

---

# Nilai Prognostik *Tumor Necrosis Factor Alpha* Demam Berdarah Dengue pada Anak

*Idham Jaya Ganda*

Subbagian Pediatri Gawat Darurat Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/ RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

**Latar belakang.** Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus dengue. Patogenesisnya sampai saat ini belum jelas. Sitokin diduga berperan dalam patogenesis DBD. Prognosis sulit diramalkan.

**Tujuan.** Menganalisis nilai prognostik sitokin proinflamasi yaitu TNF- $\alpha$  pada pasien DBD pada anak.

**Metode.** Penelitian menggunakan metode kohort prospektif. Sampel darah dikumpulkan dari 160 pasien DBD yang dirawat di Bagian Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/Rumah sakit Wahidin Sudirohusodo mulai Januari 2008 sampai dengan Februari 2010. Subyek diikuti sampai terjadi *outcome* syok atau tidak sehingga diperoleh 37 pasien DBD syok dan 123 pasien DBD yang tidak mengalami syok. Diagnosis DBD menggunakan kriteria WHO 1975. Semua pasien sebelumnya dikonfirmasi dengan pemeriksaan (IgM dan IgG anti Dengue) dengan metode pemeriksaan cepat. Kadar TNF- $\alpha$  serum awal diukur menggunakan teknik kuantitatif *Sandwich Enzyme Immunoassay*.

**Hasil.** Kadar TNF- $\alpha$  serum awal meningkat secara bermakna pada kedua kelompok tetapi lebih tinggi pada kelompok DBD yang mengalami syok. Titik potong  $\geq 24$  pg/ml yang diperoleh melalui ROC berdasarkan analisis mempunyai nilai prognostik yang terbaik dengan sensitivitas 94,59%, spesifisitas 87,80%, nilai prediksi positif 70%, nilai prediksi negatif 98,18 %, *odds ratio* 126 (IK 95% 27,452; 578,339).

**Kesimpulan.** TNF- $\alpha$  serum awal  $\geq 24$  pg/ml adalah nilai optimal untuk menentukan terjadinya syok atau tidak pasien DBD pada anak. **Sari Pediatri** 2010;12(4):254-9.

**Kata kunci:** Demam berdarah dengue, anak, TNF- $\alpha$  serum awal, nilai prognostik.

**D**emam berdarah dengue (DBD) sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan global karena menjadi penyebab utama kesakitan dan kematian pada banyak

negara di dunia.<sup>1</sup> Berdasarkan jumlah kasus DBD, Indonesia menempati urutan kedua setelah Thailand. Pada tahun 1998 dilaporkan jumlah kasus DBD di Indonesia adalah 72.133 orang, yang meninggal sebanyak 1.414 orang dengan angka kematian (*case fatality rate*) 2 %. Walaupun angka kesakitan rata-rata DBD di Indonesia cenderung meningkat, namun angka kematian menurun dari 42,8% tahun 1968 menjadi 2% pada tahun 2000 dan 1,34 % pada tahun 2005. Angka kematian DBD dengan syok

---

## Alamat korespondensi:

Dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K) subbagian Pediatri Gawat Darurat Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUH/RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 11 Makassar 90245; Telepon. 0411-584461, Fax. 0411-590629. E-mail: [dhamjaya\\_spa@yahoo.co.id](mailto:dhamjaya_spa@yahoo.co.id)

masih tinggi.<sup>1,2</sup> Angka kematian DBD dengan syok di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RS. Dr. Kariadi Semarang tahun 1998 masih tinggi yaitu 51,2%.<sup>3</sup>

Di Sulawesi Selatan pada tahun 2003 dilaporkan angka kematian DBD 3,89%.<sup>4</sup> Selama kurun waktu Januari 1998 sampai Desember 2005 di Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNHAS/RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar telah dirawat kasus DBD sebanyak 1157 orang yang terdiri dari 698 orang (60%) demam berdarah dengue tanpa syok (DBD) dan 459 orang (40%) DBD dengan syok (sindrom syok dengue = SSD). Jumlah pasien SSD yang meninggal 88 orang (19%).<sup>5</sup>

