

ISBN 978-602-18974-3-0



RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
RSUD Dr. SOETOMO



**Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik
dan Kedokteran Laboratorium Indonesia
(PDS PatKLI)
Cabang SURABAYA**

FULL PAPER

**The 7th SURAMADE
SCIENTIFIC SYMPOSIUM**

**The Role of Clinical Pathologist
In Disease Control**

28 -29 July 2017

Hotel Bumi, Surabaya

DAFTAR ISI

Sambutan Ketua Panitia	v
Susunan Panitia	vi
Susunan Acara	vii
Daftar Pembicara	8
Daftar Moderator	xi
1. Laboratory Aspect Focus on Human Papiloma Virus (HPV) Genotyping <i>Prof. Dr. Aryati, dr., MS, Sp.PK(K)</i>	1
2. Comprehensive Laboratory Tests for Infectious Diseases <i>Prof. Dr. Ida Parwati, dr., Sp.PK(K), PhD</i>	15
3. Algoritme, Interpretasi Dan Konseling Tes Paternitas <i>Prof. Dr. Med H.M. Soekry Erfan Kusuma, dr., Sp.F(K), DFM</i>	22
4. Management of Infectious Diseases on Pediatric Patients: Focus on Diphtheria, Dengue Virus Infection, and Typhoid Fever <i>Dr. Dominicus Husada, dr., Sp.A(K)</i>	27
5. Imunoserologi Penyakit infeksi <i>Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)</i>	34
6. Update in Management of Adult Sepsis Patient <i>Prof. Dr. Nasronudin, dr., Sp.PD, KPTI, FINASIM</i>	37
7. Kriteria Baru Sepsis <i>Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS, Sp.PK(K)</i>	46
8. <i>Prostate Specific Antigen (PSA) dan Kanker Prostat</i> <i>Prof. Dr. Soeprpto Ma'at, Drs., MS, Apt</i>	50
9. Kelainan Metabolisme Bawaan yang Dapat Diterapi: Kapan Curiga Kelainan Metabolisme Bawaan pada Bayi dan Anak Dengan Kondisi Kritis <i>Nur Aisiyah Widjaja, dr., Sp.A(K)</i>	59
10. Diagnosis Laboratorium Kelainan Metabolisme Bawaan Pada Neonatus <i>Dr. Sidarti Soehata S.,dr., MS, Sp.PK(K)</i>	69
11. Identification and Antimicrobial Susceptibility in Microbiology Automation <i>Prof. Dr. Aryati, dr., MS, Sp.PK(K)</i>	76
12. Penilaian Psikiatrik Pra Pemeriksaan Laboratorium Pada Pasien Penyalahgunaan Napza <i>Soetjipto, dr., Sp.KJ(K)</i>	100

13. Laboratory Aspect of Drug Abuse <i>Dr. Anak Agung Wiradewi Lestari, dr., Sp.PK</i>	104
14. Hematology Demand on Hematology Examination to Support Diagnostic of Hematologic Disorder <i>Made Putra Sedana,dr., Sp.PD, KHOM, FINASIM</i>	107
15. How to Choose Hematology Analyzer Based on Clinical Usage <i>Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK</i>	119

MANAGEMENT OF INFECTIOUS DISEASES ON PEDIATRIC PATIENTS: FOCUS ON DIPHTHERIA, DENGUE VIRUS INFECTION, AND TYPHOID FEVER

Dominicus Husada

Departemen/AMI Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Berbagai penyakit infeksi pada anak masih merupakan persoalan besar di Indonesia. Sebagian penyakit tersebut memang hanya ditemukan di daerah tropis, sebagian lagi sebenarnya pernah didapatkan di seluruh dunia namun pada saat ini hanya tersisa di sedikit negara saja. Beban banyak penyakit infeksi dari berbagai spektrum belum dapat dihilangkan karena upaya pencegahan juga tidak berjalan optimal.

Ketepatan dan kelengkapan diagnosis serta upaya penatalaksanaan yang tepat dan cepak pula merupakan salah satu kunci penanganan penyakit infeksi. Ketersediaan berbagai sarana diagnostik dan terapi perlu disikapi dengan hati-hati. Kekurangan dan kelebihan sarana menyimpan potensi kelemahan masing-masing, baik dalam hal diagnostik maupun terapi.

