

**LITERATURE REVIEW:
GAMBARAN PEMERIKSAAN TES WIDAL
DENGAN PEMERIKSAAN PERTUMBUHAN KULTUR BAKTERI
SALMONELLA TYPHI PADA PASIEN DEMAM TIFOID ANAK**

**Sandi Paufik¹, Noor Muthmainah², Rahmiati², Dewi Indah Noviana Pratiwi³,
Lisda Hayatie²**

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat.

²Departemen Mikrobiologi Klinik dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas
Lambung Mangkurat/RSUD Ulin Banjarmasin.

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangku-
rat/RSUD Ulin Banjarmasin

Email korespondensi: sandipaufik@gmail.com

Abstract: *Typhoid fever is a systemic contamination because of Salmonella typhi microorganism, with unfold via the fecal-oral route. Currently, the diagnosis of typhoid fever in Indonesia remains broadly utilized by the Widal take a look at method. From a few data, the sensitivity and specificity values of the Widal take a look at aren't as accurate because the Tubex™ take a look at. Therefore, this has a look at will investigate a literature assessment that examines the assessment of the Widal take a look at with blood culture in pediatric typhoid fever patients. The layout of this studies is a literature review. Search for posted articles on google scholar the usage of decided on keywords, namely: evaluate of the Widal take a look at with exam of the boom of Salmonella typhi microorganism in kids with typhoid fever. Based at the assessment results, the av-erage fee of sensitivity is 69.5%, specificity is 67.9%, fantastic predictive fee is 37.9% and poor predictive fee is 86.0%. Widal's exam of the 11 calculated journals has a low common PPV fee and an excessive common NPV fee. Sensitivity and Specificity values are within side the variety of 60%. Conclusion primarily based totally on evaluations from sev-eral journals, the Widal take a look at can not be used to verify a prognosis however to rule out the opportunity of a diagnosis of different diseases.*

Keywords: *widal examination, blood culture, typhoid fever, children*

ABSTRAK: *Demam tifoid merupakan kontaminasi sistemik karena mikroorganisme Salmonella typhi, dengan penyebaran melalui jalur fecal-oral. Saat ini, diagnosis demam tifoid di Indonesia masih digunakan secara luas oleh metode studi Widal. Dari beberapa data, nilai sensitivitas dan spesifisitas uji Widal tidak seakurat uji Tubex™. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan pengkajian literatur yang mengkaji penilaian Widal dengan kultur darah pada pasien demam tifoid anak. Desain penelitian ini berupa tinjauan literatur. Penelusuran artikel melalui database google scholar dengan kata kunci yang dipilih yaitu: gambaran pemeriksaan tes widal dengan pemeriksaan pertumbuhan kultur bakteri Salmonella typhi pada pasien demam tifoid anak. Berdasarkan hasil review didapatkan nilai rata-rata dari*

sensitivitas sebesar 69.5%, spesifitas sebesar 67.9%, *positive predictive value* sebesar 37.9% dan *negative predictive value* sebesar 86.0%. Pemeriksaan Widal dari kesebelas jurnal yang telah di hitung memiliki nilai rata-rata PPV yang rendah dan nilai rata-rata NPV yang tinggi. Nilai Sensitivitas dan Spesifitas dalam kisaran 60%. Kesimpulan berdasarkan review dari beberapa Jurnal, uji widal tidak dapat digunakan untuk menegakan diagnosis melainkan untuk menyingkirkan kemungkinan diagnosis penyakit lain.

Kata-kata kunci: pemeriksaan widal, kultur darah, demam tifoid, anak

PENDAHULUAN

Penyakit demam tifoid ialah suatu infeksi yang diakibatkan oleh bakteri *Salmonella typhi*, biasanya bakteri ini menyebar melalui makanan yang terkontaminasi baik dari makanan atau sumber air minum. Infeksi akut oleh bakteri ini ditandai dengan adanya demam yang berlangsung lama, sakit kepala, mual, berkurangnya nafsu makan, kontipasi atau diare, gejala-gejala ini biasanya muncul tidak spesifik dan seringkali susah dibedakan secara klinis dengan penyakit demam akut lainnya.¹

Pada saat ini di seluruh dunia terdapat 11 sampai 21 juta kasus dengan kasus kematian sebanyak 128.000 sampai 161.000 kasus.¹ Studi yang dilakukan pada beberapa negara di Asia menyebutkan insidensi hasil kultur positif hingga 180 sampai 194 per 100.000 anak dari usia 5 sampai 15 tahun, sedangkan untuk Asia Tenggara sendiri terdapat 100 sampai 200 per 100.000 penduduk.²

Tahun 2008, demam tifoid di Indonesia telah mencapai angka 81.7 per 100.000 penduduk. berdasarkan hasil Riskesdas 2007, prevalensi demam tifoid sebanyak 1.7%, dengan rentang usia yang paling banyak terjangkit ialah dari umur 5 sampai 14 tahun (1.9%), umur 1 sampai 4 tahun (1.6%), umur 15 sampai 24 tahun

