriksaan Tubex menjadi bias. Leukositosis akibat infeksi lain berpotensi menyebabkan positif palsu maupun negatif palsu.[3]

d. Metode dan jenis spesimen pemeriksaan

Jenis spesimen dan kondisi sampel memengaruhi validitas uji serologis tifoid. Penggunaan plasma *Ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) dilaporkan dapat mengganggu kestabilan ikatan antigen-antibodi karena antikoagulan tersebut mengganggu afinitas ikatan, sehingga menurunkan akurasi dibandingkan penggunaan serum murni. Spesimen pasien yang hemolitik, ikterik, atau tidak ditangani sesuai prosedur berpotensi mengaburkan pembacaan skala warna pada kit

pemeriksaan Tubex. Hal ini meningkatkan risiko kesalahan interpretasi baik ke arah positif palsu maupun negatif palsu.[33]

e. Riwayat pemberian antibiotik

Riwayat pemberian antibiotik sebelum pengambilan sampel darah berpotensi menjadi sumber bias dan mengubah kinetika repons imun humoral dan memengaruhi validitas perbandingan hasil pemeriksaan Tubex dan pemeriksaan Typhidot terhadap baku emasnya yaitu kultur darah.[10] Antibiotik yang bekerja menekan pertumbuhan bakteri *S. typhi* dapat mengurangi beban antigen yang merangsang pembentukan antibodi IgM anti-O9, sehingga kadar antibodi yang terukur pada alat pemeriksaan Tubex menjadi lebih rendah dari kondisi infeksi sesungguhnya. Kondisi ini dapat menyebabkan negatif palsu.[34]

f. Variasi respons antibodi (heterogenitas respons imun)

Variasi respons antibodi merupakan faktor lain yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan Tubex. Pada penelitian yang dilakukan oleh Baker, *et al.* pada tahun 2020 menjelaskan bahwa respons antibodi terhadap *S. typhi* sangat luas dan heterogen, sehingga jenis maupun jumlah antibodi yang terbentuk dapat berbeda antarindividu meskipun mengalami infeksi oleh bakteri yang sama. Heterogenitas ini dapat memengaruhi akurasi pemeriksaan Tubex. Pada pasien yang menghasilkan antibodi dalam kadar rendah atau lambat dapat memunculkan negatif palsu dan pada pasien yang pernah terpapar *S. typhi* sebelumya atau masih memiliki antibodi yang menetap setelah infeksi dapat menunjukkan positif palsu.[35]

g. Reaksi silang atau *cross-reactivity*

Reaksi silang menjadi salah satu keterbatasan utama pemeriksaan Tubex karena antigen lipopolisakarida O9 yang dideteksi tidak sepenuhnya eksklusif terhadap *S. typhi.* Penelitian yang dilakukan oleh Nurmawati, *et al.* pada tahun 2024 melaporkan bahwa pemeriksaan Tubex juga mendeteksi *S. paratyphi* akibat reaktivitas silang yang tinggi dan tidak dapat membedakan kedua pathogen tersebut.[6] Sehubungan dengan hal ini, di daerah endemis dengan banyak penyakit demam akut yang gejala klinisnya tumpang tindih, interpretasi hasil pemeriksaan

Tubex perlu mempertimbangkan diagnosis banding agar tidak terjadi kesalahan dalam mendiagnosis.[30]

2.1.3 Hubungan pemeriksaan Tubex dengan diagnosis demam tifoid

Penelitian yang dilakukan oleh Herlinawati *et al.* pada tahun 2022 melaporkan terdapat hubungan yang signifikan antara hasil pemeriksaan IgM anti-*Salmonella typhi* menggunakan metode SD Bioline dan Tubex TF (p=0,000).[9]

Penelitian yang dilakukan oleh Salipadang *et al.* pada tahun 2024 melaporkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara demam tifoid yang terkonfirmasi dengan PCR pada hari ke 2-7 penyakit dengan hasil pemeriksaan Tubex dengan *cut-off* +6 (p=0,009).[10]