Patogenesis DBD belum diketahui secara pasti. Hingga kini sebagian besar sarjana masih menganut *the secondary heterologous infection hypothesis* yang menyatakan bahwa DBD terjadi apabila seseorang setelah terinfeksi virus dengue (VD) pertama kali, kemudian mendapat infeksi VD yang kedua dengan serotipe yang berbeda.<sup>6</sup> Pada infeksi VD yang pertama terbentuk antibodi yang akan menetralkan VD dengan serotipe sama (homolog). Infeksi VD berikutnya dengan serotipe yang berbeda akan berikatan dengan antibodi yang sudah ada sebelumnya tapi tidak menetralkan. Virus dengue dan antibodi non netralisasi akan berikatan dengan reseptor Fc pada permukaan monosit/makrofag, kemudian VD masuk ke dalam makrofag sehingga terjadi replikasi virus dan mengaktifasi makrofag yang akan melepaskan sitokin yaitu *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-1* (IL-1) dan *interleukin-12* (IL-12). *Tumor necrosis factor alpha* yang diproduksi oleh makrofag teraktivasi merupakan sitokin utama pada respons inflamasi akut terhadap mikroba.<sup>7</sup>

Efek biologi TNF- $\alpha$  adalah meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada permukaan endotel pembuluh darah yaitu *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *selectin* dan *integrin ligand*, juga pada permukaan leukosit yaitu *selectin ligand* dan *integrin*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara tingginya kadar *soluble* VCAM-1 dan beratnya infeksi VD, demikian juga pada sepsis dan renjatan septik, tingginya kadar ICAM-1 dan VCAM-1 dalam plasma merupakan prediktor terjadinya gagal organ multipel (GOM) dan kematian.<sup>3,8,9</sup> Ekspresi molekul adhesi tersebut akan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan migrasi lekosit ke tempat infeksi untuk menyingkirkan mikroba. Selain itu produksi

TNF- $\alpha$  dalam jumlah yang besar dapat menghambat kontraktilitas otot jantung, menurunkan tekanan darah (syok), trombosis intravaskular dan ekspresi *tissue factor* (TF).<sup>10</sup>

Peningkatan permeabilitas pembuluh darah akan menyebabkan perembesan plasma (*plasma leakage*) dari ruang intravaskular ke ruang Interstisial sehingga terjadi peningkatan hematokrit, hipoproteinemia, hiponatremia, hipovolemia (syok), adanya cairan dalam rongga pleura dan peritonium.<sup>3,11-13</sup> Masa krisis DBD yang berlangsung singkat yaitu 48-72 jam dan kemudian diikuti masa penyembuhan yang cepat tanpa ada gejala sisa, diduga kuat kejadian tersebut akibat peran mediator atau sitokin.<sup>12</sup> Oleh karena itu penting dilakukan penelitian untuk mengetahui sitokin yang berperan dan efek sitokin tersebut sebagai faktor prognostik pada pasien DBD seperti TNF- $\alpha$ .

Berdasarkan hal tersebut maka diperlukan pendekatan untuk mengidentifikasi peran dan nilai prognostik dari parameter lain yaitu sitokin TNF- $\alpha$  yang berhubungan dengan *outcome* pasien DBD. Tujuan pada penelitian ini adalah untuk menganalisis nilai prognostik kadar TNF- $\alpha$  serum awal pasien DBD pada anak.

## Metode

Suatu penelitian observasional dengan pendekatan kohort prospektif, terlebih dahulu menentukan kadar TNF- $\alpha$  serum awal pasien DBD (DBD derajat I dan II) kemudian subjek diamati sampai periode tertentu untuk melihat terjadinya *outcome* (syok atau tidak syok).

