



## KADAR SITOKIN PADA DENGUE HEMORRHAGIC FEVER

**Ni Komang Rani Juli Antari<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dokter Umum Magang Interna RSUD Buleleng  
ranijulantari@gmail.com

### Abstrak

Disregulasi sitokin memainkan peran utama dalam patogenesis demam berdarah dengue (DBD), yang memengaruhi derajat keparahan penyakit melalui interaksi imun yang kompleks. Studi terbaru mengungkapkan profil sitokin yang berbeda antara demam dengue (DF) dan DBD, dengan implikasi pada luaran klinis dan strategi terapeutik. Metode penelitian ini adalah studi literatur dengan menggunakan pendekatan scoping review. Subjek penelitian ini adalah kumpulan literatur yang berisi penelitian terdahulu yang berkaitan dengan judul penelitian ini. Sumber literatur berjumlah 10 jurnal yang diperoleh melalui penelusuran menggunakan database yang terdiri dari Pubmed, Google Scholar, NCBI, dan ScienceDirect. Hasil dari penelitian ini menyatakan bahwa disregulasi sitokin sangat penting dalam patogenesis demam berdarah dengue (DBD), dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Infeksi sekunder menunjukkan kadar sitokin yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi primer, yang mengindikasikan respons inflamasi yang lebih kuat. Infeksi DENV2 dikaitkan dengan profil sitokin yang lebih kuat dan tingkat keparahan yang lebih besar daripada DENV1. Ketidakseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi, terutama tingkat IL-10 yang lebih rendah pada DBD, berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan kebocoran plasma. Dengan menargetkan keseimbangan sitokin diharapkan dapat memberikan potensi terapi, sehingga menyoroti perlunya penelitian lebih lanjut mengenai dinamika sitokin dan perannya dalam DBD.

**Kata Kunci:** Sitokin, Demam Berdarah Dengue

### Abstract

Cytokine dysregulation plays a major role in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DF), which influences the severity of the disease through complex immune interactions. Recent studies have revealed different cytokine profiles between dengue fever (DF) and DHF, with implications for clinical outcomes and therapeutic strategies. This research method is a literature study using a scoping review approach. The subject of this study is a collection of literature containing previous studies related to the title of this study. The literature sources amounted to 10 journals obtained through searches using databases consisting of Pubmed, Google Scholar, NCBI, and ScienceDirect. The results of this study state that cytokine dysregulation is very important in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever (DF), with increased levels of proinflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-6 correlating with disease severity. Secondary infections show significantly higher cytokine levels compared to primary infections, indicating a stronger inflammatory response. DENV2 infection is associated with a stronger cytokine profile and greater severity than DENV1. The imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, especially lower levels of IL-10 in DHF, contributes to endothelial dysfunction and plasma leakage. Targeting the cytokine balance is expected to provide therapeutic potential, highlighting the need for further research into cytokine dynamics and their role in DHF.

**Keywords:** Cytokines, Dengue Hemorrhagic Fever

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

✉ Corresponding author :

Address : Buleleng

Email : ranijulantari@gmail.com

## PENDAHULUAN

Referensi paling awal yang diketahui tentang penyakit yang menyerupai demam berdarah berasal dari dinasti Jin di Cina (266-420 Masehi), di mana penyakit ini digambarkan sebagai “racun air” yang terkait dengan serangga terbang. Namun, wabah yang signifikan mulai didokumentasikan pada abad ke-17, dengan epidemi penting terjadi di Jakarta, Kairo, dan Philadelphia selama abad ke-18. Era modern DBD dimulai dengan epidemi pertama yang dilaporkan di Manila, Filipina, dari tahun 1953 hingga 1954. Hal ini menandai momen penting karena penyakit ini dengan cepat menyebar ke seluruh Asia Tenggara selama dua dekade berikutnya, menjadi penyebab utama rawat inap dan kematian di antara anak-anak pada pertengahan tahun 1970-an.<sup>1</sup> Periode pasca-Perang Dunia II melihat urbanisasi yang luas dan perubahan ekologi yang memfasilitasi penyebaran virus dengue dan vektor nyamuk. Urbanisasi ini menciptakan kondisi yang ideal untuk penularan demam berdarah karena populasi terkonsentrasi di kota-kota dengan infrastruktur kesehatan masyarakat yang tidak memadai.<sup>1</sup>