PENYAKIT DIFTERI

Hingga tahun 2017 Indonesia masih berada di urutan kedua dalam daftar negara dengan insiden difteri, setelah India. Diperkirakan sekitar 140 negara di dunia tidak lagi mempunyai kasus difteri atau sangat sedikit (kurang dari 10). Dari 38 provinsi di Indonesia, untuk pertama masih diduduki Jawa Timur. Sepanjang tahun 2016 provinsi ini mencatat lebih dari 300 kasus dalam setahun di berbagai usia. Dalam 3 tahun terakhir wabah difteri juga tercatat di beberapa provinsi lain seperti DI Aceh, Sumatera Barat, dan Jawa Barat.

Aspek Diagnostik dalam Pandangan Klinisi

Diagnosis difteri memerlukan sarana mikrobiologi. Pemeriksaan serologi dan antigen tidak lazim dilakukan. Sebenarnya antibodi terhadap difteri cukup kuat mewakili pertahanan tubuh manusia terhadap difteri. Pemeriksaan ini dapat dilakukan antara lain di Balu Besar Laboratorium Kesehatan Surabaya. Kasus difteri tidak pernah ditemukan pada individu yang mempunyai kadar antibodi ≥ 1 IU/ml.

Pengecatan gram dari hapusan hidung tenggorok tidak dapat dijadikan dasar diagnosis. Di rongga mulut manusia didapatkan banyak mikroorganisma yang memberi penampakan morfologi seperti *Corynebacterium diphtheriae*. Kelompok itu disebut sebagai diphtheroids. Jika pada hapusan yang dilihat di bawah mikroskop tidak ditemukan bentukan seperti *C. diphtheriae*, kemungkinan kita dapat menyingkirkan diagnosis difteri namun jika sebaliknya, kita menemukan bentukan seperti *C. diphtheriae*, dasar mendiagnosis difteri tidak cukup kuat.

Dasar diagnosis sesuai pedoman WHO adalah dengan melakukan kultur dari hapusan hidung tenggorok. Hasil hapusan dapat dikelola dengan Media Amies dan Stewart (menggantikan Loeffler dan Tellurite di banyak tempat). Selanjutnya jika tumbuh, identifikasi spesies *Corynebacterium* ditentukan dengan sederetan tes lanjutan. Apabila memang diperoleh *C. diphtheriae*, harus dibuktikan bahwa bakteri itu toksigenik atau mampu memproduksi toksin. Tes Elek atau Tes Elek Modifikasi adalah keharusan. Identifikasi melalui PCR merupakan alternatif diagnosis yang diterima secara ilmiah, sekalipun tidak diakui dalam Pedoman WHO. Sekitar 10% *C. diphtheriae* yang membawa gen *tox* ternyata tidak mampu memproduksi toksin.

Aspek Terapi

Sedikitnya enam unsur perlu diperhitungkan setiap kali memberi terapi difteri. Pertama, lakukan isolasi penderita dan penunggu. Lama terapi sedikitnya 10 hari dan selama itu pula penderita dan penunggu akan dibatasi kebebasannya. Kedua, pemberian ADS (Serum Anti Difteri) yang dikelola oleh Biofarma Bandung. Keterbatasan ADS di seluruh dunia semakin hari semakin parah sehingga membuat stok ADS dalam negeri sangat kurang. Di RSUD Dr. Soetomo ADS diberikan dengan dosis 20.000, 40.000, dan 100.000 IU tergantung pada kondisi klinis penderita. Pasien yang alergi ADS tetap dapat menerima melalui proses desensitisasi Besredka. Ketiga, pemberian antibiotika untuk membinasakan bakteri penyebab. Hingga saat ini mayoritas pasien mendapat 1 atau 2 antibiotika pilihan yaitu Penisilin Prokain dan atau eritromisin. Sayang sekali penisilin G dan V tidak dapat diperoleh di Indonesia sehingga injeksi intra muskular yang menyakitkan masih harus dilakukan. Keempat, terapi suportif dan simptomatis sesuai kebutuhan mulai dari nutrisi, cairan, oksigen, pembebasan jalan nafas melalui trakeostomi, dan beberapa hal lain. Kelima, follow up terhadap komplikasi, imunisasi, dan efek samping pengobatan. Komplikasi jangka pendek sistemik difteri adalah miokarditis, nefritis dan neuritis. Sekitar 70% kematian yang berhubungan dengan difteri melalui jalur miokarditis. Imunisasi wajib dilakukan terhadap pasien difteri karena kenyataan bahwa si pasien sakit merupakan pertanda ketiadaan kekebalan terhadap penyakit tersebut. Imunisasi dilakukan sekitar 2-6 minggu setelah pemberian ADS. Imunisasi difteri yang tersedia di Indonesia disesuaikan dengan usia. Di jalur pemerintah dan swasta tersedia vaksin DPT, DT, dan TD dalam berbagai versi. Keenam, manajemen terhadap kontak. Seluruh orang yang pernah kontak erat dengan pasien perlu menjalani pemeriksaan hapusan hidung dan tenggorok yang kemudian dibiakkan. Mereka yang terbukti karier harus diobati dengan eritromisin pula. Mereka yang memerlukan pencegahan karena masih akan melakukan kontak dengan penderita pada periode yang relatif berbahaya disarankan mengkonsumsi eritromisin untuk kepentingan profilaksis.

