

**PENGARUH LAMA DEMAM TERHADAP POSITIVITAS RATE IgM ANTI  
*Salmonella typhi* PADA PASIEN TERSANGKA DEMAM TIFOID METODE  
INHIBITION MAGNETIC BINDING IMMUNOASSAY**

**THE EFFECT OF DURATION OF FEVER ON POSITIVITY RATE IgM ANTI  
*Salmonella typhi* IN PATIENTS SUSPECT OF TYFOID FEVER WITH THE  
INHIBITION MAGNETIC BINDING IMMUNOASSAY METHOD**

Info artikel      Diterima: 3 Oktober 2023      Direvisi: 2 Desember 2023      Disetujui: 2 Desember 2023

**Nuli Nuhayati<sup>1</sup>, Rohayati<sup>2</sup>, Fusvita Merdekawati<sup>3</sup>, Nina Marlina<sup>4</sup>**

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Poltekkes Kemenkes Bandung, Indonesia

(E-mail penulis korespondensi: [nuliinurhayati96@gmail.com](mailto:nuliinurhayati96@gmail.com))

**ABSTRACT**

**Background:** Typhoid fever is a systemic infectious disease caused by the bacterium *Salmonella typhi*. The definite clinical manifestation of typhoid fever is fever. Fever occurs when the body is trying to fight off a pathogenic infection by activating the immune system. The typical immune response begins with an increase in IgM antibodies to the stimulating antigen (immunogen). IgM began to form on day 3, and the titer increased until it reached a peak on day 14. Examination of anti-*Salmonella* IgM uses the IMBI method because it has a high specificity and sensitivity test. The purpose of this study was to determine the effect of duration of fever in patients with typhoid fever on the anti-*Salmonella* IgM positivity rate.

**Methods:** The research was conducted at Sumedang District Hospital and Bandung City Hospital, with the type of cross-sectional analytic observational study. In the period May 2023 the samples taken were 32 typhoid fever patients with IgM levels who were examined using the IMBI method. Sampling was done by purposive sampling and processed using Microsoft Excel.

**Results:** The data obtained from the calculation results, namely the positivity rate of IgM anti *Salmonella typhi* for 2 days of fever is 0%; 4 days is 25%; 6 days is 75%; 8 days is 50%.

**Conclusion:** The results of this study showed that the length of fever on days 2, 4, 6, and 8 had an effect on the positivity rate of IgM anti *Salmonella typhi*.

**Keywords:** *igm anti salmonella*; duration of fever in typhoid patients; imbi method.

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Demam tifoid merupakan suatu penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*. Manifestasi klinis demam tifoid yang pasti adalah demam. Demam terjadi pada saat tubuh sedang berusaha untuk melawan infeksi patogen dengan aktivasi sistem imun. Respon imun yang khas dimulai dengan peningkatan antibodi IgM terhadap antigen yang menstimulasi (immunogen). IgM mulai terbentuk pada hari ke-3, dan titernya meningkat hingga mencapai puncaknya pada hari ke-14. Pemeriksaan IgM anti *Salmonella* menggunakan metode IMBI karena memiliki tes spesifisitas dan sensitifitas yang tinggi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh lama demam pada pasien demam tifoid terhadap positivitas rate IgM anti *Salmonella*.

**Metode:** Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Kabupaten Sumedang dan Rumah Sakit Kota Bandung, dengan jenis penelitian observasional analitik *cross sectional*. Pada periode Mei 2023 sampel yang diambil adalah 32 pasien demam tifoid dengan kadar IgM yang diperiksa menggunakan metode IMBI. Pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling* dan diolah dengan menggunakan *Microsoft Excel*.

**Hasil:** Data yang diperoleh dari hasil perhitungan yaitu positivitas rate IgM anti *Salmonella typhi* pada lama demam 2 hari adalah 0%; 4 hari adalah 25%; 6 hari adalah 75%; 8 hari adalah 50%.

**Kesimpulan:** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa lama demam hari ke 2, 4, 6, dan 8 berpengaruh secara terhadap positivitas rate IgM anti *Salmonella typhi*.