Penelitian yang dilakukan oleh Nurmawati *et al.* pada tahun 2024, melaporkan bahwa sensitivitas pemeriksaan Tubex dalam mendeteksi demam tifoid yang terkonfirmasi dengan kultur darah atau PCR dengan cut-off +4 adalah 97,6% dan spesifisitas sebesar 38,8%. Terdapat faktor yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan Tubex yaitu tingkat subjektifitas interpretasi operator yang ditunjukkan oleh spesifisitas yang sangat bervariasi di berbagai lokasi dapat berkontribusi pada perkiraan yang berlebihan terhadap demam tifoid, sehingga dapat menyebabkan *overdiagnosed* kasus demam tifoid.[6]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Pranata *et al.* pada tahun 2022, melaporkan adanya reaktivitas silang yang tinggi terhadap *Salmonella paratyphi A.,* sehingga dapat berpotensi menjadi *false negative.* Selain itu, terdapat hasil pemeriksaan Tubex yang terdeteksi ≥+4 sebelum sakit sekitar 1-3 bulan sebelum episode demam, yang kemungkinan dikarenakan antibodi IgM anti-O9 muncul sebelum episode demam. Persistensi antibodi IgM dapat bertahan 6-8 bulan setelah fase pemulihan dari demam tifoid karena antigen O9 merupakan antigen polisakarida yang bersifat thymus-independent sehingga merangsang sel B secara langsung tanpa bantuan sel T dan memproduksi antibodi IgM dalam jumlah besar, artinya hasil positif pemeriksaan Tubex tidak selalu menunjukkan infeksi akut saat ini tetapi bisa menunjukkan infeksi atau paparan sebelumnya terhadap bakteri *S. typhi*.[11]

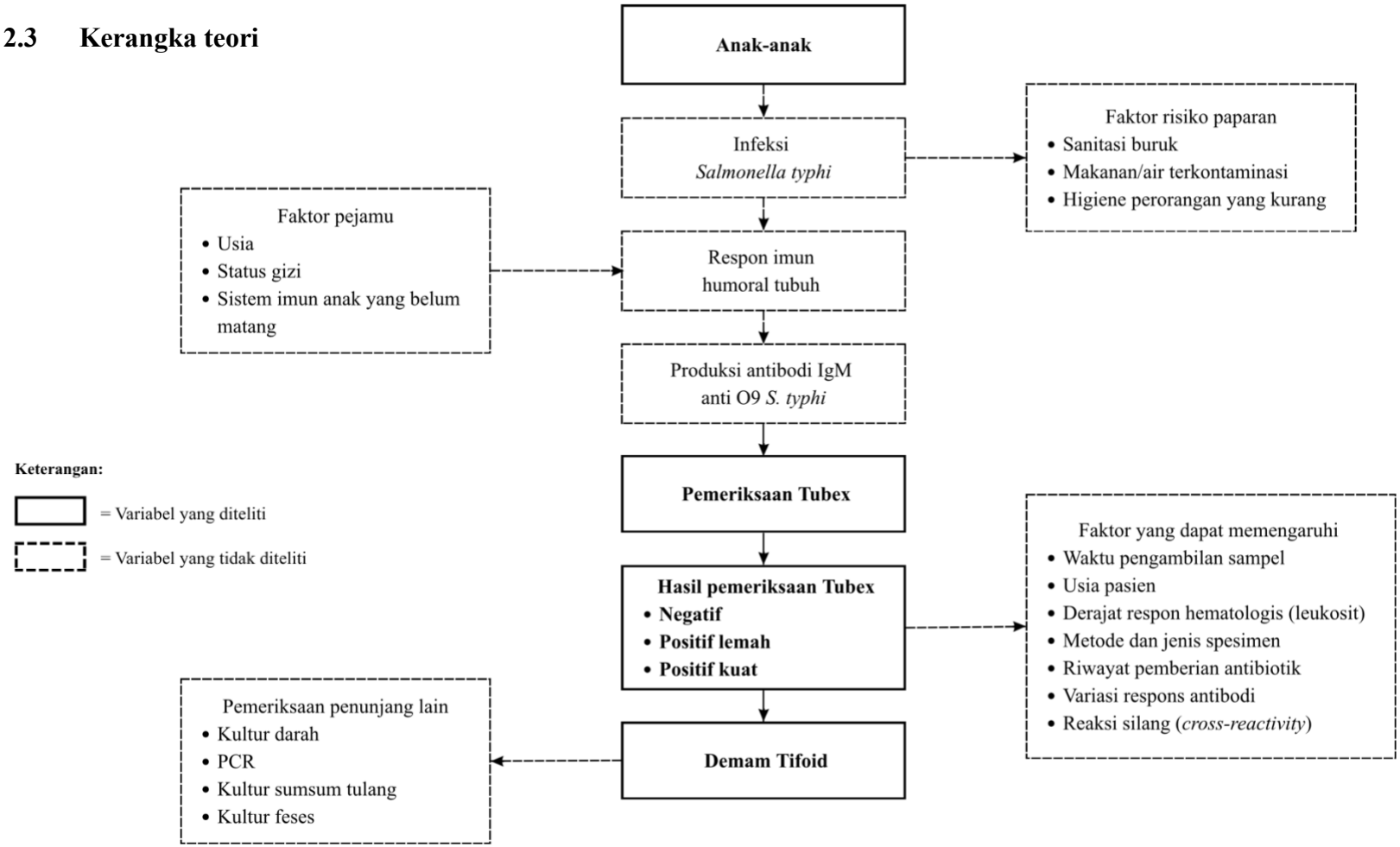
2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Salipadang *et al.,* 2025 [10]	Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, November 2023 – April 2024	*Cross-sectional*	85 pasien anak suspek demam tifoid	Independen: Pemeriksaan Typhidot dan Tubex Dependen: Nilai diagnostik terhadap kultur darah dan PCR	6 bulan	Hasil penelitian menunjukkan pemeriksaan Tubex menunjukkan ≥ + 6 dengan sensitivitas 70,9% dan spesifisitas 73,9%, sedangkan pemeriksaan typhidot memiliki sensitivitas 43,55% dan spesifisitas 100%. Kombinasi kedua pemeriksaan memberikan nilai diagnostik untuk penegakan demam tifoid yang lebih tinggi
Arimbi *et al.,* 2023 [4]	Jakarta, Indonesia, Mei – September 2017	Penelitian uji diagnostik komparatif	50 pasien yang dicurigai mengalami demam tifoid	Independen: Pemeriksaan Tubex dan Widal Dependen: Hasil diagnostik demam tifoid	5 bulan	Hasil penelitian menunjukkan pemeriksaan Tubex memiliki sensitivitas 50% dan spesifisitas 56.52%, sedangkan pemeriksaan Widal memiliki sensitivitas lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa akurasi pemeriksaan Tubex lebih baik dibandingkan pemeriksaan Widal dalam penegakan diagnosis demam tifoid meskipun akurasinya masih terbatas
Nurmawati *et al*., 2024 [6]	Indonesia, 2013 – 2016	Observasional kohort prospektif	301 pasien dengan diagnosis klinis demam tifoid	Independen: Hasil pemeriksaan Tubex dan pemeriksaan serologi lain Dependen: Hasil kultur darah atau PCR	3 tahun	Hasil penelitian menunjukkan, dari jumlah pasien yang terdiagnosis demam tifoid secara klinis, didapatkan 16,6% yang terkonfirmasi melalui kultur darah atau PCR. Dari penelitian tersebut, dilakukan pemeriksaan Tubex dengan menunjukan sensitivitas berkisar antara 70,7 – 97,6% dan spesifisitas 38,3 – 67,2%. Hal ini menandakan bahwa pemeriksaan Tubex cenderung *overdiagnosed* demam tifoid dan akurasi diagnostiknya masih terbatas

