

Perbedaan Kadar *C-Reactive Protein* pada Demam Akut karena Infeksi Dengue dan Demam Tifoid

The Difference of C-Reactive Protein Levels in Acute Fever caused by Dengue and Typhoid Infections

Adeputri Tanesha Idhayu¹, Lie Khie Chen², Suhendro², Murdani Abdullah³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Lie Khie Chen. Divisi Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: chen_tropik@hotmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Infeksi dengue dan demam tifoid merupakan penyakit endemik di Indonesia. Namun pada awal awitan demam terdapat kesulitan dalam membedakan keduanya. Oleh karena itu dibutuhkan modalitas pemeriksaan penunjang yang sederhana untuk membantu diagnosis infeksi dengue dan demam tifoid. *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan alat bantu diagnostik yang terjangkau, cepat dan murah untuk diagnosis penyebab demam akut. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan kadar CRP pada demam akut karena infeksi dengue dengan demam tifoid.

Metode. Penelitian ini merupakan studi potong lintang pada pasien demam akut dengan diagnosis demam dengue/ demam berdarah dengue atau demam tifoid yang dirawat di IGD atau ruang rawat RSCM, RS Pluit dan RS Metropolitan Medical Center Jakarta dalam kurun waktu Januari 2010 sampai dengan Desember 2013. Kadar CRP yg diteliti adalah CRP yang diperiksa 2-5 hari setelah awitan demam. Data penyerta yang dikumpulkan adalah data demografis, data klinis, pemberian antibiotik selama perawatan, leukosit, trombosit, neutrofil, LED dan lama perawatan.

Hasil. Sebanyak 188 subjek diikutsertakan pada penelitian ini, terdiri dari 102 pasien dengue dan 86 pasien demam tifoid. Median (RIK) CRP pada infeksi dengue 11,65 (16) mg/L dan pada demam tifoid 53 (75) mg/L. Terdapat perbedaan median CRP yang bermakna antara infeksi dengue dan demam tifoid ($p < 0,001$). Pada titik potong persentil 99%, didapatkan hasil kadar CRP infeksi dengue sebesar 45,91 mg/L dan kadar CRP demam tifoid pada level persentil 1% sebesar 8 mg/L.

Simpulan. Terdapat perbedaan kadar CRP pada demam akut karena infeksi dengue dengan demam tifoid. Pada titik potong persentil 99%, kadar CRP $>45,91$ mg/L merupakan diagnostik CRP untuk demam tifoid, kadar CRP <8 mg/L merupakan diagnostik CRP untuk infeksi dengue. kadar CRP 8-45,91 mg/L merupakan area abu-abu dalam membedakan diagnosis keduanya.

Kata Kunci: dengue, demam tifoid, protein C-reaktif

ABSTRACT

Introduction. Dengue infection and typhoid fever are endemic disease in Indonesia. But in the early days of onset sometimes it is difficult to distinguish them. A simple modality test is needed to support the diagnosis. *C-Reactive Protein* (CRP) is an affordable, fast and relatively less expensive diagnostic tool to diagnose the causes of acute fever. This study was aimed to determine the differences of CRP level in the acute febrile caused by dengue infection or typhoid fever.

Methods. A cross sectional study has been conducted among acute febrile patients with diagnosis of dengue fever/ dengue hemorrhagic fever or typhoid fever who admitted to the emergency room or hospitalized in Cipto Mangunkusumo Hospital, Pluit Hospital, and Metropolitan Medical Center Hospital Jakarta between January 2010 and December 2013. Data obtained from medical records. CRP used in this study was examined at 2-5 days after onset of fever. The other collected data were demographic data, clinical data, use of antibiotics, leukocytes, platelets, neutrophils, ESR, and length of stay in hospital.

Results. 188 subjects met the inclusion criteria; 102 patients with dengue and 86 patients with typhoid fever. Median CRP levels in dengue infection was 11.65 (16) mg/L and in typhoid fever was 53 (75) mg/L. There were significant differences in

median CRP levels between dengue infection and typhoid fever ($p < 0.001$). At the 99% percentile cut-off point, CRP levels for dengue infection was 45.91 mg/L and CRP levels for typhoid fever at 1% percentile was 8 mg / L.

Conclusions. There was significantly different levels of CRP in acute fever due to dengue infection and typhoid fever. At the 99% percentile cut-off point, CRP level >45.91 mg/L was diagnostic for typhoid fever, CRP level <8 mg/L was diagnostic for dengue infection. CRP level between 8 to 45.91 mg/L was a gray area for determining diagnosis of dengue infection and typhoid fever.