**Kata kunci:** *IgM anti Salmonella*; lama demam pasien tifoid; metode IMBI

## PENDAHULUAN

Demam tifoid merupakan suatu penyakit infeksi sistemik yang disebabkan oleh bakteri *Salmonella typhi*.<sup>1</sup> *World Health Organization* (WHO) memperkirakan terdapat sekitar 21 juta kasus tifoid dengan 128.000 sampai 161.000 kematian setiap tahun, kasus terbanyak terdapat di Asia Selatan dan Asia Tenggara. Di Indonesia angka kejadian kasus demam tifoid diperkirakan rata-rata 900.000 kasus pertahun dengan lebih dari 200.000 kematian.<sup>2</sup>

Manifestasi klinis demam tifoid yang pasti adalah demam. Gejala demam meningkat secara bertahap dari sore hingga tengah malam dan menurun seiring berjalannya hari.<sup>3</sup> Demam terjadi pada saat tubuh sedang berusaha untuk melawan infeksi patogen dengan aktivasi sistem imun. Aktivasi dan proliferasi berbagai komponen sistem imun dapat terjadi saat demam.<sup>4</sup> Respon imun yang khas dimulai dengan peningkatan antibodi IgM terhadap antigen yang menstimulasi (imunogen). Fase ini diikuti dengan produksi antibodi IgG terhadap antigen tersebut.<sup>5</sup>

Secara umum, kadar antibodi IgM yang bermakna terhadap suatu virus, bakteri atau agen infeksius lain diinterpretasikan sebagai bukti adanya infeksi akut, sedangkan kadar IgG spesifik yang tinggi konsisten dengan persistensi imunitas pada fase konvalesen setelah infeksi terdahulu. Waktu pertama kali terinfeksi (infeksi primer) tubuh akan membentuk senyawa IgM, IgM muncul pada hari ke 3-5 sejak gejala dan bertahan untuk jangka waktu 30-60 hari. Antibodi IgG muncul pada hari ke 14 dan bertahan seumur hidup.<sup>5</sup>

## METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* pada pasien tersangka demam tifoid di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sumedang dan Rumah Sakit Umum Daerah Kota Bandung dengan variasi lama demam 2 hari, 4 hari, 6 hari, dan 8 hari, yang kemudian dilakukan pengambilan serum dan diperiksa dengan uji IgM Anti *Salmonella typhi* metode IMBI.

*Inhibition Magnetic Binding Immunoassay* (IMBI), atau yang lebih populer dengan nama dagang Tubex TF merupakan uji semikuantitatif kolorimetrik yang cepat dan mudah untuk dikerjakan yang dapat mendeteksi IgM spesifik terhadap lipopolisakarida (LPS) antigen O-9 *S. typhi* yang ada pada serum pasien. Interpretasi hasil pemeriksaan Tubex TF<sup>®</sup> bersifat semi kuantitatif yaitu dengan membandingkan warna yang muncul pada hasil reaksi pemeriksaan dengan warna standar yang terdapat skor pada Tubex TF<sup>®</sup> kit.<sup>6</sup> Antigen O9 bersifat imunodominant yang dapat merangsang respon imun secara independen, antigen ini dapat langsung merangsang mitosis sel B tanpa memerlukan bantuan dari sel T. Karena memiliki sifat ini, maka respon imun terhadap antigen O9 bersifat cepat, sehingga deteksi terhadap antibodi anti O9 dapat dilakukan lebih dini, yaitu pada hari ke-5 untuk indikasi primer dan hari ke-2 untuk infeksi sekunder.<sup>7</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Cahyariza, N., & Sholihah, R., 2019, yang melakukan pengujian IgM Anti *Salmonella typhi* (Tubex TF<sup>®</sup>) pada pasien dengan observasi demam selama 3 hari didapatkan hasil sebagian besar negatif sebanyak 17 sampel (71%) dan positif 7 sampel (29%).<sup>8</sup> Adapun pada penelitian yang dilakukan Pranata *et al*, 2022., yang melakukan pengujian pada pasien tifoid fase akut yaitu pada sampel dengan onset demam berkisar antara 2-8 hari didapatkan hasil skor Tubex TF<sup>®</sup>  $\geq 4$ .<sup>9</sup> Pada penelitian pernah dilakukan oleh Marleni *et al*, 2014., yang menguji ketepatan uji Tubex hari ke-4 pada 28 subjek didapatkan nilai duga positif sebesar 43%.<sup>1</sup>

Selanjutnya, hasil pemeriksaan tersebut diamati positivitas ratelya dengan memperhatikan skala warna pada kit Tubex TF<sup>®</sup>.