Strobel *et al*., 2022 [8]	Fiji, Maret – Agustus 2016	Observasional analitik retrospektif	179 partisipan terdiri dari pasien demam tifoid terkonfirmasi kultur darah, pasien demam non-tifoid, dan kontrol komunitas	Independen: *Rapid Diagnostic Test* (Pemeriksaan Tubex, Typhidot, *Test-it typhoid*) Dependen: Hasil kultur darah	6 bulan	Hasil penelitian menunjukkan pemeriksaan Tubex memiliki sensitivitas 77,6% dan spesifisitas 60,5%. Penelitian ini menyimpulkan bahwa *rapid diagnostic test* termasuk pemeriksaan Tubex memiliki kinerja diagnostik yang masih terbatas untuk diagnosis individual pasien dan tidak dapat menggantikan kultur darah sebagai baku emas, meskipun dapat membantu dalam identifikasi cepat ketika terjadi wabah demam tifoid
Herlinawati *et al*., 2022 [9]	Lombok Timur, Nusa Tenggara Barat, Indonesia, Januari – April 2022	*Cross-sectional*	60 pasien rawat inap yang menjalani pemeriksaan demam tifoid	Independen: Pemeriksaan SD Bioline dan Tubex Dependen: Hasil IgM anti-*Salmonella typhi*	4 bulan	Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 60 pasien yang diperiksa, pemeriksaan SD Bioline mendapatkan 5 pasien (8,3%) positif sedangkan pemeriksaan Tubex menunjukkan 3 pasien (5%) positif. Analisis *Chi-square* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara kedua metode dengan $p < 0,001$ dan nilai kesesuaian *Kappa* sangat rendah. Penelitian menyimpulkan bahwa kedua metode memiliki perbedaan hasil dalam mendeteksi antibodi IgM terhadap *Salmonella typhi*

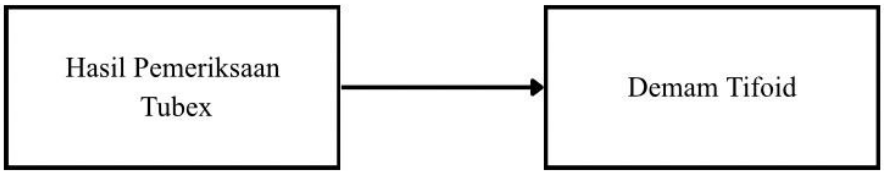
2.3 Kerangka teori



Gambar 5. Kerangka teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 6. Kerangka konsep

3.1.1 Variabel penelitian

3.1.1.1 Variabel bebas

Variabel bebas yaitu variabel yang terdapat perubahan dari variabel lain. Variabel bebas dari penelitian ini adalah hasil pemeriksaan Tubex.

