



HEPATITIS AKUT DISEBABKAN OLEH VIRUS HEPATITIS A

Ririn E.¹⁾

¹⁾Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

ABSTRAK

Latar Belakang. Hepatitis A adalah penyakit menular yang sering sekali menimbulkan wabah di dunia. Sebanyak 1,4 juta pasien menurut data WHO mengalami serangan hepatitis A tiap tahunnya. Kejadian luar biasa (KLB) hepatitis A paling besar terjadi di Shanghai China tahun 1988 yaitu mencapai 300.000 pasien. Wabah hepatitis A merebak di Indonesia, dan selalu terulang setiap tahunnya. Penularan hepatitis A adalah melalui *fecal-oral*, sangat terkait dengan kebersihan diri dan kebersihan lingkungan. Hepatitis A sebenarnya bisa dicegah dengan vaksinasi hepatitis A.

Metode. Laporan kasus, tanggal 23 September 2012, di ruang Nuri Rumah Sakit Umum daerah dr.H.Abdoel Moeloek yang ditelaah berdasarkan *Evidence Based Medicine*

Hasil. Nn.D, perempuan 18 tahun, datang ke Rumah sakit Abdoel Moeloek (RSAM) dengan keluhan demam, mual dan muntah sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Pasien juga mengeluh BAK seperti teh, warna kulit dan mata kuning sejak 1 minggu SMRS. Pada pemeriksaan fisik didapatkan adanya ikterik pada sklera kedua mata, lidah, mulut dan badan, serta nyeri tekan epigastrium. Hasil pemeriksaan penunjang didapatkan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT): 46 u/L, bilirubin total: 13,62 mg/dl, Anti HAV Total: Positif, urobilinogen urin: positif, dan bilirubin urin: +3. Kemudian dilakukan tatalaksana dengan tirah baring, diet tinggi kalori dan protein, serta terapi simptomatis, suportif, dan vitamin.

Simpulan. Dari hasil anamnesa, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang pasien didiagnosa dengan hepatitis akut e.c. virus hepatitis A. Tatalaksana dengan pengobatan simptomatis, suportif, diet tinggi kalori dan protein. Pencegahan dengan hidup bersih, sehat, dan vaksin hepatitis A. [Medula.2013;1:90-99]

Kata Kunci: *Evidence Based Medicine*, hepatitis akut, virus hepatitis A

Pendahuluan

Hepatitis A atau peradangan pada hati akibat serangan virus hepatitis A adalah penyakit menular yang sering sekali menimbulkan wabah di dunia. Sebanyak 1,4 juta pasien menurut data WHO mengalami serangan hepatitis A tiap tahunnya. Kejadian luar biasa (KLB) hepatitis A paling besar terjadi di Shanghai China tahun 1988 yaitu mencapai 300.000 pasien. Meskipun penularan hepatitis A adalah melalui *fecal-oral*, atau bisa dikatakan sangat terkait dengan kebersihan diri dan kebersihan lingkungan. KLB hepatitis A tidak hanya terjadi di negara miskin dan berkembang. Pada tahun 2003 terjadi KLB hepatitis A di USA yaitu di negara bagian Ohio dan Pennsylvania sebanyak 640 pasien. Benua Eropa juga



menyatakan 3,9 pasien per 100.000 penduduknya terkena KLB hepatitis A tahun 2008. Australia menyebutkan angka 300-500 kasus hepatitis A per tahun yang harus ditangani pemerintah Australia tahun 2010.¹

Wabah hepatitis A merebak di Indonesia, dan selalu terulang setiap tahunnya. Tahun 2008 Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) menyatakan KLB hepatitis A karena 638 orang teridentifikasi positif mengidap hepatitis A melalui tes darah, dan jumlah pasien hepatitis A yang dirawat baik inap maupun rawat jalan di salah satu rumah sakit swasta besar di Yogyakarta sebanyak 980 kasus sepanjang Januari hingga Agustus 2008. Dinas Kesehatan Provinsi DIY juga menyatakan 65,5% penderita berasal dari kecamatan Depok kabupaten Sleman, yang mayoritas penduduknya adalah mahasiswa. Sedangkan persentase mahasiswa yang menderita hepatitis A tahun 2008 adalah 45% dari total keseluruhan kasus hepatitis A di DIY. Tahun 2012 kabupaten Banyumas juga mengalami peningkatan kasus hepatitis A, yaitu laporan Januari 2012 telah ditemukan 30 kasus oleh dinas kesehatan kabupaten Banyumas. Sebagian besar pengidap adalah mahasiswa dan pelajar. Mahasiswa memang merupakan pengidap tersering kasus hepatitis A. Hal ini diduga akibat kebiasaan makan diluar (karena sebagian besar tinggal di kos atau asrama) yang belum terjamin kebersihannya.²