Keywords: C-reactive protein, dengue, typhoid fever

PENDAHULUAN

Infeksi tropis di Indonesia masih merupakan penyakit yang menjadi perhatian, termasuk infeksi dengue dan demam tifoid. Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2005, Indonesia merupakan negara dengan pasien demam berdarah dengue (DBD) tertinggi di Asia Tenggara dengan jumlah pasien sebanyak 95.270 orang atau sebesar 53%. Sementara itu, data dari RS dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta menunjukkan adanya peningkatan prevalensi DBD dari 6,2% pada tahun 2008 menjadi 8,26% pada tahun 2010. Demam tifoid di Indonesia kejadiannya bervariasi antara 358–810 kasus per 100.000 penduduk dengan angka mortalitas antara 3,1–10,4 % pada tahun 2007.¹⁻⁴

Pada hari-hari awal terkadang timbul kesulitan membedakan antara DBD dan demam tifoid yang dapat berakibat keterlambatan diagnosis dan tata laksana atau bahkan sebaliknya dapat terjadi *over diagnosis* dan *over treatment*, terutama dalam pemberian antibiotik. Pemeriksaan laboratorium demam tifoid pun terkadang sulit dibedakan dari DBD. Setiabudi dan Mediapermana⁵ mendapatkan bahwa dari 256 kasus demam tifoid dengan konfirmasi hasil biakan *Salmonella typhi* positif, didapatkan kasus dengan leukopenia, leukosit normal, limfositosis dan trombositopenia masing-masing sebesar 49%, 47%, 16% dan 27%.

Terapi antibiotik diberikan pada sebagian besar kasus DBD, walaupun hal ini tidak sesuai dengan pedoman tata laksana DBD. Berdasarkan data RSCM³ pada tahun 2010, ditemukan adanya pemakaian antibiotik yang berlebihan. Sebanyak 170 kasus diberikan antibiotik tanpa diagnosis infeksi dan 1.064 kasus infeksi diberikan antibiotik, termasuk pada infeksi dengue. Hal ini terjadi karena sulitnya menegakkan diagnosis penyebab demam akut. Selain itu, pemakaian antibiotik berlebih juga dihubungkan dengan teori terjadinya translokasi bakteri pada kebocoran plasma pasien DBD yang dapat mengakibatkan terjadinya translokasi bakteri intestinal yang dapat menyebabkan infeksi bakteri Gram negatif.⁶

Pada suatu infeksi, terjadi proses inflamasi yang

menghasilkan sitokin yang merupakan stimulator inti dari produksi protein fase akut, termasuk protein C-reaktif (*C-reactive protein=CRP*). Pada respons inflamasi akut, kenaikan konsentrasi komponen akan berbeda-beda sesuai dengan penyebabnya. Dengan demikian, pasien demam dapat memiliki kadar CRP yang berbeda pula. Variasi ini menunjukkan bahwa produksi protein fase akut tergantung pada perbedaan sitokin spesifik dan patofisiologi penyebab yang mendasari.⁷ Oleh karena itu, CRP mungkin dapat digunakan sebagai alat bantu diagnostik pada demam akut yang terjangkau, cepat dan murah.⁸

Hal tersebut sejalan dengan penelitian Calls, dkk.⁹ yang mendapatkan bahwa CRP dapat membantu klinisi dalam memutuskan pemberian antibiotik. Penelitian tersebut melaporkan bahwa penggunaan antibiotik lebih sedikit pada kelompok dengan bantuan CRP (43,4%) dibandingkan pasien kontrol (56,6%) dengan tingkat kepuasan pasien yang lebih tinggi pada kelompok CRP ($p=0,03$). Namun demikian, belum ada penelitian terdahulu yang membedakan kadar CRP pada infeksi dengue dan demam tifoid pada pasien dewasa. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk mendapatkan nilai kadar CRP pada infeksi dengue dan demam tifoid, sehingga dapat diketahui apakah terdapat perbedaan di antara keduanya. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui nilai titik potong kadar CRP dalam membedakan diagnosis infeksi dengue dan demam tifoid. Dengan demikian, diharapkan dapat dilakukan penegakkan diagnosis yang cepat dan tepat pada hari-hari awal demam sehingga membantu menghemat penggunaan antibiotik.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang pada pasien demam akut untuk mengetahui perbedaan kadar CRP pada infeksi dengue dengan demam tifoid. Data yang digunakan merupakan data sekunder di RSCM, RS Pluit dan RS *Metropolitan Medical Center* (MMC) pada periode waktu Januari 2010 sampai Desember 2013 dengan kode diagnosis A90 untuk demam dengue, A91 untuk demam