(1.5%) serta umur kurang dari 1 tahun (0.8%).²

Saat ini untuk penegakkan diagnosis demam tifoid di Indonesia masih banyak menggunakan metode uji Widal, dari beberapa data yang ada nilai sensitivitas dan spesifitas uji widal tidak sebaik dengan Tes Tubex™. Uji widal bekerja dengan menguji reaksi silang apakah terdapat antibodi yang berhubungan dengan antigen H (flagel) dan O (somatik) yang dimiliki oleh bakteri *Salmonella typhi*. Tes widal dikatakan memiliki nilai bermakna jika memiliki nilai titer yang berhubungan dengan Antigen O ($\geq 1:80$) di Indonesia sendiri digunakan nilai titer $\geq 1:320$ serta H ($\geq 1:160$), dari penelitian serupa pada 270 pasien didapatkan 127(47%) pasien reaktif terhadap antigen O dan 72 pasien (26.7%) reaktif terhadap antigen H, sedangkan hasil kultur darah hanya 7 (2.6%) pasien yang menunjukkan hasil isolasi positif *Salmonella typhi*, 4 pasien untuk *Salmonella paratyphi* dan 51 pasien menunjukkan hasil positif untuk kuman selain *Salmonella sp.*³ Berdasarkan data diatas hanya ada 2.6% pasien yang terkonfirmasi menderita demam tifoid berdasarkan hasil pemeriksaan kultur darah, hal ini menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan Widal sangat sensitif namun tidak cocok digunakan pada daerah endemis, hal inilah yang mendorong peneliti

ingin mengetahui sejauh mana tes Widal masih relevan dalam penegakan diagnosis di Kalimantan Selatan yang merupakan lahan basah sebagai tempat endemis penyakit ini.²

Pada tahun 2015 sampai 2016 demam tifoid merupakan sepuluh penyakit terbanyak di RSUD Ratu Zaleha Martapura, khususnya pada ruang rawat inap anak. Tahun 2015 terdapat 568 kasus demam tifoid yang berhasil terdiagnosis, menjadikan penyakit ini berada pada urutan nomor dua, penyakit ini menjadi urutan pertama pada tahun 2016 dengan 534 kasus. Tetapi belum ada penelitian yang dilakukan untuk mengetahui gambaran hasil uji Widal dengan pertumbuhan kultur kuman *Salmonella typhi* khususnya di RSUD Ratu Zaleha Martapura dan di daerah Kalimantan Selatan pada umumnya maka untuk itulah penelitian ini dilakukan.

METODE

Metode yang dilakukan berupa metode tinjauan literatur berupa *narrative review*. Metode yang digunakan dalam artikel ini memakai strategi pencarian secara komprehensif. Pencarian jurnal menggunakan PubMed-Medline serta *Google Scholar* dengan memakai kata kunci yaitu: Gambaran Tes Widal dan Pertumbuhan Kultur Bakteri *Salmonella typhi* pada Pasien Demam Tifoid Anak. Jurnal yang sesuai akan dianalisis lebih lanjut. Tinjauan literatur ini menggunakan jurnal yang diterbitkan tahun 2000 sampai 2020 yang dapat diakses teks lengkap dalam format pdf dan *scholarly (peer reviewed journals)*. Kriteria untuk jurnal yang akan ditinjau berupa jurnal penelitian berbahasa

Indonesia serta bahasa Inggris dengan subjek anak-anak, jenis jurnal penelitian bukan tinjauan literatur dengan tema “Gambaran Tes Widal dan Pertumbuhan Kultur Bakteri *Salmonella typhi* pada Pasien Demam Tifoid Anak”

Jurnal yang termasuk dalam kriteria inklusi serta bertema gambaran tes widal dan pertumbuhan kultur bakteri *Salmonella typhi* pada pasien demam tifoid anak yang kemudian akan ditinjau. Kriteria jurnal yang terpilih adalah jurnal yang didalamnya terdapat kriteria inklusi dan eksklusi yang serupa serta disesuaikan dengan melihat tujuan dari literatur review ini.

Hasil dan Pembahasan

Dilakukan review pada sebelas jurnal dari tahun 2001 sampai 2018. Jurnal penelitian yang kami review memiliki jumlah sampel paling sedikit yaitu 35 sampel dan paling banyak 1680 sampel. Dalam jurnal yang kami review terdiri dari 2 jurnal kasus kontrol, 1 jurnal kohort retrospektif, 1 jurnal kohort prospektif serta 7 jurnal *cross sectional*. Review ini juga diambil dengan subjek sampel anak-anak di berbagai negara.

Tabel 1. Literatur terkait Gambaran Tes Widal dan Pertumbuhan Kultur Bakteri *Salmonella typhi* Pada Pasien Demam Tifoid Anak

No	Judul	Penulis	Desain Penelitian	Subjek Penelitian	Jumlah Sampel	Variabel	Uji	Hasil	Kesimpulan
1	<i>A comparative study of Widal test with blood culture in the diagnosis of typhoid fever in febrile patients</i>	Anduallem, et all ⁵	Kohort-Prospektif	Pasien dengan demam tifoid December 2010 – Maret 2011	277	<i>Qualitative slide agglutination widal test, semiquantitative tube agglutination test dan blood culture</i>	-	Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan. Nilai sensitivitas 71.4%, spesifitas 74.1%, PPV 6.8% dan NPV 98.9%	Hasil tinjauan sistematis menunjukkan bahwa reliabilitas tes Widal tergolong buruk. Sensitivitas rata-rata, spesifisitas, NPV dan PPV dari uji Widal tetap di bawah 80%.
2	<i>Retrospective Audit of the Widal Test for Diagnosis of Typhoid Fever in Pediatric Patients in an Endemic</i>	Lalremruat, et al ⁴	Kohort-Retrospektif	Subyek penelitian anak berumur 6 bulan-12	100 anak	Varibael bebas adalah kultur darah.	-	Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan. Nilai sensitivitas 71.4%, spesifitas	Tes Widal adalah tes yang mudah, murah dan relatif tidak invasif tetapi tidak dapat diandalkan