Subjek penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien DBD, umur 1 tahun sampai 15 tahun, mendapat izin dari orangtua a dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi yaitu pasien DBD yang disertai penyakit lain dan mendapat pengobatan kortikosteroid. Cara pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*. Penelitian dilakukan di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, dari bulan Januari 2008 sampai Februari 2010. Perkiraan besar sampel bila proporsi (P) DBD pada populasi adalah 10%, tingkat ketepatan absolut (d) yang dikehendaki 10%, tingkat kemaknaan ( $\alpha=1,96$ ) dan  $Q=1-p$ , maka didapatkan jumlah sampel minimal adalah 35 orang. Penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis

pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

Pasien didiagnosis berdasarkan kriteria WHO 1997 yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan IgM dan IgG anti dengue dengan metode pemeriksaan cepat (*rapid test*). Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel darah awal tiga mililiter untuk pemeriksaan kadar sitokin (TNF- $\alpha$ ). Sitokin diperiksa di Laboratorium Prodia dengan teknik kuantitatif *sandwich enzyme immunoassay* dengan menggunakan kit HS TNF- $\alpha$  dan nilai normal tidak terdeteksi sampai dengan 2,81 pg/mL.

Analisis statistik yang digunakan adalah uji t, uji *Mann Whitney*, dihitung sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif, *receiver operator curve (ROC)* dan *crude odds ratio* dengan *confidence interval (CI)* 95%.

## Hasil

Selama pengamatan terdapat 160 orang pasien DBD, 37 pasien mengalami syok dan 123 pasien tidak syok. Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, umur, lama demam, dan status gizi baik pada DBD yang mengalami syok dan tidak tertera pada Tabel 1. Semua karakteristik baik jenis kelamin, umur, status gizi dan lama demam tidak terdapat perbedaan bermakna antara DBD yang mengalami syok dan tidak ( $p > 0,05$ ).

Perbandingan nilai rerata kadar TNF- $\alpha$  serum awal antara DBD yang mengalami syok dan tidak syok tertera pada Tabel 2. Nilai rerata kadar TNF- $\alpha$  serum awal pasien DBD yang mengalami syok lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DBD yang tidak

Tabel 1. Karakteristik subjek

Variabel	DBD		p
	Syok n=37	Tidak syok n=123	
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	16 (21,6)	58 (78,4)	0,676
Perempuan	21 (24,4)	65 (75,6)	
Umur (tahun)			
Rentang	1,5-14,7	1,2-14,8	0,793
Rerata	7,40	7,30	
Standar baku	3,49	3,61	
Median	6,67	7,08	
Status gizi, n (%)			
Baik	18 (26,1)	51 (73,9)	0,439
Kurang	19 (20,9)	72 (79,1)	
Buruk	0	0	
Lama demam, hari			
Rentang	2,0-6,0	2,0-6,0	0,355
Rerata	4,08	4,08	
Standar baku	1,12	0,98	
Median	4,00	4,00	

Keterangan: X<sup>2</sup> = Uji chi-kuadrat; t = Uji t tidak berpasangan

Tabel 2. Nilai rerata kadar TNF- $\alpha$  serum awal DBD syok dan tidak

TNF- $\alpha$ (pg/ml)	DBD	
	Syok (n=37)	Tidak syok (n=123)
Rerata	32,97	12,88
Median	28,86	8,77
Simpang baku	10,25	12,89
Rentang	21,12-58,48	0,51-52,51

syok, hasil uji t memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok dengan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ).

Nilai titik potong (*cut off point*) kadar TNF- $\alpha$  serum awal sebagai batas pemisah antara kelompok DBD yang mengalami syok dan tidak yaitu daerah titik potong yang terletak antara nilai kadar TNF- $\alpha$  serum awal 21,12 pg/ml sampai 50,89 pg/ml, dengan jumlah titik potong 30 titik potong, kemudian ditentukan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif, tertera pada Tabel 3.

Pada Tabel 3 diperlihatkan bahwa makin rendah batas kadar TNF- $\alpha$  serum awal, makin tinggi