berdarah dengue dan A01 untuk demam tifoid sesuai *International Classification of Diseases (ICD-10)*. Sampel penelitian adalah pasien dengan infeksi dengue atau demam tifoid berusia ≥ 18 tahun yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Kriteria inklusi sampel yaitu memiliki keluhan demam < 5 hari, memiliki diagnosis demam dengue/demam berdarah dengue atau demam tifoid serta terdapat data CRP yang diperiksa pada 2-5 hari setelah awitan demam. Sementara kriteria eksklusi sampel yaitu 1) memiliki penyakit kelemahan sistem imun; 2) pasien dengan penyakit otoimun; 3) menderita keganasan; 4) menderita penyakit kronik (tuberkulosis paru, sirosis hepatitis, diabetes melitus, penyakit jantung kronik dan penyakit ginjal kronik); 5) hamil; 6) mengonsumsi obat *immunosuppressant* atau *immunomodulator*; 7) diagnosis akhir didapatkan infeksi campuran dengue dengan demam tifoid; 8) diketahui mengonsumsi antibiotik sebelum pemeriksaan CRP pada pasien dengan diagnosis akhir demam dengue atau demam berdarah dengue; 9) terdapat gangguan kesadaran atau hemodinamik tidak stabil; dan 10) data rekam medik tidak lengkap.

Data yang telah didapatkan selanjutnya dianalisis dengan menggunakan program statistik SPSS 21.0. Pada data numerik dilakukan penilaian persentil 99% dari kelompok infeksi dengue dan persentil 1% dari kelompok demam tifoid. Berdasarkan data tersebut, ditentukan titik potong CRP untuk membedakan diagnosis infeksi dengue dan demam tifoid.

HASIL

Selama periode penelitian, didapatkan total sampel sebanyak 188 pasien yang terdiri dari 102 pasien dengan infeksi dengue dan 86 pasien dengan infeksi demam tifoid. Berdasarkan hasil analisis data didapatkan karakteristik subjek penelitian seperti pada Tabel 1. Sementara itu, hasil uji beda median CRP antara infeksi dengue dengan demam tifoid, diketahui bahwa berdasarkan derajat berat infeksi, didapatkan median CRP 11,65 mg/L (1 mg/L-46 mg/L) untuk demam dengue dan 53 mg/L (8 mg/L-150 mg/L) untuk demam tifoid (Tabel 2). Titik potong optimal dari kadar CRP dalam membedakan infeksi dengue dan demam tifoid ditentukan dengan menilai persentil 99% dari kelompok infeksi dengue dan persentil 1% dari kelompok demam tifoid. Hasil kadar CRP infeksi dengue pada level persentil 99% sebesar 45,91 mg/L dan kadar CRP demam tifoid pada level persentil 1% sebesar 8 mg/L (Gambar 1).

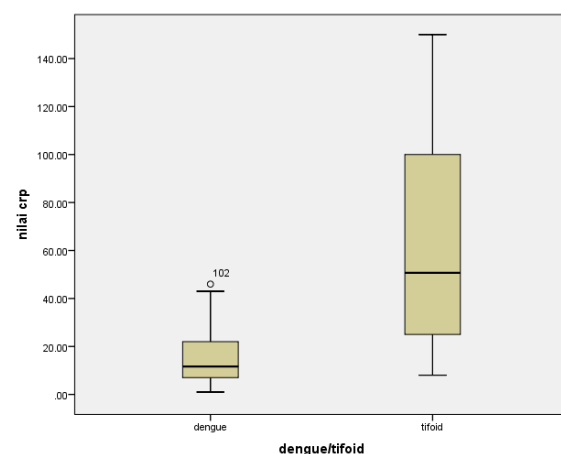
Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (N = 188)