Region		Author	Study Type	Subject	Method	Results	Conclusion
Region				tahun dengan klinis demam tifoid	Variabel tergan-tung adalah tes serologi widal	47.3%, PPV 9.2% dan NPV 95.7%	karena PPV yang rendah.
3	<i>Typhidot M and Diazo test vis-à-vis blood culture and Widal test in the early diagnosis of typhoid fever in children in a resource poor setting</i>	Beig F, et al ¹²	Kasus Kontrol	Anak usia 6 - 35 bulan -12 tahun suspek demam tifoid	Widal dan kultur darah	Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan. Nilai sensitivitas 40.0%, spesifitas 91.4%, PPV 80.0% dan NPV 64.0%	Spesifitas tes Widal terlihat pada periode awal yang tinggi (91,4%) mungkin karena kami telah menyingkirkan penyebab umum demam seperti, tuberkulosis, malaria, sepsis, pneumonia, ISK.
4	<i>Serology of Typhoid Fever in an Area of Endemicity and Its</i>	House, et al ⁷	Kasus Kontrol	Anak usia <15tahun suspek	Widal dan kultur darah	Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan.	Tes Widal tidak dapat diandalkan dibandingkan dengan

<i>Relevance to Diagnosis</i>	demam tifoid	Nilai sensitivitas 60.0%, spesifitas 90.0%, PPV 70.0% dan NPV 84.0%	tes lainnya		
5 <i>Comparative study of widal and thypidot test in the diagnosis of thypoid fever in children</i>	Sreenivasa, et al ⁶ Cross-Sectional	Anak laki-lai dan perempuan usia 2-12 tahun suspek demam tifoid	200 Widal dan kultur darah	- Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan. Nilai sensitivitas 53.0%, spesifitas 83.0%, PPV 34.0% dan NPV 91.0%	Menggunakan kultur darah sebagai standar emas, tifidot menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan tes Widal.
6 <i>Utility of A Single Widal Test in The Diagnosis of Typhoid Fever</i>	Alam, et al ⁸ Cross-Sectional	Anak usia 0-14 tahun	153 Widal dan kultur darah	- Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan. Nilai sensitivitas 65.0%, spesifitas 76.4%, PPV 31.7% dan NPV	Tes Widal digunakan untuk mendiagnosis apabila tidak ada kultur

								81.1%	
7	<i>Role of Widal Test in the Diagnosis of Typhoid Fever in Context to Other Test</i>	Aziz, et al ⁹	Cross-Sectional	Anak usia 0-5 tahun, 5-10 tahun	80	Widal dan kultur darah	-	<p>Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan.</p> <p>Nilai sensitivitas 71.0%, spesifitas 62.0%, PPV 31.0% dan NPV 91.0%</p>	Tes Widal relevan untuk mendiagnosis demam tifoid
8	<i>Comparison of three different tests for diagnosis of enteric fever</i>	Sengupta, et al ¹⁰	Cross-Sectional	Anak dengan suspek demam tifoid	50	Widal dan kultur darah	-	<p>Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan.</p> <p>Nilai sensitivitas 83.3%, spesifitas 80.0%, PPV 86.2% dan NPV 76.2%</p>	Tes Widal memiliki sensitivitas dan spesifitas yang cukup baik.
9	<i>Comparative study of Widal test against stool culture for ty-</i>	Ameya, et al ¹¹	Cross-Sectional	Anak suspek demam	90	Widal dan kultur	-	<p>Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan.</p>	Tes Widal memiliki spesifisitas dan PPV yang rendah tetapi

	<i>phoid fever suspected cases in southern Ethiopia</i>			tifoid		darah		Nilai sensitivitas 84.2%, spesifitas 35.5%, PPV 24.6% dan NPV 90.0%	memiliki sensitivitas dan NPV yang lebih baik daripada biakan tinja
10	Uji Diagnostik Tes Serologi Widal Dibandingkan Dengan Kultur Darah Sebagai Baku Emas Untuk Diagnosis Demam Tifoid Pada Anak Di Rsup Dr. Kariadi Semarang	Rachman AF ³	Cross-Sectional	Subyek penelitian anak berumur 24-178 bulan dengan klinis demam tifoid	49 anak	Variabel bebas adalah kultur darah. Variabel tergantung adalah tes serologi widal	Chi-square	Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan. Nilai sensitivitas 97%, spesifitas 10.0%, PPV 40% dan NPV 75%	Tes serologi widal memiliki tidak memiliki nilai akurasi yang tinggi untuk diagnosis demam tifoid pada anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang.
11	<i>Research article Evaluation of the Widal tube agglutination test for the diagnosis of</i>	Ley B, et al ¹³	Cross-Sectional	Anak suspek demam tifoid	1680	Widal dan kultur darah	-	Nilai pemeriksaan widal terhadap kultur didapatkan. Nilai sensitivitas	Titer Widal \geq 1:80 bekerja dengan baik dalam hal sensitivitas, spesifisitas, dan

*typhoid fever among
children admitted to a
rural hospital in Tan-
zania and a compari-
son with previous stud-
ies*