3.1.1.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung yaitu adalah variabel yang dapat berubah akibat perubahan variabel bebas. Variabel tergantung dari penelitian ini adalah demam tifoid.

3.2 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Pemeriksaan Tubex	Uji aglutinasi kompetitif semikuantitatif untuk mendeteksi antibodi IgM terhadap antigen (LPS) O-9 *S. typhi*	Rekam medik	Rekam medik	1 = ≥ 6 : Positif kuat 2 = 4 – 6 : Positif lemah 3 = < 4 : Negatif	Ordinal	IDL *Diagnostic*[10]
Pasien demam tifoid	Penyakit demam sistemik yang disebabkan oleh infeksi akut bakteri yang diderita 3-7 hari Gram negatif *Salmonella enterica serovas typhi* yang terkonfirmasi dengan gejala klinis dan/atau pemeriksaan laboratorium mendukung lainnya	Rekam medik	Rekam medik	Ya = Terdapat diagnosis demam tifoid Tidak = Tidak terdiagnosis demam tifoid	Nominal	WHO, *The National Institute for Communicable Diseases* (NICD)[36]
Usia	Durasi, atau pengukuran waktu, seorang atau objek	Rekam medik	Rekam medik	1 = 0 – 5 tahun 2 = 6 – 10 tahun 3 = 11 – 18 tahun	Ordinal	Dorland[6,37]
Jenis Kelamin	Klasifikasi biologis seseorang sebagai laki-laki atau perempuan yang ditentukan oleh perbedaan anatomi reproduksi, karakteristik kromosom, profil hormonal, dan fungsi fisiologis	Rekam medik	Rekam medik	1 = Laki-laki 2 = Perempuan	Nominal	Dorland[37]

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik, yang berarti penelitian ini mencari hubungan antara variabel satu dengan variabel lainnya hanya dengan melakukan suatu pengamatan tanpa ada perlakuan. Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* atau potong lintang yang berbasis rekam medis.

4.2 Lokasi dan waktu

4.2.1 Lokasi penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Kartini Karanganyar, yang berlokasi di Jalan Laksda Yos Sudarso, Kelurahan Bejen, Kabupaten Karanganyar, Jawa Tengah.

4.2.2 Waktu penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Agustus – November 2026.

4.3 Populasi dan sampel penelitian

4.3.1 Populasi

4.3.1.1 Populasi target

Semua pasien anak yang melakukan pemeriksaan Tubex di RSUD Kartini Karanganyar.

4.3.1.2 Populasi terjangkau

Semua pasien anak yang melakukan pemeriksaan Tubex dan terdiagnosis demam tifoid dan non-demam tifoid di RSUD Kartini Karanganyar pada tanggal 01 Januari – 31 Desember 2025.

4.3.2 Sampel

Subjek penelitian dipilih dari populasi terjangkau sesuai kriteria inklusi dan eksklusi berikut.

4.3.2.1 Kriteria pemilihan sampel

4.3.2.1.1 Kriteria inklusi

a. Pasien anak (≤18 tahun) yang berobat di RSUD Kartini Karanganyar.
b. Tersedia diagnosis klinis demam tifoid dan non-demam tifoid oleh dokter.
c. Melakukan pemeriksaan Tubex.
d. Tersedia data rekam medis hasil pemeriksaan Tubex.
e. Pemeriksaan Tubex dilakukan paling cepat 3 hari setelah demam muncul.

4.3.2.1.2 Kriteria eksklusi

a. Mendapat pemberian obat antibiotik sebelum dilakukan pemeriksaan Tubex, yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan.
b. Memiliki penyakit gangguan sistem imun (misalnya penyakit autoimun atau imunodefisiensi) yang dapat memengaruhi respons imun tubuh.

4.3.3 Perhitungan jumlah sampel

Perhitungan jumlah subjek untuk desain *cross-sectional* atau potong lintang adalah populasi infinit dan populasi finit dengan rumus sebagai berikut.