Karakteristik	Dengue N = 102	Tifoid N = 86
Usia, median (rentang)	27 (18-79)	31 (18-66)
Jenis kelamin, n (%)		
Laki-laki	62 (61)	36 (42)
Perempuan	40 (39)	50 (58)
Suhu saat masuk, n (%)		
$< 38^{\circ}\text{C}$	34 (33)	38 (44)
$\geq 38^{\circ}\text{C}$	68 (67)	48 (56)
Pemberian antibiotik selama perawatan, n (%)		
Ya	37 (36)	86 (100)
Tidak	65 (64)	0
Lama perawatan, median (rentang), hari	4 (2-7)	4 (1-10)
Gejala klinis, n (%)		
Demam	102 (100)	86 (100)
Mual	76 (75)	62 (72)
Nyeri kepala	49 (48)	30 (35)
Nyeri sendi dan otot	35 (34)	12 (14)
Muntah	23 (22)	18 (21)
Diare	8 (8)	18 (21)
Menggigil	4 (4)	7 (8)
Batuk	16 (16)	11 (13)
Nyeri ulu hati	11 (11)	23 (27)
Konstipasi, n (%)	0	8 (9)
Perdarahan mukosa, n (%)	3 (3)	0
Perdarahan kulit, n (%)	17 (17)	0
Hasil laboratorium		
Hemoglobin (g/dL), rerata (SB)	14,5 (2)	13,6 (1)
Hematokrit (%), median (rentang)	42 (33%-62%)	40 (25%-48%)
Leukosit (μL), median (rentang)	3.600 (200-9.820)	6960 (2.170-20.500)
Trombosit (ribu/ μL), rerata (SB)	113 (62)	209 (87)
Neutrofil (%), median (rentang)	63 (20-85)	69 (27-95)
LED (mm/l jam), median (rentang)	10 (2-36)	30 (4-115)

Tabel 2. Beda median CRP infeksi dengue dengan demam tifoid

	Dengue	Tifoid	P
CRP (mg/L), median (RIK)	11,65 (1-46)	53 (8-150)	$< 0,001$

* Uji Mann-Whitney



Gambar 1. Box pot CRP untuk membedakan infeksi dengue dan demam tifoid

DISKUSI

Sebagian besar subjek saat pertama kali masuk rumah sakit memiliki suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$ dengan persentase sebesar 66,7% pada kelompok infeksi dengue dan 55,8% pada kelompok demam tifoid. Pada penelitian ini, didapatkan median awitan demam adalah 3 hari untuk infeksi dengue dan 4 hari untuk demam tifoid. Sementara itu, median lama perawatan di rumah sakit untuk infeksi dengue dan demam tifoid adalah 4 hari. Rentang lama perawatan pada infeksi dengue dan demam tifoid adalah 2-7 hari dan 1-10 hari. Hasil ini sama dengan penelitian Ho, dkk.¹⁰ di Taiwan yang mendapatkan rerata perawatan infeksi dengue pada pasien usia ≥ 18 tahun adalah selama $4,1 \pm 3,1$ hari.

Hasil analisis mendapati penggunaan antibiotik sebesar 36,3% pada pasien dengue dan sebesar 100% pada pasien tifoid. Kondisi tersebut tidak sesuai dengan pedoman tata laksana dengue yang tidak merekomendasikan pemberian antibiotik. Hal ini dapat disebabkan oleh adanya kemungkinan terjadinya translokasi bakteri intestinal yang dicetuskan oleh peregangan endotel dan trauma mukosa intestinal pada infeksi dengue. Kondisi tersebut dapat menyebabkan terjadinya infeksi bakteri gram negatif.⁶

Karakteristik penggunaan antibiotik tersebut sesuai dengan data penggunaan antibiotik baik di luar negeri maupun di Indonesia. Survei di Amerika melaporkan bahwa terdapat 50 juta peresepan antibiotik yang tidak diperlukan (*unnecessary prescribing*) dari 150 juta peresepan setiap tahunnya.¹¹ Sementara itu di Jakarta, yaitu di RSCM pada tahun 2010, melaporkan bahwa terdapat penggunaan antibiotik yang berlebihan, termasuk pada 170 kasus tanpa diagnosis infeksi dan juga pada kasus infeksi dengue.^{2,4}

Karakteristik klinis yang diidentifikasi pada penelitian ini yaitu keluhan demam sebesar 100% pada kedua kelompok. Keluhan terbanyak setelah demam adalah mual yaitu sebesar 75% pada infeksi dengue dan 72,1% pada demam tifoid, diikuti oleh keluhan nyeri kepala sebesar 48% pada infeksi dengue dan 34,9% pada demam tifoid (Tabel 1). Hasil ini berbeda dengan penelitian Barrett, dkk.¹² yang melaporkan bahwa diare merupakan keluhan saluran pencernaan terbanyak untuk demam tifoid dan diikuti dengan keluhan muntah, mual, nyeri perut dan konstipasi. Hasil Begitu pula dengan hasil penelitian Ho, dkk.¹⁰ yang mendapatkan bahwa mialgia merupakan keluhan terbanyak setelah demam yaitu sebesar 46,9% diikuti perdarahan kulit (34,3%), nyeri kepala (31,1%), mual muntah (31,1%) dan gatal (12,5%).