### Kriteria Inklusi

Pasien dengan gejala klinis yang mendukung pada demam tifoid (demam  $>37$  °C), yang mengalami demam selama 2 hari, 4 hari, 6 hari, atau 8 hari.

### Kriteria Eksklusi

**DOI:**

Sampel darah yang hemolisis atau lipemik, dan demam lain selain demam tifoid.

**HASIL**

Hasil pemeriksaan yang dilakukan pada 32 sampel tersangka demam tifoid, didapatkan hasil pasien yang positif secara

keseluruhan sebanyak 12, dan pasien yang negatif sebanyak 20. Berikut tabel frekuensi hasil pemeriksaannya:

**Tabel 1. Frekuensi hasil pemeriksaan IgM anti *Salmonella typhi***

		<i>Frequency</i>	<i>Percent</i>	<i>Valid Percent</i>	<i>Cumulative Percent</i>
Valid	Negatif	20	62.5	62.5	62.5
	Positif	12	37.5	37.5	100.0
Total		32	100.0	100.0	

Berdasarkan hasil positif pada tabel 1. didapatkan 12 sampel yang positif. Berikut adalah pengelompokan sebaran

sampel yang positif pada variasi lama demam 2 hari, 4 hari, 6 hari, dan 8 hari:

**Tabel 2. Distribusi Hasil pemeriksaan IgM anti *Salmonella typhi***

<b>Lama Demam</b>	<b>Frekuensi Positif</b>
2 hari	0
4 hari	2
6 hari	6
8 hari	4

Berdasarkan tabel 2. pada lama demam 2 hari tidak ada hasil yang positif, untuk lama demam 4 hari terdapat 2 sampel yang positif, untuk lama demam 6 hari

terdapat 6 sampel yang positif, dan untuk lama demam 8 hari terdapat 4 sampel yang positif.

**Tabel 3. Positivitas Rate IgM anti *Salmonella typhi***

<b>Lama Demam</b>	<b>Total Sampel</b>	<b>Frekuensi Positif</b>	<b>Positivitas Rate</b>
2 hari	8	0	0%
4 hari	8	2	25%
6 hari	8	6	75%
8 hari	8	4	50%

Positivitas rate IgM Anti *Salmonella typhi* merupakan proporsi hasil pemeriksaan yang positif terinfeksi *Salmonella typhi* pada masing-masing kelompok variasi yang diperiksa. Positivitas rate dihitung dengan cara membagi jumlah hasil yang positif dengan total pemeriksaan yang dilakukan kemudian dikalikan 100 persen.

Berdasarkan tabel 3. pada lama demam 2 hari didapatkan hasil positivitas rate yaitu 0%, untuk lama demam 4 hari didapatkan hasil positivitas rate yaitu 25%, untuk lama demam 6 hari didapatkan hasil positivitas rate yaitu 75%, dan untuk lama demam 8 hari didapatkan hasil positivitas rate yaitu 50%.

**PEMBAHASAN**

Penelitian dilakukan terhadap 32 sampel pasien tersangka demam tifoid dengan 4 kelompok variasi lama demam. Setiap kelompok variasi lama demam terdiri dari 8 sampel. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan hasil positivitas rate pada lama demam 2 hari adalah 0%; 4 hari adalah 25%; 6 hari adalah 75%; dan 8 hari adalah 50%.