Rumus populasi infinit:

$$n_0 = \frac{(Z\alpha^2) \times p \times q}{d^2}$$

Keterangan:

n_0 : besar sampel optimal yang dibutuhkan

$Z\alpha$: Ketetapan konstanta derajat kepercayaan (95% besarnya 1,96)

p : Prevalensi subjek yang mengalami peristiwa yang diteliti : 1,6% = 0,016 [3]

q : Prevalensi subjek yang tidak memiliki peristiwa yang diteliti = $1 - p$

d : Akurasi dari kepekaan pengukuran = $\frac{1}{2} \times 0{,}016 = 0{,}008$

Jika dimasukkan ke dalam rumus, maka akan diperoleh hasil sebagai berikut:

Populasi infinit

$$n_0 = \frac{(Z\alpha^2) \times p \times q}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{(1{,}96^2) \times 0{,}016 \times (1 - 0{,}016)}{0{,}008^2}$$

$$n_0 = 945{,}03 = 946$$

Rumus populasi finit: $$n = \frac{n_0}{1 + (n_0 \,/\, N)}$$

Keterangan:

n : Besar sampel yang ditentukan untuk populasi finit

n_0 : Besar sampel dari populasi infinit

N : Besar sampel populasi finit

Jika dimasukkan ke dalam rumus, maka akan diperoleh hasil sebagai berikut:

Populasi finit

$$n = \frac{n_0}{1 + (n_0 \,/\, N)}$$

$$n = \frac{946}{1 + (946/121)}$$

$$n = 107{,}28 \approx 108$$

Berdasarkan rumus tersebut, maka jumlah sampel minimal yang harus didapatkan adalah sebanyak n orang, untuk menghindari adanya data yang tidak lengkap, hilang, ataupun terjadi kesalahan (*drop out*), maka perlu ditambahkan

sebanyak 15%. Maka, jumlah sampel yang diperlukan peneliti adalah sebagai berikut:

Rumus perkiraan *drop out* :

$$n_{do} = n + (15\% \times \text{n})$$

$$n_{do} = 108 + (15\% \times 108)$$

$$n_{do} = 124{,}2 \approx 125$$

Maka dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini dibutuhkan sampel sebanyak 125 orang.

4.3.4 Cara pengambilan sampel

Pengambilan sampel menggunakan metode *simple random sampling,* yaitu teknik pengambilan sampel di mana setiap individu atau anggota dalam populasi memiliki peluang yang sama untuk terpilih menjadi sampel penelitian.

4.4 Bahan dan instrumen

Penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien anak yang melakukan pemeriksaan Tubex di RSUD Kartini Karanganyar dalam rentang waktu Januari – Desember 2025. Bahan utama penelitian berupa dokumen rekam medis yang memuat hasil pemeriksaan Tubex, informasi terkait diagnosis demam tifoid dan non-demam tifoid, serta data pendukung lainnya seperti usia, jenis kelamin, dan penyakit lain yang mungkin diderita.

Serta perangkat komputer atau laptop yang digunakan untuk mengakses dan mengolah data tersebut. Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik seperti IBM *Statistic Package for Social Sciences* (SPSS) *Statistics* Versi 31.0.0 untuk menilai hubungan antara hasil pemeriksaan Tubex dengan demam tifoid pada pasien anak. Untuk menjaga keakuratan dan validitas data, hanya rekam medis dengan informasi lengkap mengenai hasil pemeriksaan Tubex beserta tanggal pemeriksaan dan bukti jelas diagnosis demam tifoid yang akan dimasukkan dalam analisis penelitian.