Pada pemeriksaan darah perifer pasien demam tifoid, dapat ditemukan jumlah leukosit yang turun, normal ataupun meningkat (dengan hitung jenis berupa eosinofilia, limfositosis reaktif atau peningkatan segmen neutrofil), serta trombositopenia. Setiabudi dan Mediapermana⁵ mendapatkan bahwa dari 256 kasus demam tifoid dengan konfirmasi hasil biakan *Salmonella typhi* positif, didapatkan 49% kasus dengan leukopenia, 47% dengan leukosit normal, 16% dengan limfositosis dan 27% dengan trombositopenia. Adanya gambaran leukopenia dan trombositopenia pada demam tifoid dan infeksi dengue, menjadikan semakin sulitnya membedakan diagnosis keduanya.

Rerata hemoglobin infeksi dengue dan demam tifoid pada penelitian ini yaitu secara berturut-turut sebesar 14,5 (1,6) g/dL dan 13,6 (1,5) g/dL. Median hematokrit pada infeksi dengue dan demam tifoid didapatkan masing-masing sebesar 42% (33-62%) dan 40% (25-48%). Median leukosit pada kelompok infeksi dengue dan demam tifoid didapatkan masing-masing sebesar 3.600/ μL (200-9.820/ μL) dan 6.960/ μL (2.170-20.500/ μL). Rerata trombosit infeksi dengue dan demam tifoid didapatkan masing-masing sebesar 113.000 (6.200)/ μL dan 209.000 (87.000)/ μL . Median neutrofil pada kelompok infeksi dengue dan demam tifoid didapatkan masing-masing sebesar 63% (20-85%) dan 69% (27-95%), sedangkan median LED pada kelompok infeksi dengue dan demam tifoid yaitu 10 mm/l jam (2-36 mm/l jam) dan 30 mm/l jam (4-115 mm/l jam).

Penelitian ini mendapatkan sebaran CRP tidak normal. Didapatkan nilai median CRP pada infeksi dengue lebih kecil dibandingkan median CRP pada demam tifoid. Perbedaan tersebut bermakna secara statistik ($p < 0,001$).

Nilai CRP yang didapat pada penelitian ini lebih tinggi dibanding dengan penelitian lain. Loke, dkk.¹³ melaporkan CRP pada pasien dengue meningkat dengan rerata 6,1 mg/L, namun hasil penelitian ini lebih rendah dari rerata CRP pasien infeksi dengue yang didapatkan Ho, dkk.¹⁰ yaitu sebesar 20 mg/L (24 mg/L). Sementara itu, Ali, dkk.¹⁴ melaporkan bahwa pada pasien demam tifoid terjadi peningkatan CRP dengan rerata 37,2 mg/L.

Pada penelitian Tejani, dkk.¹⁵ tahun 1995, didapatkan kadar CRP >20 mg/L berkaitan dengan 22% kasus akibat bakteri dan hanya 6% kasus akibat non bakterial. Kadar CRP yang lebih tinggi dilaporkan pada penelitian Korppi dan Kroger¹⁶ terhadap 209 anak dengan infeksi pernapasan akut akibat bakteri. Pada penelitian tersebut didapatkan sebesar 52% subjek memiliki kadar CRP >20 mg/L, 35% subjek memiliki kadar CRP >40 mg/L dan 15% subjek memiliki kadar CRP >80 mg/L.

Berdasarkan titik potong persentil 99%, kadar CRP >45,91 mg/L merupakan diagnostik CRP untuk demam tifoid dalam membedakan diagnosis infeksi dengue dan demam tifoid. Kadar CRP <8 mg/L merupakan diagnostik CRP untuk infeksi dengue, sedangkan kadar CRP 8-45,91 mg/L merupakan area abu-abu dalam membedakan diagnosis keduanya. Pada penelitian ini, didapatkan kadar CRP >45,91 mg/L untuk demam tifoid sebesar 51% dan kadar CRP <8 mg/L untuk dengue sebesar 32%. Sementara itu, kadar CRP 8-45,91 mg/L pada infeksi dengue sebesar 65,7% dan pada demam tifoid sebesar 48,8%.