PENYAKIT INFEKSI VIRUS DENGUE

Penyakit Infeksi Virus Dengue (IVD) masih merupakan salah satu penyakit paling terkenal di Indonesia. Berbeda dengan kebanyakan negara tropis lain di dunia, kelompok umur di bawah 15 tahun masih cukup banyak di Indonesia, sekalipun dari waktu ke waktu, rerata usia pasien semakin bergeser ke kanan. Ketakutan besar masyarakat Indonesia akan penyakit IVD membuka pintu bagi produk terapi yang sering tidak didukung bukti ilmiah yang sah.

Pada saat ini ada 2 pedoman IVD yang digunakan di dunia. Tersisa kurang dari 10 negara yang menggunakan Guideline WHO-SEARO 2011, termasuk Indonesia, sementara sebagian besar negara lain di dunia menggunakan Guideline WHO 2009. Dalam Guideline 2009 hanya dikenal 2 spektrum diagnosis yaitu dengue dan dengue berat. Dalam Guideline 2011 masih digunakan 8 spektrum diagnosis yang meliputi *asymptomatic*, *undifferentiated fever*, *dengue fever*, *dengue hemorrhagic fever I s/d IV*, dan *expanded syndrome*. Kedua guideline sama-sama mencantumkan beberapa "warning signs" yang merupakan gejala dan atau tanda yang akan mendahului sebelum perjalanan penyakit menjadi lebih berat.

Aspek Diagnostik dalam Pandangan Klinisi

Kemampuan klinis para dokter di Indonesia sebenarnya diharapkan dapat memperkirakan seseorang menderita penyakit IVD atau tidak dengan cukup baik pada sebagian besar kasus. Gejala dan tanda berupa panas, nyeri, kemungkinan ruam, serta adanya

perdarahan pada sebagian kasus ditambah dengan pembesaran hati dan petekie adakah pintu masuk yang signifikan. Jika telah terjadi kebocoran plasma yang cukup berat sehingga ditemukan efusi pleura dan atau asites, diagnosis penyakit IVD pada tingkat Demam Berdarah Dengue akan semakin mudah dikenali.

Dari pemeriksaan laboratorium, yang paling penting dilakukan adalah Darah Lengkap. Penentuan apakah seseorang perlu dirawat inap sesungguhnya lebih banyak ditentukan dari pemeriksaan ini, sebagai pelengkap penilaian kondisi klinis saat berobat. Memang benar, diagnosis yang lebih pasti akan mengandalkan pemeriksaan antigen dan antibodi. NS1, IgM dan IgG Dengue adalah pemeriksaan yang paling banyak diminta, terutama di kota besar di Indonesia. Sekalipun demikian pemeriksaan antigen dan atau antibodi hanya akan menyatakan seseorang menderita IVD atau tidak. Ketersediaan amat banyak merk pemeriksaan dengan data sensitivitas, spesifisitas, NPV, PPV, dan likelihood ratio yang sangat bervariasi dapat membingungkan klinisi. Jenis pemeriksaan di laboratorium dengan seperangkat peralatan serta proses pengolahan yang cukup lama juga akan berbeda bermakna dengan hasil yang diperoleh dari sederetan tes cepat yang kini merajai pasar di negara kita. Kelemahan lain yang perlu diwaspadai adalah hari sakit saat tes dilakukan. Tanpa pengetahuan dan pengalaman klinis yang memadai banyak tes diagnostik disalahartikan.