4.5 Analisis data

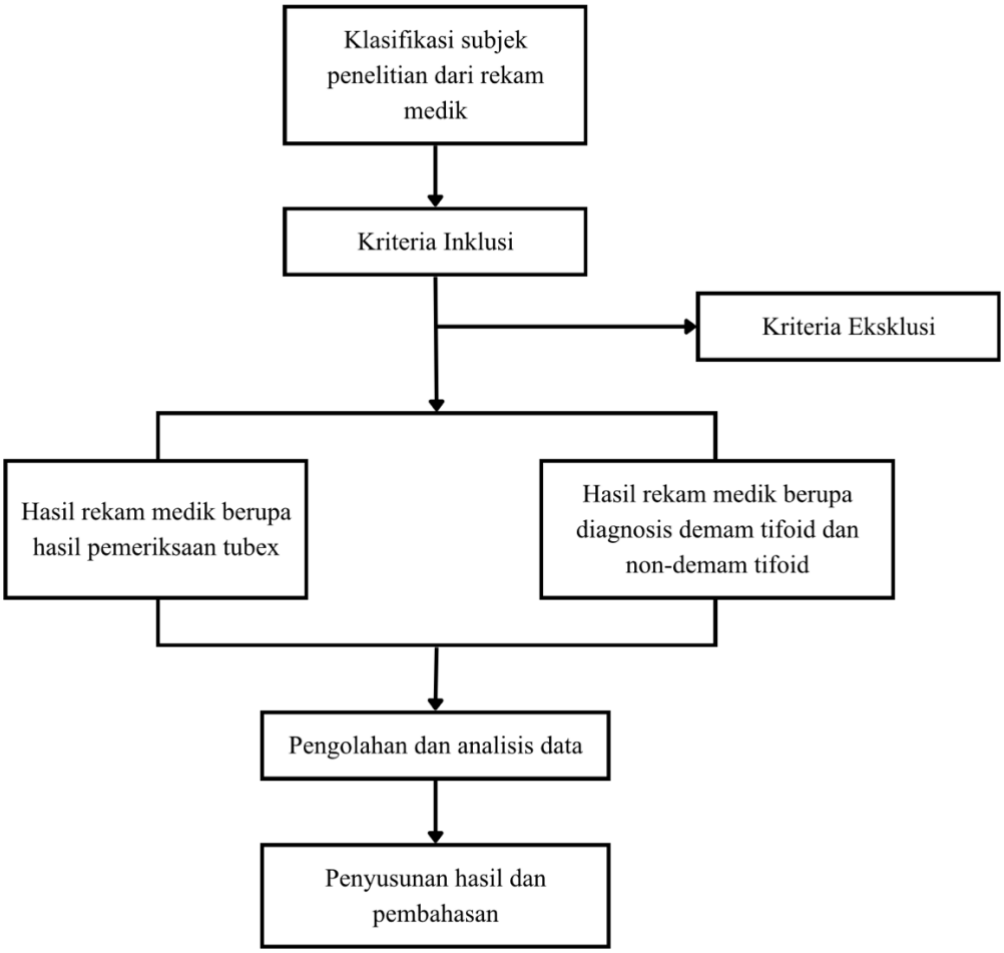
4.5.1 Analisis univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik subjek penelitian berdasarkan masing-masing variabel. Data kategorik seperti usia, jenis kelamin, hasil pemeriksaan Tubex, serta diagnosis dokter. Data kategorik disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase.

4.5.2 Analisis bivariat

Dilakukan untuk menilai hubungan antara hasil pemeriksaan Tubex dengan demam tifoid. Uji statistik yang akan digunakan uji *Chi-Square* dengan tingkat kemaknaan signifikansi $p < 0,05$ dan penelitian tidak bermakna atau tidak ada hubungan jika nilai $p > 0,05$. Apabila syarat uji *Chi-Square* tidak terpenuhi, maka akan digunakan uji *Fisher Exact.*

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 7. Alur kerja

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	Waktu										
	Jan 2026	Feb 2026	Mar 2026	Apr 2026	Mei 2026	Jun 2026	Jul 2026	Agu 2026	Sep 2026	Okt 2026	Nov 2026
Pemilihan topik dan judul											
Penyusunan dan penyelesaian BAB I (Pendahuluan)											
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (Tinjauan Pustaka)											
Penyusunan dan penyelesaian BAB III (Kerangka konsep & definisi operasional)											
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV (Metode)											
Konsultasi											
Penyerahan prorposal											
Persiapan ujian											
Ujian proposal											
Pengerjaan sampel											
Analisis data											
Penyusunan skripsi											

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh R, Raj N, Singh S, Agarwal J, Garg J. Evaluation of a rapid diagnostic test (TUBEX-TF) for diagnosis of enteric fever. Arch Med Health Sci. 2024;12(3):296–9. doi: 10.4103/amhs.amhs_7_24
2. Harianja E, Susanto ZA, Marsudi LO, Bahriannur P. The overview of Widal slide agglutination test results with Tubex Test in typhoid fever patient. Borneo J Med Lab Tech. 2024;4(2):19–24. doi: 10.35728/jutelmo.v4i2.1654
3. Sofia R, Sahputri J, Venanda N. Korelasi Tubex TF dengan angka leukosit pada penderita demam tifoid di Rumah Sakit Umum Cut Meutia Aceh Utara. JMM. 2023;7(2):607–13. doi: 10.33024/jmm.v7i2.9865
4. Arimbi SO, Windiyaningsih C, Aisyiyah N. Uji diagnostik tes serologi Widal dibandingkan dengan Tubex Tf tes sebagai baku emas untuk diagnosis demam tifoid di Laboratorium Primera Clinica. J Persada Husada Indones. 2023;10(36):27–40. doi: 10.56014/jphi.v10i36.361
5. Yonatan ER, Pasaribu A, Nainggolan L, Lie KC. Typhoid fever in Indonesia: Pitfalls in the diagnosis of typhoid fever. Acta Med Indones. 2025;57:559–69.
6. Nurmawati S, Alam A, Djauhari H, et al. Clinical characteristics of enteric fever and performance of TUBEX TF IgM test in Indonesian hospitals. PLoS Negl Trop Dis. 2024;18(7). doi: 10.1371/journal.pntd.0011848
7. Tegene BA, Eshetie MT. Evaluating alternatives to the Widal test for typhoid fever diagnosis in developing countries: A targeted literature review. J Public Health Afr. 2025;16(1). doi: 10.4102/jphia.v16i1.700
8. Strobel AG, Airs S, Nguyen C, et al. Assessment of rapid diagnostic tests for typhoid diagnosis and assessment of febrile illness outbreaks in Fiji. Am J Trop Med Hyg. 2022;106(2):543–9. doi: 10.4269/ajtmh.21-0771
9. Herlinawati H, Hermawati R, Adyana IGA. Comparison of anti-Salmonella Typhi IgM examination results with SD Bioline and Tubex TF methods. JIKA. 2022;7(3). doi: 10.30604/jika.v7i3.1481
10. Salipadang EJ, Rauf S, Pelupessy NM, Rahimi R, HK A, Sarmila B. Diagnostic value of Typhidot and TUBEX-TF in pediatric typhoid fever