69.0 %, spesifitas NPV

98.0%, PPV

25.0% dan NPV

100.0%

Tabel 2. Hasil Perhitungan Sensitivitas, Spesifisitas, *Positive Predictive Value* (PPV) *Negative Predictive Value* (NPV) dari kesebelas jurnal

Perhitungan	Sensitivitas	Spesifisitas	PPV	NPV
Rata-rata	69.5	67.9	39.7	86.0
Median	71.0	76.4	31.0	90.0
Minimum	40.0	10.0	7.0	64.0
Maximum	97.0	98.0	86.0	100.0

Dalam kesebelas jurnal tersebut dilakukan penilaian terhadap uji diagnostik pemeriksaan widal dan kemudian membandingkan kultur darah yang merupakan standar baku emas pemeriksaan penyakit demam tifoid. Hasil Perhitungan Sensitivitas, Spesifisitas, PPV, dan NPV dari kesebelas jurnal dilihat pada tabel 2 dibawah ini.

Nilai sensitivitas adalah kemampuan uji untuk menunjukkan subjek mana yang benar-benar sakit dari seluruh populasi yang sakit. Adapun, nilai spesifisitas ialah kemampuan uji dengan tujuan menunjukkan subjek mana yang tidak menderita sakit dari mereka yang tidak sakit. Tabel 1 menunjukkan rata-rata nilai sensitivitas dari kesebelas jurnal ialah 69.5% yang berarti bahwa uji widal mampu mendeteksi 69.5% individu dengan penyakit demam tifoid apabila hasil ujinya positif. Sedangkan rata-rata spesifisitas dari 11 jurnal adalah 67.9% yang artinya dapat disimpulkan uji widal dapat mendeteksi 67.9% individu dengan demam tifoid apabila hasil ujinya negatif. Nilai *positive predictive value* (PPV) atau nilai ramal positif (NRP) ialah proporsi pasien yang hasil tesnya positif dan benar-benar menderita sakit. Nilai rata-rata *positive predictive value* dari 11 jurnal didapatkan 39.7% berarti diperkirakan seseorang terjangkit demam tifoid 39.7% apabila didapat-

kan hasil ujinya positif. Pada tabel tersebut juga diketahui Nilai *negative predictive value* (NPV) atau nilai ramal negatif (NRN), yaitu proporsi individu dengan hasil ujinya negatif serta benar-benar tidak sakit. Nilai rata-rata *negative predictive value* dari kesebelas jurnal didapatkan 86.0% berarti kemungkinan seseorang menderita demam tifoid.

Demam tifoid (*typhoid fever*) adalah penyakit yang ditandai dengan demam bersifat akut dan dapat mengancam jiwa, penyakit ini khususnya diakibatkan oleh bakteri *Salmonella typhi* yang ditransmisikan melalui jalur fekal-oral. Pasien yang terkena penyakit demam tifoid dapat menjadi *carrier* dalam jangka waktu yang lama hal ini dikarenakan dalam feces pasien masih terdapat bakteri tersebut tetapi tidak menimbulkan manifestasi klinis yang bermakna.¹⁴

Data mengenai penyakit tifoid yang tersebar juga masih kurang karena diakibatkan oleh proses penegakkan diagnosis pasti demam tifoid di Indonesia masih kurang baik, misalnya dari keterbatasan pelayanan kultur darah. Pada tahun 2010 diperkirakan terdapat 13.5 juta kasus di seluruh dunia, dengan insidensi tertinggi berada di Afrika dan Asia, di Indonesia beberapa studi telah dilakukan pada daerah kumuh di Jakarta insidensi demam tifoid mencapai 148.7 per 100.000 penduduk

yang tersebar diantara umur 2 sampai 4 tahun, 180.3 pada umur 5 sampai 15 tahun dan 51.2 yang berumur >16 tahun. Melalui data ini menunjukkan bahwa Demam Tifoid banyak terjadi pada usia anak (<15 tahun).¹⁴

Salmonella typhi (*S. typhi*) ialah bakteri yang menyebabkan demam tifoid, yang ditandai dengan manifestasi klinis berupa demam durasi lama, terdapat bakteremia serta inflamasi yang bisa merusak usus serta hepar. *Salmonella typhi* merupakan bakteri basil gram negatif, tidak memiliki spora, bergerak menggunakan flagel peritrik, bersifat intraseluler fakultatif serta anerob fakultatif. Ukuran bakteri ini sekitar 0,7-1,5 x 2-5 pm, mempunyai antigen somatik (O), antigen flagel (H), juga antigen kapsul(Vi).^{15,16}

Penyakit ini selalu didapati sepanjang tahun serta tidak bergantung iklim, namun lebih banyak ditemui di negara berkembang pada daerah tropis, karena penyediaan air bersih, sanitasi lingkungan serta higienitas masyarakat yang kurang baik.¹⁷