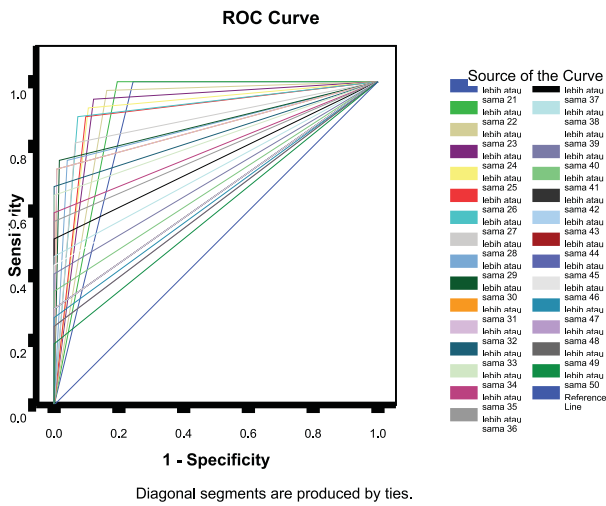
sensitivitasnya, tetapi spesifisitasnya makin rendah. Sedangkan batas kadar TNF- $\alpha$  serum awal makin tinggi, maka sensitivitasnya makin rendah tapi sebaliknya spesifisitasnya makin tinggi.

Batas kadar TNF- $\alpha$  serum awal DBD yang terbaik dalam menentukan *outcome* (renjatan atau tidak renjatan) dapat dilihat pada *receiver operator curve* (ROC) (Gambar 1).

Pada ROC, titik potong batas nilai TNF- $\alpha$  serum awal  $\geq 24$  pg/ml merupakan nilai yang paling optimal sebagai nilai prognostik dalam menentukan *outcome* dengan *area under curve* (AUC) terbesar yaitu 0,9129. Nilai Ketepatan prognostik kadar TNF- $\alpha$  serum awal

Tabel 3. Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif dari masing-masing nilai TNF- $\alpha$  serum awal

TNF- $\alpha$ (pg/ml)	Sensitivitas (%)	Spesifitas (%)	Nilai prediksi positif (%)	Nilai prediksi negatif (%)	<i>Area under curve</i>
$\geq 21$	100	75,60	55,22	100	0,878
$\geq 22$	100	80,48	60,65	100	0,902
$\geq 23$	97,29	83,73	64,28	99,03	0,905
$\geq 24$	94,59	87,80	70	98,18	0,912
$\geq 25$	91,89	89,43	72,34	97,34	0,907
$\geq 26$	89,18	90,24	73,33	96,52	0,897
$\geq 27$	89,18	92,68	78,57	96,61	0,909
$\geq 28$	81,08	93,49	78,94	94,26	0,873
$\geq 29$	75,67	95,93	84,84	92,91	0,858
$\geq 30$	75,67	98,37	93,33	93,07	0,870
$\geq 31$	72,97	99,18	96,42	92,42	0,861
$\geq 32$	72,9	99,18	96,43	92,42	0,861
$\geq 33$	67,57	100	100	91,11	0,838
$\geq 34$	64,86	100	100	90,44	0,824
$\geq 35$	59,45	100	100	89,13	0,797
$\geq 36$	56,75	100	100	87,23	0,784
$\geq 37$	51,35	100	100	87,23	0,757
$\geq 38$	45,94	100	100	86,01	0,730
$\geq 39$	43,24	100	100	85,41	0,716
$\geq 40$	40,54	100	100	84,82	0,703
$\geq 41$	35,13	100	100	83,67	0,676
$\geq 42$	29,73	100	100	82,55	0,649
$\geq 43$	29,73	100	100	82,55	0,649
$\geq 44$	29,73	100	100	82,55	0,649
$\geq 45$	29,73	100	100	82,55	0,649
$\geq 46$	29,73	100	100	82,55	0,649
$\geq 47$	27,03	100	100	82	0,635
$\geq 48$	24,32	100	100	81,46	0,622
$\geq 49$	24,32	100	100	81,46	0,622
$\geq 50$	18,92	100	100	80,39	0,595