Pada pasien dengan lama demam 2 hari memiliki positivitas rate 0%. Hal ini kemungkinan disebabkan belum munculnya IgM Anti *Salmonella typhi*, sesuai dengan beberapa kepustakaan yang menyatakan bahwa IgM akan muncul pada hari ke 3-4 demam (Marleni *et al.*, 2014). Ada juga yang menyatakan antibodi IgM terbentuk pada hari ke4 sampai ke-5 setelah infeksi.<sup>11</sup>

Pada pasien dengan lama demam 4 hari memiliki positivitas rate 25%. Pada kelompok ini lebih banyak pasien yang diduga negatif, kemungkinan hal ini karena timbulnya IgM masih sedikit walaupun berdasarkan kepustakaan IgM akan muncul pada hari ke 3-4 demam. Hasil ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Marleni *et al.*, 2014., yang menguji ketepatan uji Tubex hari ke-4 pada 28 subjek didapatkan nilai duga positif sebesar 43% menunjukkan peluang seseorang menderita demam tifoid.<sup>10</sup> Menurut Marleni 2014, hal ini mungkin disebabkan karena pemeriksaan dilakukan pada demam hari ke-4 dimana kemungkinan timbulnya IgM masih sedikit. Selain itu terdapat kemungkinan terkena infeksi kuman *Salmonella* grup D lain seperti *S. enteritidis* namun tidak invasif dan tidak menstimulasi respons antibodi sistemik.<sup>12</sup>

Pada pasien dengan lama demam 6 hari memiliki positivitas rate 75%. Pada lama demam 6 hari memiliki positivitas rate paling tinggi dibanding kelompok lama demam yang lain. Hal ini berarti IgM mengalami banyak peningkatan didalam tubuh, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Said, 2007, dengan rata-rata sampel diambil pada saat demam diatas hari ke-5 hasil Tubex TF<sup>®</sup> melaporkan hasil positif pada nilai 6-10 sebanyak 30,2%.<sup>13</sup>

## KESIMPULAN DAN SARAN

Pada pasien dengan lama demam 8 hari memiliki positivitas rate 50%. Hal ini terjadi kemungkinan karena pasien sudah melakukan terapi atau pengobatan karena demam sudah lebih dari seminggu. Meski menurut kepustakaan IgM mengalami peningkatan sampai hari ke 14.<sup>14</sup>

Deteksi antibodi IgM spesifik untuk *Salmonella typhi*. Pengujian anti-lipopolisakarida IgM memberikan hasil antara tifoid dan non-tifoid. IgM sendiri akan meningkat lebih awal tetapi juga menurun lebih cepat sesuai dengan fase akut infeksi, sedangkan IgG akan bertahan pada fase penyembuhan.<sup>15</sup>

Pada hasil identifikasi antibodi IgM *Salmonella typhi* metode IMBI hasil positif belum tentu pasien terinfeksi *Salmonella typhi*. Dikarenakan pasien dapat terkena infeksi *Salmonella* (grup D1) yang lain. Hibridasi grup DNA 1 misalnya *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium* banyak dari infeksi ini tidak biasa, bahkan sistemik. Sedangkan hasil negatif belum tentu pasien tersebut tidak terinfeksi *Salmonella typhi*, dikarenakan pasien tersebut baru terinfeksi di mana sistem imunitasnya belum terangsang. Antibodi IgM terbentuk pada hari ke-4 sampai ke-5 setelah infeksi (infeksi primer) dan hari ke-2 sampai ke-3 setelah infeksi sekunder, kemungkinan juga terjadi negatif palsu. Karena konsentrasi antibodi IgM O9 pada *Salmonella typhi* dan *Salmonella* grup D1 tidak cukup terdeteksi oleh identifikasi antibodi IgM *Salmonella typhi* metode IMBI.<sup>11</sup>

Identifikasi antibodi IgM *Salmonella* metode IMBI memberikan gambaran hasil diagnosis yang lebih pasti karena tidak hanya sekedar hasil positif atau negatif saja, tetapi juga tingkat akut fase infeksi yang lebih definitif. Karena pada identifikasi ini menggunakan antigen pemurnian tinggi, yaitu protein LPS-O9 *Salmonella typhi* epitop *α-D-tyvelosa* yang sangat langka di gula dideoksiheksosa dan antigen utama ini belum pernah di temukan di mikroorganisme manapun. Dan hanya ada di *Salmonella typhi*, sehingga reaksi silang dengan *Salmonella* atau spesies lain sangat kecil kemungkinan terjadi.<sup>11</sup>

Positivitas rate IgM anti *Salmonella typhi* pada lama demam 2 hari adalah 0%; pada lama demam 4 hari adalah 25%; pada lama demam 6 hari adalah 75%; dan pada lama demam 8 hari adalah 50%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa lama demam hari ke 2, 4, 6, dan 8 berpengaruh secara terhadap positivitas rate IgM anti *Salmonella typhi*.