Demam tifoid tidak memandang umur, terutama pada semua umur dengan manifestasi klinis yang beragam, umumnya akan didapatkan demam meningkat secara bertahap pada minggu pertama setelah itu demam akan terus berlanjut (kontinu) atau remiten pada minggu kedua. Demam biasanya pada sore atau malam hari, nyeri kepala, nyeri otot, anoreksia, mual dan muntah, konstipasi, serta diare. Demam ialah keluhan serta manifestasi klinis utama yang muncul pada semua pasien demam tifoid. Demam bersifat mendadak, pada 1-2 hari dapat semakin

parah dengan gejala yang mirip septikemia yang disebabkan *Streptococcus* atau *Pneumococcus* daripada *Salmonella typhi*. Menggigil terjadi pada pasien demam tifoid, namun pada pasien yang hidup di daerah endemis malaria, menggigil dapat disebabkan oleh malaria. Tetapi penyakit demam tifoid dan malaria bisa timbul bersamaan pada seseorang. Nyeri kepala yang hebat dapat menyertai demam tinggi dan hal ini menyerupai klinis dari meningitis, di sisi lain *Salmonella typhi* juga bisa melewati sawar darah otak dan menyebabkan meningitis. Keadaan mental seseorang terkadang dapat menggambarkan gambaran klinis, seperti konfusio, supor, psikotik, hingga koma. Nyeri perut pasien demam tifoid terkadang sulit dibedakan dengan apendisitis. Bahkan, di tahap lanjut bisa terdapat gambaran peritonitis akibat tifoid perforasi.¹⁸

Uji laboratorium dapat berupa pemeriksaan hematologi, uji widal, uji tubex, uji typhidot, uji IgM, serta kultur darah. Uji ini bertujuan untuk membantu dalam penegakkan diagnosis, menentukan prognosis, hingga evaluasi perjalanan penyakit dan hasil terapi.²⁶

Dalam uji Widal terdapat reaksi aglutinasi antigen kuman *S. typhi* dengan antibodi bernama aglutinin. Antigen yang dipakai pada uji Widal berupa suspensi bakteri *Salmonella* yang telah dimatikan dan dikelola di laboratorium. Tujuan dari uji Widal ialah untuk melihat apakah terdapat aglutinin dalam serum pasien demam tifoid berupa: aglutinin Vi (simpai kuman).¹⁹

Kultur darah ialah baku emas penunjang untuk demam tifoid saat ini. Kultur darah merupakan uji laboratorium untuk memeriksa apakah terdapat bakteri pada sampel darah pasien. Akan tetapi, terdapat beberapa faktor yang bisa menyebabkan uji ini menjadi kurang akurat, seperti pasien yang telah mengonsumsi obat antibiotik sebelumnya, volume darah sedikit (kurang dari 5 cc) serta riwayat vaksinasi tifoid.

Tes Widal di beberapa negara berkembang khususnya di Indonesia masih merupakan pemeriksaan yang paling banyak dilakukan berhubungan dengan faktor biaya dan kemudahan tes ini, hal ini tentunya sangat kontradiktif dengan hasil penelitian-penelitian yang ada menunjukkan bahwa nilai sensitifitas dan spesifisitas tes ini masih rendah. Terdapat 5 tipe dari *Salmonella typhi* yaitu D2, A, B1, D6, dan E1, hal ini diketahui dari penelitian bersama bagian Mikrobiologi Universitas Malaya, Universitas Airlangga dan Universitas Indonesia dengan jumlah 39 sampel, dengan hasil didapatkan nilai sensitifitas 82.05% untuk 4 antigen sedangkan untuk 1 antigen lokal hanya bernilai 30.76%. Nilai spesifisitas untuk 4 antigen lokal bernilai 82.05% sedangkan untuk 1 antigen lokal 94.87%.²⁰

Tes Widal bekerja dengan cara membentuk reaksi aglutinasi antara reagen dengan Antibodi Antigen O dan H.²¹ Pada penelitian yang dilakukan pada populasi anak-anak dengan hasil 44.8% pasien yang terbukti menderita demam tifoid menunjukkan tidak adanya respon terhadap antigen somatic (<1/40) sedangkan untuk titer terhadap antigen

H hanya menunjukkan respon (>1/40) sebanyak 6.8% dari total pasien yang terbukti menderita demam tifoid.²² Tes widal dapat berpotensi menimbulkan diagnosis yang berlebihan. Umumnya, antibodi O meningkat pada hari ke 6 sampai 8 lalu antibodi H pada hari 10 sampai 12 dari terjadinya infeksi. Uji widal di Indonesia mendapatkan nilai sensitivitas 69% dan spesifisitas 83%, hal ini menimbulkan kondisi reaksi silang *Salmonella* strain non tifoid, infeksi enterobacteriaceae lain, infeksi dengue, malaria, serta riwayat imunisasi tifoid dapat menghasilkan titer yang tinggi pada uji widal. Pada umumnya peningkatan titer antigen O dikatakan bermakna dalam penegakan diagnosis jika terjaid kenaikan titer 4 kali dalam rentang waktu 1 sampai 2 minggu.²³

Kebijakan mengenai patokan nilai titer berbeda-beda disetiap daerah, di Indonesia umumnya dipakai nilai 1/320 sudah menyokong kuat diagnosis, perlu diingat bahwa hasil ini harus dilakukan kembali pada minggu selanjutnya. Aglutinin O mulai terbentuk pada akhir minggu pertama, hingga puncaknya pada minggu ketiga hingga minggu kelima dan menetap selama 6 sampai 12 bulan. Aglutinin H tertinggi pada minggu keempat sampai keenam dan akan terus sama selama 2 tahun.²⁴ Berdasarkan rekomendasi IDAI sampai saat ini Kultur bakteri masih merupakan baku emas diagnosis demam tifoid di Indonesia. Spesimen yang sering digunakan dalam pemeriksaan kultur adalah darah pada demam minggu pertama sampai awal minggu kedua hal ini disebabkan dari proses patofisiologi masih berlang-

sung bakteremia. Kultur darah akan positif \pm 40% hingga 60% dari total kasus. Sementara itu pada minggu kedua sampai ketiga, sebaiknya spesimen diperoleh dari kultur tinja dengan nilai sensitivitas <50% dan urin dengan nilai sensitivitas 20% sampai 30%. Sampel sungsung tulang juga memungkinkan untuk dilakukan pemeriksaan karena lebih sensitif dan bernilai sensitivitas 90% pada minggu pertama infeksi namun pemeriksaan ini sangat sulit dilakukan dalam praktik klinis sehari-hari, khususnya di Indonesia.²³