Aspek Terapi

Terapi IVD sangat mengandalkan cairan, baik per oral maupun per intrus. Keputusan merawat di rumah sakit dan memasang infus memerlukan ketrampilan tersendiri. Berbagai tawaran obat definitif belum ditunjang bukti ilmiah seperti hasil uji klinis. Pada saat terapi ini penyakit IVD dipenuhi dengan berbagai gosip yang, sialnya, dipercaya oleh sebagian masyarakat Indonesia.

Pada mereka yang ditulus, ada perbedaan terapi antara Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue. Yang disebut pertama tidak menunjukkan kebocoran plasma sehingga jenis dan jumlah cairan mengikuti kaidah pemeliharaan. Di pediatri yang dipraktikkan menentukan jumlah cairan adalah Formula Holliday-Segar (Pediatrics 1972) Untuk nilai ketentuan cairan mengacu pada kebutuhan akibat kehilangan serta pemeliharaan yang diperlukan. Dalam berbagai pedoman dijumpai angka bertingkat 30-20-10-2-5-1 ml per kgBB per jam. Terapi pertama selalu akan dimulai dengan kristaloid. Pada keadaan tertentu akan lebih bijaksana menggunakan koloid sekalipun ketersediaan serta aspek harga sering menjadi kendala.

Pemberian steroid, imunoglobulin, dan beberapa jenis anti virus tidak didukung bukti ilmiah. Albumin dapat dipertimbangkan hanya pada keadaan tertentu. Antibiotika digunakan hanya jika ditemukan infeksi bakteri pada saat yang bersamaan. Tranfusi trombosit dan plasma segar untuk tujuan profilaktik tidak disarankan.

PENYAKIT DEMAM TIFOID

Mungkin Penyakit Demam Tifoid (DT) adalah yang paling banyak disalahgunakan di Indonesia, dalam arti bahwa banyak orang tidak mengidap tifoid namun divonis menderita penyakit ini. Salah satu penyumbang terbesar kesalahan ini adalah penggunaan salah Tes Widal. Sebenarnya dengan kemajuan higiene dan sanitasi diharapkan insiden DT menurun tajam namun faktor kebudayaan lokal, termasuk perilaku kebersihan dan makan akan membuat Indonesia memerlukan waktu lebih lama untuk mencapai tingkat tersebut.

Aspek Diagnostik dalam Pandangan Klinisi

Gejala dan tanda klinis demam tifoid meliputi panas, gejala saluran cerna, dan gejala sistem saraf pusat. Berbeda dengan panas pada IVD yang mendadak tinggi, pada DT biasanya panas meningkat secara gradual. Lama panas umumnya di atas 4-5 hari. Pada pemeriksaan fisik dapat dijumpai lidah tifoid, rose spot pada bintik kulit putih, dan pembesaran hati. Pemeriksaan laboratorium terpenting jika sarana mendukung adalah kultur darah. *Salmonella enterica serovar typhi* mudah tumbuh dan tidak memerlukan media khusus. Apabila kultur tidak mungkin dilakukan, pemeriksaan antibodi menjadi alternatif berikutnya.

Tes Widal yang telah berusia lebih dari 100 tahun digunakan untuk membantu penegakan diagnosis DT. Kelemahan tes ini antara lain adalah : Akurasi tes relatif rendah, diperlukan 2 kali pemeriksaan, adanya perbedaan tes tabung dan slide, perbedaan serotipe salmonella yang digunakan, serta ketiadaan data lokal DI berbagai kota besar di Indonesia, para konsultan infeksi telah tidak lagi menggunakan tes ini sejak beberapa tahun lalu. IgM dan IgG Salmonella menggantikan peran Tes Widal Ada 2 merk yang beredar di Indonesia dengan kelebihan dan kekurangan dalam penggunaannya. Hingga saat ini penelitian yang benar-benar terstruktur untuk menghasilkan nilai ambang batas yang dapat digunakan di Indonesia belum ditemukan. Negara endemis seyogianya memakai batas yang berbeda dengan negara maju yang mempunyai insidens rendah. Harga pemeriksaan IgM dan IgG Salmonella relatif mahal sehingga merupakan kendala bermakna dan seharusnya memang tidak digunakan secara berlebihan.