Gambar 1. Receiver Operator Curve (ROC) titik potong kadar TNF- $\alpha$  serum awal antara DBD syok dan tidak

menghambat produksi sitokin TNF- $\alpha$  sehingga menimbulkan efek patologik. Fungsi sitokin TNF- $\alpha$  adalah merangsang ekspresi molekul adhesi pada endotel pembuluh darah dan leukosit yang akan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan reaksi inflamasi. Pada pasien DBD peran sitokin IL-10 lebih menonjol dalam mengontrol efek biologi dan produksi sitokin TNF- $\alpha$ .<sup>10,14</sup> Hasil penelitian ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Kittigul dkk,<sup>15</sup> bahwa rerata kadar sitokin TNF- $\alpha$  sangat tinggi pada pasien DBD dengan syok, sedangkan Perez dkk,<sup>16</sup> melaporkan bahwa kadar IL-10 meningkat pada pasien DBD dibandingkan kontrol. Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Suharti dkk,<sup>17</sup> dalam penelitiannya yang membandingkan konsentrasi sitokin plasma selama perlangsungan penyakit. Pada 2 pasien yang meninggal ditemukan peningkatan konsentrasi TNF- $\alpha$  (keduanya 2500 pg/

Tabel 4. Nilai prognostik kadar TNF-  $\alpha$  serum awal  $\geq 24$  pg/ml

TNF- $\alpha$ (pg/ml)	DBD		Total (n, %)
	Syok (n, %)	Tidak Syok (n, %)	
$\geq 24$	35 (94,59)	15 (12,20)	50 (31,25)
$< 24$	2 (5,41)	108 (87,80)	110 (68,75)
Total	37 (100)	123 (100)	160 (100)

$\geq 24$  pg/ml (sensitivitas dan spesifisitas) tertera pada Tabel 4.

Nilai sensitivitas pada kadar TNF- $\alpha$  serum awal  $\geq 24$  pg/ml adalah 94,59 %, spesifisitas 87,80 %, nilai prediksi positif 70 %, nilai prediksi negatif 98,18 %, dan *odds ratio* 126 dengan (IK95% CI 27,452-578,339).

### Pembahasan

Nilai rerata TNF- $\alpha$  serum awal pasien DBD yang mengalami syok lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DBD yang tidak mengalami syok. Hasil uji t memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ini dengan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ). Hal ini menunjukkan bahwa peran sitokin TNF- $\alpha$  lebih menonjol pada DBD yang mengalami renjatan. Hal ini terjadi karena viremia VD yang meningkat sehingga banyak makrofag yang terinfeksi yang akan memproduksi sitokin TNF- $\alpha$  lebih banyak, bersamaan dengan itu kadar sitokin anti inflamasi antara lain IL-10 masih rendah sehingga tidak dapat

ml). Braga dkk,<sup>18</sup> di Brasil mendapatkan kadar TNF- $\alpha$  yang meningkat secara bermakna pada pasien DBD dengan manifestasi perdarahan dibandingkan dengan kontrol. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  berhubungan dengan beratnya penyakit.

Analisis kadar TNF- $\alpha$  serum awal memperlihatkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  melebihi nilai normal pada kedua kelompok. Hal ini karena pada infeksi VD terjadi kompleks antigen dan antibodi yang akan mengaktivasi makrofag untuk mengeluarkan sitokin TNF- $\alpha$ . Oleh karena itu nilai normal TNF- $\alpha$  tidak dapat digunakan sebagai pembeda antara kedua kelompok sehingga diperlukan analisis untuk menentukan titik potong yang paling optimal. Titik potong kadar TNF- $\alpha$  serum awal  $\geq 24$  pg/ml mempunyai sensitivitas 94,59 %, spesifisitas 87,80%, nilai prediksi positif 70%, dan nilai prediksi negatif 98,18%. Batas kadar TNF- $\alpha$  serum awal  $\geq 24$  pg/ml menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna dalam hal *outcome* dengan nilai  $p=0,000$  ( $p<0,01$ ), *odds ratio* sebesar 126 (IK95% 27,452-578,339). Dengan mengetahui faktor prognostik tersebut, maka kita lebih berhati-hati dan waspada dalam melakukan pengelolaan terhadap pasien DBD

terlebih apabila didapatkan kadar TNF- $\alpha$  serum awal  $\geq 24$  pg/ml. Akan tetapi tetap harus dipikirkan pengaruh faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar TNF- $\alpha$  seperti infeksi parasit, virus dan bakteri serta terapi kortikosteroid.