Hepatitis A sebenarnya bisa dicegah dengan vaksinasi. Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI) telah menyatakan persediaan vaksin hepatitis A berupa virus hepatitis A yang dilemahkan untuk memicu kekebalan tubuh. Penggunaan vaksin hepatitis A harus diulang sebanyak 2 atau 3 kali untuk menimbulkan kekebalan tubuh yang diharapkan.²

Penyakit ini dapat menimbulkan konsekuensi ekonomi dan sosial yang signifikan dalam masyarakat karena diperlukan beberapa minggu atau bulan untuk orang sembuh dari penyakit untuk kembali ke pekerjaan, sekolah atau kehidupan sehari-hari.³

Tujuan dari penulisan laporan kasus ini adalah untuk menerapkan penatalaksanaan yang tepat pada pasien penderita hepatitis akut disebabkan oleh virus hepatitis A dengan mengidentifikasi faktor risiko dan masalah klinis.



Metode

Laporan kasus di ruang Nuri Rumah Sakit Umum propinsi Lampung yang ditelaah berdasarkan *Evidence Based Medicine*.

Hasil

Nn. D, Perempuan 18 tahun datang ke RSAM dengan keluhan demam sejak kurang lebih 2 minggu SMRS. Demam dirasakan terus menerus, berlangsung sepanjang hari yang tidak disertai dengan menggigil. Demam menurun jika pasien meminum obat penurun panas dan kembali demam beberapa saat setelahnya.

Sejak kurang lebih 1 minggu SMRS pasien mengaku mata beserta badan pasien terlihat kuning. Pasien mengeluh nyeri ulu hati, mual dan muntah, serta Buang air kecil (BAK) seperti warna teh. Nyeri ulu hati terjadi hilang timbul, seperti tertusuk-tusuk dan tidak menyebar. Semenjak sakit nafsu makan pasien berkurang karena sering merasakan mual bahkan sampai muntah. Muntah terjadi lebih dari 2x/hari berupa makanan yang dimakan tanpa disertai darah sebanyak kurang lebih $\frac{1}{4}$ gelas belimbing.

Pasien baru pertama kali mengalami gejala seperti ini, di keluarga pasien tidak ada yang mengalami gejala seperti ini, tapi pasien mengaku dilingkungan kampusnya ada yang menderita gejala yang sama. Pasien belum pernah melakukan tranfusi darah dan memakai obat-obatan melalui jarum suntik.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien dengan kesadaran komponentis, keadaan umum tampak sakit sedang, status gizi pasien baik, tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 80x/menit regular, isi cukup, respirasi 24x/menit, dengan temperatur aksila 36,4 °C. Pada pemeriksaan mata pada konjungtiva palpebra tidak anemis, sklera ikterik, tidak ada oedem palpebra pada pemeriksaan THT tidak ditemukan kelainan. Pemeriksaan dada tampak simetris, suara nafas vesikuler, ronkhi tidak ada, wheezing tidak ada. Suara jantung S1 dan S2 regular, murmur tidak ada. Pemeriksaan abdomen tidak tampak distensi, terdapat nyeri epigastrium, bising usus normal, hepar teraba 3 jari dibawah arcus costae dan lien tidak teraba. Pemeriksaan ekstremitas ikterik, hangat dan tidak ditemukan oedem.