Using composite reference standard. Indonesian J Clin Pathol Med Lab. 2025;31(2):122–8. doi: 10.24293/ijcpml.v31i2.2368

11. Pranata IWA, Diana A, Heryanto MR, et al. Persistence of anti-Salmonella O9 IgM as measured by Tubex® TF may contribute to the over-diagnosis of typhoid fever in endemic areas. Bali Med J. 2022;11(1):11–7. doi: 10.15562/bmj.v11i1.3035
12. Sapkota J, Roberts T, Basnyat B, Baker S, Hampton LM, Dittrich S. Diagnostics for Typhoid Fever: current Perspectives and Future outlooks for Product Development and Access. Open Forum Infect Dis. 2023;10:S17–20. doi: 10.1093/ofid/ofad120
13. World Health Organization. Typhoid and Other Invasive Salmonellosis Vaccine-Preventable Diseases Surveillance Standards. 2018.
14. Liu G, Zhang X, Cao Q, Chen T, Hu B, Shi H. The global burden of typhoid and paratyphoid fever from 1990 to 2021 and the impact on prevention and control. BMC Infect Dis. 2025;25(1). doi: 10.1186/s12879-025-11223-8
15. Wang H, Zhang P, Zhao Q, Ma W. Global burden, trends and inequalities for typhoid and paratyphoid fever among children younger than 15 years over the past 30 years. J Travel Med. 2024;31(8). doi: 10.1093/jtm/taae140
16. Kuehn R, Rahden P, Hussain HS, et al. Enteric (typhoid and paratyphoid) fever. Lancet. 2025;406(10509):1283–94. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01335-2
17. Buzilă ER, Dorneanu OS, Trofin F, Sima CM, Iancu LS. Assessing Salmonella Typhi pathogenicity and prevention: The crucial role of vaccination in combating typhoid fever. Int J Mol Sci. 2025;26(9). doi: 10.3390/ijms26093981
18. Tomatala EJK. The role of Widal, Typhidot and Tubex-TF examinations in the diagnosis of typhoid fever. JRSSEM. 2025;05(02):3401–11. doi: 10.59141/jrssem.v5i2.1089
19. Batool R, Qureshi S, Yousafzai MT, Kazi M, Ali M, Qamar FN. Risk factors associated with extensively drug-resistant typhoid in an outbreak setting of

Lyari Town Karachi, Pakistan. Am J Trop Med Hyg. 2022;106(5):1379–83. doi: 10.4269/ajtmh.21-1323