Kelebihan penelitian ini adalah merupakan penelitian pertama yang menilai perbedaan kadar CRP pada pasien demam akut karena infeksi dengue dan demam tifoid pada pasien dewasa di Indonesia. Teknik sampling pada penelitian ini dengan cara *consecutive sampling* yang merupakan jenis *nonprobability sampling* yang paling baik untuk merepresentasikan populasi terjangkau. Kelebihan lain dari penelitian ini yaitu berbagai kondisi yang dapat memengaruhi kadar CRP tidak dimasukkan dalam penelitian, seperti tergambar dalam kriteria eksklusi.

Namun demikian, penelitian ini juga memiliki keterbatasan, yaitu pengambilan data dilakukan pada beberapa rumah sakit dengan metode laboratorium pemeriksaan CRP yang berbeda, yaitu metode *Nycocard Reader*, hs-CRP dengan Cobas atau keduanya. Kelemahan lainnya yaitu desain studi yang digunakan berupa desain retrospektif, sehingga peneliti menemukan beberapa data tidak lengkap. Namun, data tidak lengkap tersebut tidak memengaruhi hasil untuk menjawab pertanyaan penelitian. Selain itu, didapatkan pula pada penelitian ini kasus demam tifoid yang terkonfirmasi dengan kultur positif terhadap *Salmonella typhi* relatif sedikit, yaitu hanya 3 kasus dari 86 kasus demam tifoid.

SIMPULAN

Median kadar CRP pada infeksi dengue sebesar 11,65 mg/L dan pada demam tifoid sebesar 53 mg/L. Hasil analisis mendapati ada perbedaan median kadar CRP antara infeksi dengue dengan demam tifoid ($p < 0,001$). Pada titik potong persentil 99%, kadar CRP $\geq 45,91$ mg/L merupakan diagnostik CRP untuk demam tifoid dalam membedakan diagnosis infeksi dengue dan demam tifoid, sedangkan kadar CRP ≤ 8 mg/L merupakan diagnostik CRP untuk infeksi dengue dan kadar CRP 8-45,91 mg/L merupakan area abu-abu dalam membedakan diagnosis keduanya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan RI. Pedoman tata laksana klinis infeksi dengue di sarana pelayanan kesehatan. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2005.
2. RS Dr. Cipto Mangunkusumo. Laporan surveillance RSCM 2008. Jakarta; 2008.
3. RS Dr. Cipto Mangunkusumo. Laporan surveillance RSCM 2010. Jakarta; 2010.
4. Widodo D. Demam tifoid. Alwi I, Setiati S, Setiyohadi B, Simadibrata M, Sudoyo AW, editors. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
5. Setiabudi D, Madiapermana K. Demam tifoid pada anak usia di bawah 5 tahun di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Hasan Sadikin Bandung. *Sari Pediatri*. 2012;7(1):9-14.
6. Vejchapipat P, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. An evidence of intestinal mucosa injury in dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006;37(1):79-82.
7. Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
8. Pepys M, Hirschfield G. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
9. Cals JWL, Schot MJC, Jong SAMd, Dinant G-J, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory. *Ann Fam Med*. 2010;8(2):124-33.
10. Ho TS, Wang SM, Lin YS, Liu CC. Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *J Biomed Sci*. 2013;20(1):75.
11. Levy SB. The Antibiotics Paradox. 2nd ed. United States of America: Perseus Publishing Services; 2002.
12. Barrett FC, Knudsen JD, Johansen IS. Cases of typhoid fever in Copenhagen region: a retrospective study of presentation and relapse. *BMC Res Notes*. 2013;6(315):1-5.
13. Loke WM, Chow AY, Lam Mok Sing K, Lee CY, Halliwell B, Lim EC, et al. Augmentation of 5-lipoxygenase activity and expression during dengue serotype-2 infection. *Virology*. 2013;10(1):322.
14. Ali AH, Saleh ES, Keetani AA, Joodi KK. The effect of typhoid fever on cytokines (interleukin-6 and 8) and C-reactive protein concentration. *J Adv Med Res*. 2012;1(1):114-22.
15. Tejani N, Chonmaitree T, Rassin D, Howie V, Owen M, Goldman A. Use of C-reactive protein in differentiation between acute bacterial and viral otitis media. *Pediatrics*. 1995;95(5):664-9.
16. Korppi M, Kroger L. C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children. *Scand J Infect Dis*. 1993;25(2):207-13.