Aspek Terapi

Antibiotika adalah terapi utama untuk penyakit DT. Seluruh RS Pendidikan di Indonesia masih menggunakan kloramfenikol sebagai antibiotika pilihan pertama untuk DT pada anak. Belum ada laporan resistensi signifikan dari seluruh Indonesia pada penderita anak. Antibiotika pilihan pada dewasa berbeda, dan angka resistensi terhadap kloramfenikol relatif tinggi. Pedoman WHO menyebut quinolon sebagai antibiotika pilihan mengingat kloramfenikol tidak digunakan di banyak negara. Kloramfenikol adalah 1 dari 2 antibiotika yang bekerja lebih baik melalui jalur per oral daripada per intrus. Itu sebabnya jika pasien dapat minum, sebaiknya antibiotika ini diberikan dalam bentuk sirup atau kapsul. Perbedaan antibiotika membuat perbedaan saat turunnya demam. Perubahan antibiotika yang terlalu cepat dapat menimbulkan perpanjangan masa rawat.

Baik pada IVD maupun DT penggunaan obat demam tidak dikurangi namun sebaiknya tidak selalu diberikan pada semua keadaan. Evaluasi pola panas penting dan untuk IVD, kapan demam mulai turun mempunyai makna klinis yang besar. Semakin maraknya obat demam melalui injeksi membuat banyak klinisi lebih sering menggunakan jalur tersebut daripada memberi per oral. Terapi suportif dan simptomatis lain dapat dipertimbangkan. Gangguan defekasi sering sekali ditemukan dan akan membaik sejalan dengan perbaikan penyakit itu sendiri. Kecukupan kalori dan unsur penunjangnya perlu senantiasa diperhatikan.

PENUTUP

Yang ditulis dalam makalah ini hanya terbatas pada 3 penyakit. Masih ada sangat banyak penyakit infeksi lain yang juga sering ditemukan di Indonesia, yang sering mengalami kekeliruan dalam aspek diagnosis dan terapi, dan yang di belahan dunia lain belum tentu masih ada sehingga mau tak mau Indonesia dipaksa untuk melakukan penelitian guna mendapatkan upaya diagnostik dan terapi yang lebih baik.

Banyak pelajaran yang bisa disarikan dari ketiga penyakit di atas untuk kemudian diterapkan juga pada penyakit lain. Kelemahan dan kekuatan setiap metode diagnostik memerlukan evaluasi yang kritis. Pilihan terapi yang beragam memerlukan dukungan bukti ilmiah yang sahih. Di atas semua itu, anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik masih menjadi faktor sangat penting.

Salah satu yang relatif terlupakan setidaknya dalam 20 tahun terakhir, adalah aspek pencegahan, terutama dalam hal imunisasi. Secara konsisten cakupan imunisasi di Indonesia terus menurun. Padahal mencegah selalu lebih baik daripada mengobati. Padahal sebagian penyakit infeksi tidak memiliki terapi definitif. Di masa mendatang dibutuhkan usaha dan kerja lebih keras untuk menggeser dan menukar paradigma pengobatan dan pencegahan tersebut, guna menuju masa depan Indonesia yang lebih baik.

BACAAN LANJUT

Difteri

- Ader NR, Mahony A, Friedman JD. 2013. Diphtheria: forgotten, but not gone. *Internal Med J*. pp. 206-10. Doi:10.1111/imj.12049.
- Berger A, Hogardt M, Konrad R, Sing A. 2014. Detection methods for laboratory diagnosis of diphtheriae. In: Burkovski A (ed). *Corynebacterium diphtheriae and related toxigenic species*. Springer, New York, pp 171-206.
- Buescher ES. 2007. Diphtheria. In: Kliegman RM, Behrman RS, Jenson HB, Stanton B, (ed). *Nelson textbook of pediatrics*, 18th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 1153-7.
- Burkovski A. 2014. Diphtheriae and etiological agents. In: Burkovski A (ed). *Corynebacterium diphtheriae and related toxigenic species*. Springer, New York, pp 1-14.
- Naglich JG, Metherell H, Fensel DW, Eidek L. 1992. Expression cloning of a diphtheria toxin receptor, identical with heparin-binding EGF-like growth factor precursor. *Cell*, vol 69, pp 105-107.
- Ott L and Burkovski A. 2014. Toxigenic corynebacteria: adhesion, invasion, and host response. In: Burkovski A (ed). *Corynebacterium diphtheriae and related toxigenic species*. Springer, New York, pp 143-70.
- Pappenheimer AM. 1977. Diphtheria toxin. *Annu Rev Biochem*, vol. 46, pp. 69-94.
- Puspitasari D, Basuki P, Panodijanto, Irawan E, Soesmiati B, Utami AW, Soebjakto O, Husada D. 2015. *Corynebacterium diphtheriae* strains in East Java province 2011-2012. Presented at ESPID Research Master Class at The ESPID Annual Meeting, Leipzig, 16 May 2015.
- Rusmil K, Chairullatah A, Fadlyana E, Damayanti M. 2011. Wabah difteri di Kecamatan Cikalong Wetan Kabupaten Cianjur Jawa Barat Indonesia. *Sari Pediatri*, vol. 11, no. 6, pp. 397-403.