Dari pemeriksaan laboratorium tanggal 23 September 2012 didapatkan Hb 12,9 g/dL, Leukosit $7,4 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hematokrit 40,3 %, Trombosit $418 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hitung Jenis Leukosit ; Lymfosit 29,8 % , Monosit 7,7 %, Neutrofil segmen 62,5%, Laju endap darah 23 mm/jam. SGOT 46 u/L, SGPT 12 u/L, Bilirubin total 13,62 mg/dl, HBSAg Negatif, Anti HAV Total Positif. Urobilinogen urin positif, dan bilirubin urin + 3.

Dari anamnesa, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang pasien didiagnosa dengan hepatitis akut disebabkan oleh virus hepatitis A. Diagnosa bandingnya adalah malaria dan thyfoid. Pasien ditatalaksana dengan tirah baring, diet tinggi kalori, dan tinggi protein. Serta tatalaksana medikamentosa dengan cairan infus D5% gtt XX/menit (makro), injeksi ranitidin 25 mg/12 jam, injeksi metoklopramide 10 mg/8jam, parasetamol 3x500 mg, curcuma 3x200 mg.

Pembahasan

Pada anamnesis didapatkan demam 2 minggu sebelum masuk rumah sakit demam terus menerus, dan demam menurun jika minum obat penurun panas namun tidak sampai suhu normal dan kembali panas beberapa saat setelahnya. Demam terjadi oleh karena perubahan pengaturan homeostatik suhu normal pada hipotalamus yang dapat disebabkan antara lain oleh infeksi, vaksin, agen biologis, jejas jaringan, keganasan, obat-obatan, gangguan imunologik-reumatologik, penyakit radang, penyakit granulomatosis, gangguan endokrin, gangguan metabolik, dan wujud-wujud yang belum diketahui atau kurang dimengerti. Tanpa memandang etiologinya, jalur akhir penyebab demam yang paling sering adalah adanya pirogen, yang kemudian secara langsung mengubah *set-point* di hipotalamus, menghasilkan pembentukan panas dan konversi panas. Pirogen adalah suatu zat yang menyebabkan demam, terdapat dua jenis pirogen yaitu pirogen eksogen dan pirogen endogen. Pirogen endogen adalah faktor-faktor yang berasal dari dalam tubuh kita sendiri sebagai reaksi kekebalan melawan kuman penyakit yang masuk ke tubuh yaitu sitokin yang diantaranya yaitu interleukin-1 (IL-1), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *interferon* (INF), *interleukin-6* (IL-6) dan *interleukin-11* (IL-11). Pirogen eksogen merupakan faktor eksternal tubuh yang



menyebabkan gangguan pada fungsi tubuh manusia. Misalnya bagian dari sel bakteri dan virus. Selain itu, bisa juga berupa zat racun (toksin) yang dihasilkan oleh bakteri atau virus tertentu. Pirogen eksogen mempunyai kemampuan untuk merangsang pelepasan pirogen endogen yang disebut dengan sitokin. Sebagian besar sitokin ini dihasilkan oleh makrofag yang merupakan akibat reaksi terhadap pirogen eksogen. Dimana sitokin-sitokin ini merangsang hipotalamus untuk meningkatkan sekresi prostaglandin, yang kemudian dapat menyebabkan peningkatan suhu tubuh. Dimana telah diketahui secara klinis bahwa virus dapat menyebabkan pembentukan perogen eksogen, mekanisme virus memproduksi demam antara lain dengan cara melakukan invasi secara langsung ke dalam makrofag, reaksi imunologis terjadi terhadap komponen virus yang termasuk diantaranya yaitu pembentukan antibodi, induksi oleh interferon dan nekrosis sel akibat virus.^{4,9}

Satu minggu sebelum masuk rumah sakit pasien juga mengaku mata beserta badan terlihat kuning. Awalnya tidak terlalu kuning namun lama-lama warna kuningnya semakin jelas. Selain wajah, warna kuning juga terlihat pada lidah dan mukosa bibir dan badan pasien. Ikterus atau *jaundice* adalah perubahan warna kulit, sklera mata, atau jaringan lainnya seperti membran mukosa yang menjadi kuning karena pewarnaan oleh bilirubin yang meningkat konsentrasinya dalam sirkulasi darah. Timbulnya *jaundice* pada pasien maka harus dipikirkan penyebabnya yang dapat terjadi akibat proses di pre-hepatik, intra-hepatik, dan post-hepatik. Penyebab ikterus pre-hepatik adalah hemolisis, perdarahan internal, sindrom *Gilbert*, sindrom *Crigler-Najjar*, sindrom *Dubin-Johnson*, dan sindrom *Rotor*. Semua penyakit tersebut memiliki kesamaan dimana terdapat hiperbilirubinemia indirek. Penyebab ikterus intra-hepatik adalah hepatitis, keracunan obat, penyakit hati karena alkohol, dan penyakit hepatitis autoimun. Penyebab ikterus post-hepatik adalah batu duktus koledokus, kanker pankreas, striktur pada duktus koledokus, karsinoma duktus koledokus, dan kolangitis sklerosing.^{4,6}