20. Johnston PI, Chisala W, Hinchcliffe A, et al. HIV status and the risk of typhoid fever and iNTS: A systematic review and meta-analysis. J Infect. 2025;91(3). doi: 10.1016/j.jinf.2025.106572
21. Muche G, Tesfaw A, Bayou FD. Prevalence of typhoid fever and its associated factors among febrile patients visiting Arerti Primary Hospital, Amhara Region, North East Ethiopia. Front Public Health. 2024;12:1–10. doi: 10.3389/fpubh.2024.1357131
22. Manesh A, Meltzer E, Jin C, et al. Typhoid and paratyphoid fever: A clinical seminar. J Travel Med. 2021;28(3):1–13. doi: 10.1093/jtm/taab012
23. Frempong SN, King N, Sagoo GS. The cost-effectiveness of using rapid diagnostic tests for the diagnosis of typhoid fever in patients with suspected typhoid fever: a systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2022;22(3):391–7. doi: 10.1080/14737167.2022.2012453
24. Brilianto SS, Mulyanto A, Sulistiyowati R, Rahaju M. Perbandingan hasil pemeriksaan demam tifoid menggunakan metode Widal slide dan metode rapid test IgG IgM di RSUD Dr R Goeteng Taroenadibrata. JIM. 2024;3(10):132–9. doi: 10.56799/jim.v3i10.5228
25. Frewin H, Ludong M. Gambaran hasil pemeriksaan Widal dan IgM anti-Salmonella pada pasien klinis demam tifoid di RS Sumber Waras. TMJ. 2020;2(1):70–4. doi: 10.24912/tmj.v2i2.7840
26. Ilham I, Nugraha J, Purwanta M. Deteksi IgM anti Salmonella enterica serovar typhi dengan pemeriksaan Tubex TF dan Typhidot-M. JBP. 2017;19(2):127–42. doi: 10.20473/jbp.v19i2.2017.127-142
27. Munira SJ, Islam N, Prithe NT, et al. Evaluation of a point-of-care immunochromatographic assay for enteric fever in Dhaka, Bangladesh: a prospective diagnostic accuracy study. Lancet Microbe. 2025;6(3). doi: 10.1016/j.lanmic.2024.100983

28. Masuet-Aumatell C, Atouguia J. Typhoid fever infection – Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. Travel Med Infect Dis. 2021;40. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101946
29. Meilani SA, Rinaldi R, Muslimin. Examination for typhoid fever using immuno magnetic beads inhibition (Tubex TF) method at RSUD Siti Fatimah South Sumatera Province 2024. Meditory. 2024;12(2):95–103. doi: 10.33992/meditory.v12i2.3553
30. Bundalian R, Valenzuela M, Tiongco RE. Achieving accurate laboratory diagnosis of typhoid fever: a review and meta-analysis of TUBEX® TF clinical performance. Pathog Glob Health. 2019;113(7):297–308. doi: 10.1080/20477724.2019.1695081
31. Saputri R, Rahimi A, Chiuman L. Gambaran klinis demam tifoid dibandingkan dengan hasil pemeriksaan Tubex Test di rumah sakit Royal Prima Medan pada bulan Januari-Desember tahun 2021. JPDK. 2022;4(6):1582–93. doi: 10.31004/jpdk.v4i6.8419
32. Ramaningrum G, Anggraheny HD, Putri TP. Faktor-faktor yang memengaruhi kejadian demam tifoid pada anak di RSUD Tugurejo Semarang. JKM. 2016;5(2).
33. Taepo MM, Santosa B, Srikandi Fitria M. Perbedaan penggunaan serum dan plasma EDTA (Ethylene Diamine Tetraacetic Acid) terhadap hasil pemeriksaan Widal metode Kuantitatif. Klinikal Sains. 2025;13(1):111–22. doi: 10.36341/klinikalsains.v13i1.6011
34. Veeraraghavan B, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Ralph R. Typhoid fever: Issues in laboratory detection, treatment options & concerns in management in developing countries. Future Sci OA. 2018;4(6). doi: 10.4155/fsoa-2018-0003
35. Baker S, Blohmke CJ, Maes M, Johnston PI, Darton TC. The current status of enteric fever diagnostics and implications for disease control. Clinical Infectious Diseases. 2020;71:S64–70. doi: 10.1093/cid/ciaa503
36. The National Institute for Communicable Disease (NICD). Enteric Fever Guidelines, Enteric fever (typhoid and paratyphoid fever): Recommendations

for diagnosis, management and public health response [Internet]. 2022. Available from: https://www.nicd.ac.za/nmc-overview/overview/.

37. Dorland WAN. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 32nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table* distribusi karakteristik subjek studi (n=125)

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Umur (tahun)		
0 – 5 tahun		
6 – 10 tahun		
11 – 18 tahun		
Jenis kelamin		
Laki-laki		
Perempuan		
Hasil pemeriksaan Tubex		
Positif kuat		
Positif lemah		
Negatif		
Terdiagnosis demam tifoid		
Ya		
Tidak		

Keterangan : Hasil pemeriksaan Tubex dilihat dari rekam medik pasien dengan dikategorikan: positif kuat (≥ 6); positif lemah (4 − 6); negatif (< 4) Diagnosis demam tifoid dilihat dari rekam medik pasien dengan dikategorikan: ya dan tidak.

Lampiran 2. *Dummy table* hubungan hasil pemeriksaan Tubex, dan terdiagnosis demam tifoid (n=125)

Variabel	Terdiagnosis demam tifoid				Nilai p
	Ya		Tidak		
	n	%	n	%	
Hasil pemeriksaan Tubex					
Positif kuat					
Positif lemah					
Negatif					

Analisis data menggunakan uji *Chi-Square.* Batas kemaknaan statistik yaitu p < 0,05