Pemeriksaan Widal dari kesebelas jurnal yang telah di hitung memiliki nilai rata-rata PPV yang rendah dan nilai rata-rata NPV yang tinggi. Dalam penelitian yang dilakukan Adualem et al, menyatakan bahwa rendahnya sensitivitas pada pemeriksaan widal dapat disebabkan oleh kesalahan dalam pengumpulan data di mana dalam penelitian mereka sampel hanya di ambil saat awal pasien masuk rumah sakit.⁵ Sehingga Tes Widal idealnya membutuhkan sampel serum fase akut dan fase pemulihan yang diambil kira-kira dengan jarak 10 hari, dan hasil positif ditentukan oleh naik atau turunnya titer antibodi sebanyak 4 kali lipat.¹⁰ Menurut Lalremruata et al, sensitivitas yang tidak begitu tinggi dalam pemeriksaan widal, menegaskan widal hanya dapat di gunakan untuk mengeksklusi penyakit lainnya, bukan untuk menegaskan diagnosis.⁴ Dalam penelitian yang dilakukan oleh Lalremruata et al. Tingkat positif palsu yang tinggi mengakibatkan diagnosis demam tifoid yang berlebihan menyebabkan memburuknya resistensi antibiotik di negara tersebut. Oleh ka-

rena itu, hasil tes harus diinterpretasikan dengan hati-hati dengan mempertimbangkan gejala klinis pasien dan riwayat vaksinasi, dll. Dengan demikian menekankan pentingnya melihat gejala klinis dan hasil laboratorium. Namun hasil tes Widal yang negatif pada anak dengan gejala klinis yang konsisten dengan demam tifoid berguna dapat menyingkirkan penyakit lain dan penggunaan terapi antimikroba spesifik yang tidak perlu karena nilai prediksi negatif dari tes tersebut tinggi.⁴

Dalam hasil *literatur review* penelitian ini didapatkan nilai PPV yang rendah, yang diartikan hanya sebesar 39,7% seseorang dengan demam tifoid yang mempunyai hasil tes positif. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Aziz et al di Indian menyatakan bahwa PPV merupakan ukuran terpenting diantara metode diagnostik klinis lainnya, ini mewakili proporsi penderita dengan hasil tes positif yang telah terdiagnosis dengan benar. PPV tidak bersifat intrinsik dalam pengujian; itu diakibatkan oleh prevalensi penyakit. Terdapat beberapa kesulitan terkait dengan evaluasi uji widal. Pertama, tingkat aglutinin yang dapat dideteksi dalam populasi yang tidak terinfeksi di daerah yang berbeda sangat bervariasi menurut waktu dan tempat tergantung pada endemisitas penyakit, yang mempengaruhi kinerja tes. Misalnya, sensitivitas dan spesifisitas uji Widal. Kepositifan Widal lebih merupakan evaluasi epidemiologis daripada klinis karena peningkatan titer yang berulang setelah durasi dua minggu harus ditunjukkan sebelum signifikansi klinis, meskipun hal ini juga mendapat kritik serius dalam

beberapa tahun terakhir. Berbagi antigen O dan H oleh serotipe *Salmonella* lain dan anggota Enterobacteriaceae lainnya membuat peran tes widal menjadi lebih kontroversial dalam mendiagnosis demam tifoid.⁹ Ley et al, PPV tidak bersifat intrinsik dalam pengujian; itu dipengaruhi oleh prevalensi penyakit. Dalam pengaturan kami, di mana 16 (1%) dari 1.680 pasien demam yang dirawat di bangsal anak menderita demam tifoid yang terbukti kultur, hasil tes Widal negatif akan mempunyai angka prediksi yang baik terhadap tidak adanya penyakit tetapi hasil positif akan mempunyai angka prediksi rendah terhadap demam tifoid, membuat penggunaan uji Widal di pengaturan ini harus ditinjau ulang.¹³

Dalam sebuah jurnal oleh Mowazo et al di Tanzania, diraih hasil uji widal berupa uji sensitivitas serta nilai prediksi negatif sedang; serta spesifisitas dan nilai prediksi positif yang sangat rendah. Hal ini menurut mereka disebabkan oleh antibodi yang bereaksi silang dari enterobacteria lain. Spesifisitas rendah berarti pasien mungkin menderita penyebab penyakit lain dan nilai PPV rendah berarti sebagian besar dari mereka yang dites memiliki penyakit tidak benar-benar terserang penyakit yang dicurigai penyebabnya. Sehingga disimpulkan bahwa tes widal digunakan untuk mengeksklusi penyakit lain dalam membantu penegakan diagnosis.²⁵