Keluhan mual setelah makan nyeri pada ulu hati yang ringan namun terus menerus tetapi tidak menjalar sering di temukan pada pasien hepatitis. Buang air



kecil lancar namun berwarna coklat seperti air teh ini biasanya di temukan pada ikterus intra-hepatik yang diantaranya penyebabnya adalah hepatitis. Pasien mengaku dilingkungan sekolahnya ada yang menderita gejala yang sama, pasien juga mengaku suka jajan sembarangan di sekolahan pada virus hepatitis A cara penularanya melalui transmisi fekal-oral dari makanan atau minuman yang telah terkontaminasi. Jika dilihat dari gejala-gejala riwayat yang terdapat pada pasien ini mengarah ke hepatitis A.^{6,7}

Pada pasien didapatkan hasil pemeriksaan penunjang SGOT : 46 u/L. SGOT merupakan singkatan dari *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*, SGOT juga disebut *aspartate aminotransferase* (AST), sebuah enzim yang secara normal berada di sel hati dan organ lain seperti sel darah merah, ginjal, otot jantung, dan otot skeletal. SGOT dikeluarkan kedalam darah ketika hati rusak dan level SGOT darah dihubungkan dengan kerusakan sel hati. Hati dapat dikatakan rusak bila jumlah enzim tersebut dalam plasma lebih besar dari kadar normalnya, seperti pada hepatitis akibat virus.⁸

Pada pasien juga di dapatkan bilirubin total: 13,62 mg/dl yang artinya melebihi batas normal. Metabolisme bilirubin melalui empat langkah yaitu produksi, transportasi, konyugasi, dan ekresi. Bilirubin diproduksi dari hasil pemecahan heme yaitu bagian dari hemoglobin yang nantinya membentuk bilirubin indirek kemudian diikat oleh albumin untuk ditransportasi ke hepar yang bertanggungjawab atas pembersihan dari bilirubin melalui proses konjugasi agar lebih larut air untuk disekresi ke empedu kemudian diekskresi ke lumen usus. Bakteri usus mereduksi bilirubin terkonyugasi menjadi serangkaian senyawa yang dinamakan sterkobilin atau urobilinogen. Zat-zat ini menyebabkan feses berwarna coklat. Dalam usus bilirubin direk ini tidak diabsorpsi; sebagian kecil bilirubin direk dihidrolisis menjadi bilirubin indirek dan direabsorpsi. Siklus ini disebut siklus enterohepatik. Sekitar 10% sampai 20% urobilinogen mengalami siklus enterohepatik, sedangkan sejumlah kecil diekskresi dalam kemih. Kadar bilirubin total akan meningkat ketika ada kelainan pada empat tahap metabolisme tersebut diantaranya yaitu pada pasien hepatitis.^{4,9}



Pemeriksaan Anti HAV Total pada pasien : Positif, menandakan adanya infeksi pertama kali atau sudah pernah terinfeksi, untuk menentukan hasil yang baik harus dilakukan tes IgM Anti HAV untuk menentukan adanya infeksi akut. Walaupun demikian dari anamnesa di dapatkan pasien belum pernah mengalami gejala seperti ini sebelumnya, hal ini dapat mengarahkan bahwa pasien ini belum pernah terinfeksi virus hepatitis A sebelumnya.⁹

Urobilinogen urin pasien positif, dan bilirubin urin +3. Ini menandakan adanya gejala dari gangguan metabolisme bilirubin yang dimana salah pasien hepatitis bias terjadi peningkatan kadar dari hasil pemeriksaan tersebut.^{5,6}