- Scheifele DW and Ochnio JJ, 2009. Module 2: Diphtheria (update 2009). In: WHO, The immunological basis for immunization series. World Health Organization, Geneva. Diunduh 1 Desember 2015, (<http://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241597869/en/index.html>)
- Soedarmo SSP, Garna H, Hadinegoro SR, Satari HI, 2008. Difteri. Dalam: Soedarmo SSP, Garna H, Hadinegoro SR, Satari HI, (ed). *Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis*. Edisi kedua. Balai Penerbit IDAI, Jakarta, pp 312-21.
- Trost E and Tauch A, 2014. Comparative genomics and pathogenicity islands of *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, and *Corynebacterium pseudotuberculosis*. In: Burkovski A (ed). *Corynebacterium diphtheriae and related toxigenic species*. Springer, New York, pp 39-66.
- Zasada AA, 2015. *Corynebacterium diphtheriae* infections currently and in the past. *Przegł Epidemiol.*, vol. 69, pp. 439-44.

Infeksi Virus Dengue

- Holliday MA, Sugar WE, 1957. The maintenance need for water in parenteral therapy. *Pediatrics* 19: 823.
- Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2014. Pedoman diagnosis dan tatalaksana infeksi dengue pada anak. Jakarta: IDAI; 1-80.
- WHO, 1997. *Dengue hemorrhagic fever. Diagnosis, treatment, prevention, and control*. Second edition. New Delhi: WHO; 1997. 1-90.
- WHO TDR, 2009. *Dengue Guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control*. Geneva: WHO; 1-147.
- WHO SEARO, 2011. *Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue hemorrhagic fever*. New Delhi: WHO; 1-195.
- WHO TDR, 2012. *Handbook for clinical management of dengue*. Geneva: WHO; 1-111.

Demam Tifoid

- Andualem G, Abebe T, Kebede N, Gebre-Sellasie S, Adane M, Alemayehu H, 2014. A comparative study of Widal test with blood culture in the diagnosis of typhoid fever in febrile patients. *BMC Res Notes*; 7: 653.
- Butler T, 2011. Treatment of typhoid fever in the 21st century: options and shortcomings. *Clin Microbiol Infect*; 17: 959-63.
- Lalremruata R, Chadha S, Bhalla P, 2014. Retrospective study of Widal test in diagnosis of Typhoid Fever in pediatric patients in an endemic area. *Indian J Clin Res* 3(1): DC22-5.
- Olopoenia LA, King. 2000. Widal agglutination test: a controversial test. *Postgrad Med J*; 76: 80-4.

- Thriemer K, Ley BB, Ame SS, et al, 2012. Clinical and epidemiological features of Typhoid Fever in Pemba, Zanzibar: Assessment of the performance of the WHO Case Definition. *PLoS One*; 7(12): e51823. doi:10.1371/journal.pone.0051823.
- Thriemer K, Ley B, Menten J, Jacobs J, van den Ende J, 2013. A systematic review and meta-analysis of the performance of two point of care typhoid fever tests, Tubex TF and Typhidot, in endemic countries. *PLoS One* 8(12): e81263. doi:10.1371/journal.pone.0081263.
- Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Reddy KH, Ochiai RL, 2015. Typhoid fever. *Lancet*; 385: 1136-45.
- Wain J, Hosoglu S, 2008. The laboratory diagnostic of enteric fever. *J Infect Dev Countries*; 2 (6): 421-5.
- Zorgani A, Ziglam H, 2014. Typhoid fever: misuse of Widal test in Libya. *J Infect Dev Countries*; 8 (6): 680-7.

---o0o---