Menurut Rachman dalam penelitiannya yang dilakukan di Semarang Indonesia, tes widal dapat menunjukkan hasil yang beragam antara lain karena tes ini merupakan tes

immunologik serta harusnya dilakukan dengan situasi yang baku, *Salmonella thypi* memiliki antigen O dan H yang serupa pada *Salmonella* lain, oleh karena itu peningkatan titer antibodi ini kurang spesifik untuk *Salmonella thypi*, hasil positif mungkin berdasarkan pada titer antibodi populasi di daerah endemis yang sering terpapar oleh organisme ini dan memiliki titer antibodi lebih tinggi dibandingkan pada daerah non endemis terhadap orang yang sehat sekalipun. Tidak ada hasil antibodi terhadap *Salmonella* diakibatkan oleh rendahnya stimulus yang mampu memicu timbulnya antibodi, akhirnya antibodi terganggu. Uji widal pun tergantung terhadap kapan spesimen diambil dan kenaikan titer aglutinin pada antigen *Salmonella thypi*. Kenaikan titer antibodi tes serologi Widal umumnya bagus terjadi saat minggu kedua serta ketiga, ialah 95,7%, sementara itu kenaikan titer di minggu pertama ialah 85,7%. Atas hal ini sehingga saat pengambilan spesimen harus diperhatikan.

Uji widal perlu 2 kali pengambilan spesimen, saat waktu akut serta waktu konvalesen dengan interval waktu 10 hingga 14 hari. Penegakkan diagnosis dapat dengan melihat terdapat kenaikan titer ≥ 4 kali titer waktu akut, namun pada pelaksanaan di lapangan pengambilan spesimen menggunakan spesimen tunggal. Kenaikan titer aglutinin yang tinggi pada spesimen tunggal, sangat sulit untuk membedakan infeksi tersebut berupa infeksi lama ataupun baru, juga kenaikan titer aglutinini terutama aglutinin H tidak memiliki anti diagnostik yang penting terhadap demam tifoid, namun masih dapat membantu untuk pene-

gakkan diagnosis tersangka demam tifoid pada pasien dewasa yang dari daerah non endemik atau pada anak dengan usia kurang dari 10 tahun di daerah endemik, karena pada kelompok pasien ini masih mungkin mendapat kontak dengan *Salmonella tify* dalam paparan subinfeksi masih lebih besar yang kemudian tes widal diharapkan memberikan ambang atas titer rujukan yang beragam antara suatu daerah endemik dengan daerah endemik lainnya, berdasarkan dari tingkat endemisitasnya serta berbeda pula terhadap anak dibawah umur 10 tahun dan dewasa. Sehingga, uji widal masih diperlukan untuk membantu dalam penegakkan diagnosis demam tifoid, ambang atas titer rujukan, terhadap anak maupun dewasa perlu ditentukan.³

PENUTUP

Hasil perhitungan Sensitivitas, Spesifisitas, *Positif Predictive Value* (PPV) *Negative Predictive Value* (NPV) dari Kesebelas Jurnal didapatkan:

1. Rata-rata nilai sensitivitas dari kesebelas jurnal 69.5% yang berarti bahwa tes widal dapat mendeteksi 69.5% pasien dengan demam tifoid apabila hasil tesnya positif.
2. Rata-rata nilai spesifisitas dari kesebelas jurnal 67.9% yang berarti bahwa tes widal dapat mendeteksi 67.9% pasien dengan demam tifoid apabila hasil tesnya negatif.
3. Nilai rata-rata *positive predictive value* dari kesebelas jurnal didapatkan 39.7% berarti kemungkinan seseorang menderita demam tifoid 39.7% apabila hasil tesnya positif.
4. Nilai rata-rata *negative predictive value* dari kesebelas jurnal didapatkan 86.0% berarti kemungkinan seseorang menderita demam tifoid 86.0% apabila hasil tesnya positif.

Sehingga disimpulkan dalam penelitian ini bahwa Pemeriksaan Widal dari kesebelas jurnal yang telah di hitung memiliki nilai rata-rata PPV yang rendah dan nilai rata-rata NPV yang tinggi. Nilai Sensitivitas dan Spesifitas dalam kisaran 60%.

Dalam kesebelas jurnal menyimpulkan bahwa uji widal tidak dapat digunakan untuk menegakan diagnosis melainkan untuk menyingkirkan kemungkinan diagnosis penyakit lain. Sehingga mengurangi kemungkinan penggunaan antibiotik yang tidak perlu yang dapat menyebabkan resistensi antibiotik. Pemeriksaan kultur darah atau tinja tetap merupakan gold standar diagnostik untuk demam tifoid, namun uji widal dengan gejala klinis pasien dapat digunakan pada fasilitas-fasilitas kesehatan yang tidak mempunyai modalitas pemeriksaan kultur.

Saran untuk Peneliti selanjutnya agar hasil *literatur review* ini dapat dijadikan landasan teori untuk dilakukan penelitian lanjut mengenai perbandingan uji diagnostik widal dengan kultur darah di Indonesia, melihat angka kejadian demam tifoid di Indonesia yang tinggi terutama di wilayah DKI Jakarta, untuk melihat tingkat sensitivitas, spesifisitas, PPV dan NPV pemeriksaan uji widal di Indonesia.