Diagnosis banding yang pertama adalah malaria. Malaria adalah penyakit infeksi dengan demam periodik, yang disebabkan oleh parasit Plasmodium dan ditularkan oleh sejenis nyamuk Anopheles, pada malaria Terjadi demam periodik yang diselingi hari tanpa demam dan terdapat gejala klasik yaitu terjadinya “Trias Malaria” secara berurutan menggigil, demam, berkeringat. Yang pertama yaitu periode menggigil biasanya disertai kulit kering dan dingin, penderita sering membungkus diri dengan selimut atau sarung dan pada saat menggigil sering seluruh badan bergetar dan gigi-gigi saling terantuk, pucat sampai sianosis seperti orang kedinginan. Periode ini berlangsung 15 menit sampai 1 jam diikuti dengan meningkatnya temperatur. Kedua yaitu periode panas disertai muka merah, kulit panas dan kering, nadi cepat dan panas tetap tinggi sampai 40⁰C atau lebih, respirasi meningkat, nyeri kepala, nyeri retroorbital, muntah-muntah, dapat terjadi syok. Periode ini lebih lama dari fase menggigil, dapat sampai 2 jam atau lebih. Yang ketiga yaitu periode berkeringat, penderita berkeringat mulai dari temporal, diikuti seluruh tubuh, sampai basah, suhu turun, penderita merasa capai. Tipe demam seperti ini tidak ditemukan pada pasien.¹⁰

Pada pemeriksaan fisik biasanya ditemukan gejala anemia pada malaria, yang disebabkan oleh penghancuran eritrosit yang berlebihan. Eritrosit pada pasien malaria juga tidak dapat hidup lama, pada malaria juga di temukan gangguan pembentukan eritrosit karena depresi eritropoesis dalam sumsum tulang. Pada pasien ini tidak ditemukan gejala anemia dan kadar pemeriksaan hemoglobin juga dalam batas normal.¹¹



Ikterus juga sering terdapat pada pasien malaria berat disebabkan oleh lisisnya sel darah merah yang berlebihan. Ikterus ini dapat terjadi pada destruksi sel darah merah yang berlebihan dan hati dapat mengkonjugasikan semua bilirubin yang dihasilkan. Pada pasien tidak ditemukan tanda gejala malaria berat keadaan umum masih tampak baik.¹¹

Diagnosis banding berikutnya Adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Salmonella thypi* atau *Salmonella parathypi* A, B, atau C. Penyakit ini ditularkan lewat saluran pencernaan. Gejala klinis demam tifoid pada anak biasanya lebih ringan jika dibandingkan dengan penderita dewasa. Masa tunas rata-rata 10-20 hari. Yang tersingkat 4 hari jika infeksi terjadi melalui makanan, sedangkan yang terlama adalah 30 hari jika infeksi melalui minuman. Selama masa inkubasi mungkin ditemukan gejala prodromal yaitu perasaan tidak enak badan, lesu, nyeri kepala, pusing dan tidak bersemangat. Kemudian menyusul gejala klinis yang biasa ditemukan yaitu demam, pada kasus-kasus yang khas, demam berlangsung >7 hari, Bersifat febris remitten dan suhu tidak terlalu tinggi. Selama minggu pertama, suhu tubuh berangsur-angsur meningkat tiap hari, biasanya menurun pada pagi hari dan meningkat lagi pada sore dan malam hari. Dalam minggu kedua, penderita terus berada dalam keadaan demam. Dalam minggu ketiga suhu badan berangsur-angsur turun dan normal kembali pada akhir minggu ketiga. Tetapi pada pasien mengalami gejala demam tidak mengarah ke tifoid pasien mengalami demam yang demam terus menerus tanpa naik turun.¹²