Keterbatasan penelitian kami adalah tidak dilakukan penelitian terhadap serotipe VD karena perbedaan serotipe VD akan memberikan gambaran sitokin yang berbeda, juga tidak dilakukan analisis terhadap faktor lain yang dapat mempengaruhi *outcome* pasien DBD seperti karakteristik hematologi. Sedangkan kekuatan penelitian ini adalah desain kohort prospektif yang digunakan sehingga dampak dari faktor-faktor prognostik dapat diikuti secara simultan dan dilakukan penentuan titik potong nilai terbaik dengan menggunakan *receiver operator curve (ROC)*, sehingga diperoleh kadar TNF- $\alpha$  serum awal  $\geq 24$  pg/ml sebagai nilai prognostik yang paling optimal.

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  serum awal dapat digunakan sebagai nilai prognostik syok pada DBD dan nilai titik potong terbaik untuk membedakan *outcome* DBD yang mengalami syok dan tidak syok yaitu kadar TNF- $\alpha$  serum awal  $\geq 24$  pg/ml.

## Daftar pustaka

1. Setiati, TE, Soemantri. Demam berdarah dengue pada anak: Patofisiologi, Resusitasi mikrovaskuler dan terapi Komponen Darah. Semarang: Pelita Insani; 2009.
2. Soedarmo SSP. Masalah demam berdarah di Indonesia dalam demam berdarah dengue Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2005.
3. Setiati, T.E. Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskuler sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada demam berdarah dengue. (disertasi). Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 2004.
4. Anwar M, Tulang T, Aruh S. Profil kesehatan provinsi Sulawesi Selatan 2002. Makassar. Dinkes Prov. Sul-Sel. 2003.
5. Ganda IJ, Bombang H. Morbiditas dan mortalitas sindrom syok dengue di pediatric intensive care unit (PICU) Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Januari 1998 – Desember 2005. Jurnal Medika Nusantara 2005; 26: 244–250.
6. Soedarmo SSP, Garna H, Hadinegoro SR. Buku ajar infeksi dan penyakit tropis. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2002.
7. Baratawidjaja KG. Imunologi dasar. Edisi ketujuh. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI; 2006
8. Murque B, Cascar O, Deparis X. Plasma concentration of SVCAM-1 and severity of dengue infection. J Med Virology 2001.
9. Whalen MJ, Doughty LA, Carlos TM., Wisniewski SR, Kochanek PM, Carcillo JA. Intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in the plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure. Critical care medicine 2001.
10. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Edisi kelima. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
11. WHO. Regional guidelines on dengue/ DHF prevention and control (Online), 1999. Didapat dari: [http://www.who.org/en/section10/section\\_332/section\\_554.htm](http://www.who.org/en/section10/section_332/section_554.htm). Diakses 7 September 2009.
12. Sutaryo Dengue. Medika Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2004.
13. Soegijanto S. Demam berdarah dengue. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press; 2006.
14. Nguyen TH, Lei HY, Nguyen TL, Lin YS, Huang KJ, Lien LB, dkk. Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profile. J Infect Dis 2004 Didapat dari: <http://www.JID.com/>. Diakses 12 Desember 2009.
15. Kittigul L, Tempron W, Sajirarat D. Determination of tumor necrosis factor-alpha levels in dengue virus infected patients by sensitive biotin-streptavidin enzyme-linked immunosorbent assay. J Virol Methods 2000; 90:51-7.
16. Perez AB, Garcia G, Sierra B. IL-10 levels in dengue patients: some findings from the exceptional epidemiological conditions in Cuba. J Med Virol 2004; 73:230-4.
17. Suharti C, Gorp, Eric CM, Van G, Dolmans WMV, Setiati TE, Hack E, dkk. Cytokine patterns during dengue shock syndrome Didapat dari: [http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/bio\\_rech/ecn/e-docs/.../article.md](http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/bio_rech/ecn/e-docs/.../article.md). Diakses 23 juni 2009.
18. Braga EL, Moura P, Pinto L, Ignacio SRN, Oliveira MJC, Caldeiro MT, dkk. Detection of circulant tumor necrosis factor-alpha, soluble tumor necrosis factor p75 and infant in Brazilian patients with dengue fever and dengue hemorrhagic fever. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 2001;96:229-32.