Saran untuk tenaga kesehatan terutama dokter agar dapat menjadikan hasil dari literatur review ini sebagai modalitas teori dalam penanganan pasien demam tifoid di Indonesia, sehingga lebih bijak dalam penggunaan antibiotik dan lebih tepat dalam penengakan diagnosis demam tifoid.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Typhoid fever. <https://www.who.int/immunization/diseases/typhoid/en/>. Published 2019.
2. Purba IE, Wandra Toni, Nugrahini Naning, Nawawi Stephen, et al. Program Pengendalian Demam Tifoid di Indonesia: Tantangan dan Peluang. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2016;26(2):99–108.
3. Rachman AF. Uji diagnostik tes serologi widal dibandingkan dengan kultur darah sebagai baku emas untuk diagnosis demam tifoid pada anak Di Rsup Dr. Kariadi Semarang. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 2011.
4. Lalremruat R, Chadha S, Bhalla P. Retrospective Audit of the Widal Test for Diagnosis of Typhoid Fever in Pediatric Patients in an Endemic Region. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014 May, Vol-8(5): DC22-DC25.
5. Andualem G, Abebe T, Kabede N, et al. A comparative study of Widal test with blood culture in the diagnosis of typhoid fever in febrile patients. *BMC Research Notes* 2014, 7 :653.
6. Sreenivasa B, Kumar GV. Comparative study of widal and typhidot test in the diagnosis of typhoid fever in children. *J. Nepal Paediatr.Soc*, 2016: 2(36):131-5.
7. House D, Wain J, Ho VA et al. Serology of Typhoid Fever in an Area of Endemicity and Its Relevance to Diagnosis. *J Clin Microbiol*. 2001 Mar; 39(3): 1002–1007.
8. Alam A, Rupam, F, Chaiti, F. Utility of A Single Widal Test in The Diagnosis of Typhoid Fever. *Bangladesh Journal of Child Health*, 2012, 35(2), 53-58. <https://doi.org/10.3329/bjch.v35i2.10377>.
9. Aziz T, Haque SS. Role of Widal Test in the Diagnosis of Typhoid Fever in Context to Other Test. *American Journal of Biochemistry* 2012, 2(1): 16-18.
10. Sengupta M, Sengupta M. Comparison of Three Different Tests for Diagnosis of Enteric Fever. *International Journal of Scientific Study*, 2018: 5(12): 65-69.
11. Ameya G, Atalel E, Kebede B. Comparative study of Widal test against stool culture for typhoid fever suspected cases in southern Ethiopia. *Pathology and Laboratory Medicine International* 2017;9 1–7.
12. Beig FK, Ahmad F, Ekram M, et al. Typhidot M and Diazo test *vis-à-vis* blood culture and Widal test in the early diagnosis of typhoid fever in children in a resource poor setting. *Braz J Infect Dis*, 2010 : 14(6):589-93.
13. Ley B, Mtove G, Theriemer K. Evaluation of the Widal tube

- agglutination test for the diagnosis of typhoid fever among children admitted to a rural hospital in Tanzania and a comparison with previous studies. *BMC Infectious Diseases*, 2010; 10(1):180.
14. Alba S, Bakker M, Hatta M, Scheelbeek P, Dwiyantri R, et al. Risk factors of typhoid infection in the Indonesian archipelago. *PLoS ONE*. 2016;11(6):1–14.
 15. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, et al. The *Salmonella* Group. In: *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. 26 ed. New York: McGraw Hill Education; 2013:238.
 16. Arjoso Sumarjati, Simanjuntak CH. Typhoid fever and salmonellosis in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*. 1998;7:20–23.
 17. Mayer CA, Neilson AA. Typhoid and paratyphoid fever; Prevention in travellers. *Lancet*. 2005;366(9497):1603.
 18. Raffatellu Manuela, Wilson RP, Winter SE, Bäumler AJ. Clinical pathogenesis of typhoid fever. *Journal of infection in developing countries*. 2008;2(4):260–266.
 19. Lalremruata R, Chadha S, Bhalla P. Retrospective audit of the widal test for diagnosis of typhoid fever in pediatric patients in an endemic region. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(5):22–25.
 20. Hernaningsih Yetti, Aryati, T Betty A. Diagnostic Value of Widal Slide Assay Using One Phage Type Local Antigen Compared With Four Phage Types Local Antigen In Typhoid Fever Patients in Surabaya. *Folia Medica Indonesiana*. 2010;46(2):95–101.
 21. Olopoenia LA, King AL. Widal agglutination test - 100 years later: Still plagued by controversy. *Postgraduate Medical Journal*. 2000;76(892):80–84.
 22. Noorbakhsh S, Rimaz S, AA R, Mamishi S. Interpretation of the Widal Test in Infected Children. *Iranian J Publ Health*. 2003;32(1):35–37.
 23. UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI. Rekomendasi IDAI mengenai Pemeriksaan Penunjang Diagnostik Demam Tifoid. IDAI. 2016:1–5.
 24. Kementrian Kesehatan RI. Pedoman Pengendalian Demam Tifoid Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2006:1–39.
 25. Mawazo H, Bwire G, Matee MIN. Performance of Widal test and stool culture in the diagnosis of typhoid fever among suspected patients in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Res Notes* (2019) 12:316.
 26. Ajibola O, Mshela M.B, Gulumbe B.H and Eze A.A. Typhoid Fever Diagnosis in Endemic Countries: a Clog in The Wheel of Progress?. *Medicina*. (2018). 54 (2),23.