Saran untuk peneliti selanjutnya, pada pasien dengan lama demam 2 hari dengan hasil IMBI negatif disarankan untuk melakukan pemeriksaan ulang dihari berikutnya dan dapat melakukan penelitian menggunakan pemeriksaan widal metode aglutinasi, karena pada pemeriksaan tersebut dapat mendeteksi titer antibodi terhadap *Salmonella typhi*, dan *Salmonella paratyphi*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cahranay, R. A. (2018). Gambaran Jumlah Leukosit Pada Penderita Demam Tifoid di Rumah Sakit Umum Daerah Kayuagung Tahun 2018. 37-45. doi:10.1088/1751-8113/44/8/085201.
2. WHO (World Health Organisation). (2018). Typhoid vaccine: WHO position paper - March 2018. *Weekly Epidemiological Record*, 13(98), 153–172.
3. Ardiaria, M. (2019). Epidemiologi, Manifestasi Klinis, dan Penatalaksanaan Demam Thyphoid. *JNH (Journal of Nutrition and Health)*, 7(2).
4. Satriadi, R., Parinding, JT., Tejoyuwono, A. A. T., & Natalia, D. (2021). Hubungan antara Lama Demam dengan Hasil Pemeriksaan Kualitatif IgM dan IgG pada Pasien Demam Berdarah Dengue (DBD) di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie tahun 2018. *Jurnal Vektor Penyakit*, 15(1), 11-16.
5. Jawetz, E., Melnick, JL., Adelberg, EA. (2018). *Medical Microbiology* (26th Edition ed.). Mac Graw Hill Companies.
6. IDL Biotech. (2021). *Tubex-TF, Confidence In Typhoid Fever Diagnosis*. Sweden: DRG International Inc.
7. Widodo, D. (2009). *Demam tifoid*. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (5 ed.). Jakarta: Internal Publishing.
8. Cahyariza, N. I., & Sholihah, R. (2019). The Comparison of Widal Slide Examination Results between Tubex TF on Febrile Observation Patients Over 3 Days. *Medical Laboratory Technology Journal*, 5(1), 54-61.
9. Pranata, I. W. A., Diana, A., Heryanto, M. R., Lukman, N., Kosasih, H., Djauhari, H., & Alisjahbana, B. (2022). Persistence of anti-Salmonella O9 IgM as measured by Tubex® TF may contribute to the over-diagnosis of typhoid fever in endemic areas. . *Bali Medcal Journal*, 11(1), 11-17.
10. Marleni, M., Iriani, Y., Tjuandra, W., & Theodorus. (2014). Ketepatan Uji Tubex TF® dalam Mendiagnosis Demam Tifoid Anak pada Demam Hari ke-4. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 1(1), 7-11.
11. Andayani, A., & Ermawati, N. (2021). Identifikasi Antibodi IgM Salmonella Typhi Metode IMBI (Inhibition Magnetic Binding Immunoassay) Untuk Membantu Diagnosa Demam Typhoid. *Judika (Jurnal Nusantara Medika)*, 5(1), 1-5.
12. Rustandi. 2010. Demam Tifoid. Dalam: *Imunologi Klinik*. Rumah Sakit Hasan Sadikin. 2010.
13. Said NF, Satari HI, Tambunan T and Oesman F. (2007). Serology Test in Diagnostic of Typhoid Fever at Child Health Department Cipto Mangunkusumo Hospital. *FKUI. Tesis*.
14. Roitt, I. M. (2017). *Roitt's Essential Immunology* (13th ed.). United Kingdom: Wiley.
15. Krisnasari, A. S. (2020). *Imunoserologi: Teknologi Laboratorium Medik*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EG