Pada demam tifoid terdapat gangguan pada sistem saluran pencernaan yang diantaranya pada mulut terdapat nafas berbau tidak sedap, bibir kering dan pecah-pecah, lidah ditutupi selaput putih kotor (*coated tongue*), ujung dan tepinya kemerahan. Pada abdomen mungkin ditemukan keadaan perut kembung (*meteorismus*). Hati dan limfa membesar disertai nyeri pada perabaan. Biasanya didapatkan konstipasi, akan tetapi mungkin pula normal bahkan dapat terjadi diare. Diagnosis pasti dapat dilakukan pemeriksaan biakan empedu untuk menemukan *Salmonella typhii* dan pemeriksaan Widal. Kedua pemeriksaan tersebut perlu dilakukan pada waktu masuk dan setiap minggu berikutnya. Walau



gejala-gejala klinis tidak mengarah ke demam tifoid tetapi perlu dilakukan pemeriksaan Widal pada pasien ini untuk menyingkirkan dugaan demam tifoid.¹³

Tatalaksana meliputi tatalaksana medikamentosa dan non-medikamentosa. Hingga sekarang belum ada pengobatan spesifik bagi hepatitis virus akut, pengobatan hanya bersifat simptomatis. Dalam tatalaksana non-medikamentosa kunci utamanya adalah istirahat yang dilakukan dengan tirah baring, Tidak ada diet khusus bagi penderita hepatitis A, yang penting adalah jumlah kalori dan protein adekuat yaitu 1 g/kg protein, 30-35 cal/kg.¹³

Simpulan. pasien pada kasus di atas menderita penyakit hepatitis akut yang disebabkan virus hepatitis A dengan melihat gejala (demam, mual), pemeriksaan fisik (ikterus, nyeri tekan epigastrium) dan laboratorium (hiperbilirubinemia, kenaikan enzim hepar, anti HAV total positif). Ikterus yang terjadi pada hepatitis virus disebabkan oleh disfungsi hati dalam metabolisme bilirubin. Virus menyerang dan menginfeksi sel-sel hati sehingga sel hati mengalami nekrosis. Kerusakan hati terjadi akibat proses imunologis yang disebabkan oleh aktifitas T limfosit sitolitik terhadap target yaitu VAH antigen yang ada dalam sitoplasma sel hati dengan akibat terjadi kerusakan sel perenkim hati. Belum ada pengobatan spesifik. Tatalaksana simptomatis, vitamin, diet tinggi kalori dan protein. Pencegahan dengan hidup bersih, sehat, dan vaksin hepatitis A.

Daftar Pustaka

1. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, 2011. Hepatitis A di Berbagai Belahan Dunia Lain. <http://www.ppppl.depkes.go.id/index.php?c=berita&m=fullview&id=377>. (Diakses tanggal 11 September 2013)
2. Depkes RI, 2007. Pharmaceutical Care untuk Penyakit Hati. Jakarta : Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
3. World Health Organization, 2010. The Global Prevalence of Hepatitis A Virus Infection and Susceptibility : a Systematic Review. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.01_eng.pdf. (Diakses 11 September 2013)
4. Anderson DA, Stephen A, 1990. Morphogenesis of hepatitis A virus: Isolation and characterization of particles. Australia : Macfarlane Burnet Center for Medical Research.
5. Nelson WE, 2000. Ilmu Kesehatan Anak, Edisi ke-15. Jakarta : EGC.



6. Sulaiman A, Julitasari. 1995. Virus Hepatitis A Sampai E di Indonesia. Jakarta : Yayasan penerbitan Ikatan Dokter Indonesia. Hlm.16-24
7. Mehta N, 2013. Drug-induced hepatotoxicity.
<http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview> (Diakses 11 September 2013)
8. Sudoyo AW, Setiyohadi B, 2006. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, edisi ke-4. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Hlm.420-428
9. Wilson ML, 2012. Malaria rapid diagnosis tests. USA : Department of pathology and Laboratory Services.
10. Douglas NM, Anstey NM, 2012. The Anemia of Plasmodium vivax malaria. Australia : Global health Division Menzies Scholl of Health Research.
11. Bhutta ZA. 2006. Current Concept in the diagnosis and treatment of typhoid fever. Pakistan : Departement of Paediatrics and Child Health Aga Khan University.
12. Raffatellu M, Wilson RP. 2008. Clinical patogenesis of thyphoid fever. USA : Department of Medical Microbiology ang immunology School of Medicine University of California.
13. Brundage SC, Fitzpatrick AN, 2006. Hepatitis A. USA : Departement of Health and Environmenal Control.