Pada tahun 1980-an, DBD telah muncul sebagai ancaman kesehatan masyarakat yang signifikan di berbagai wilayah termasuk Asia Tenggara, Amerika, dan sekitarnya. Masuknya serotype virus dengue baru ke wilayah yang sebelumnya tidak terkena dampak memicu wabah penyakit yang parah.<sup>1,2</sup> Sebagai contoh, Kuba mengalami epidemi DBD pertama kali pada tahun 1981 setelah masuknya serotype DEN-2. DBD ditandai dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang menyebabkan kebocoran plasma, yang dapat mengakibatkan syok dan perdarahan. Secara global, diperkirakan ada sekitar 100 juta kasus demam berdarah setiap tahunnya, dengan sekitar 500.000 kasus DBD yang membutuhkan rawat inap dan 20.000 hingga 25.000 kematian setiap tahunnya.<sup>1,3</sup>

Epidemiologi demam berdarah dengue (DBD) telah mengalami perkembangan yang signifikan dari waktu ke waktu, terutama dalam distribusi geografisnya. Di Asia Tenggara, penyakit ini awalnya berpusat di negara-negara seperti Filipina, Thailand, Malaysia, dan Singapura selama tahun 1950-an hingga 1970-an. Namun, pada pertengahan tahun 1970-an, DBD menjadi endemik di sebagian besar wilayah Asia Tenggara.<sup>2</sup> Sementara itu, di Amerika, setelah menghilang selama beberapa dekade akibat program eradicasi yang berhasil pada pertengahan abad ke-20, DBD muncul kembali pada tahun 1980-an dengan negara-negara seperti Kuba dan Puerto Rico melaporkan epidemi yang signifikan ketika serotype baru diperkenalkan. Secara global, jangkauan geografis DBD telah meluas secara dramatis, kini mempengaruhi lebih dari 100 negara di seluruh dunia. Perluasan ini dipicu oleh berbagai

faktor, termasuk urbanisasi, perubahan iklim, dan peningkatan perjalanan global. Beberapa faktor risiko berkontribusi terhadap kejadian dan tingkat keparahan DBD. Pertama, urbanisasi yang cepat di daerah tropis menciptakan kondisi kehidupan yang padat dan mendukung perkembangbiakan nyamuk. Kedua, perubahan iklim dengan suhu yang lebih hangat dapat meningkatkan tingkat reproduksi nyamuk serta memperluas jangkauan geografis mereka. Ketiga, faktor sosial ekonomi seperti infrastruktur kesehatan masyarakat yang buruk dan akses terbatas terhadap layanan kesehatan semakin memperburuk wabah dan meningkatkan angka kematian terkait DBD.<sup>1</sup>

Penelitian ini sangat penting untuk dibahas karena beberapa alasan. Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) adalah bentuk parah dari infeksi virus dengue yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas tinggi, terutama di negara tropis. Memahami kadar sitokin dalam DHF dapat membantu dalam mengidentifikasi mekanisme patogenesis penyakit ini, yang sering kali berkaitan dengan badai sitokin yang berkontribusi pada kebocoran plasma dan syok hipovolemik. Sitokin seperti Interleukin-10 (IL-10) dan Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) berperan penting dalam respon imun terhadap infeksi dengue. Penelitian menunjukkan bahwa kadar sitokin ini dapat meningkat secara signifikan pada pasien dengan DHF, yang berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Dengan mempelajari kadar sitokin, peneliti dapat lebih memahami bagaimana respon imun dapat berkontribusi pada perkembangan kondisi kritis. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang kadar sitokin dan perannya dalam DHF, penelitian ini dapat membuka jalan untuk pengembangan terapi yang lebih efektif. Misalnya, jika kadar tertentu dari sitokin terbukti berhubungan dengan keparahan penyakit, maka intervensi untuk menurunkan kadar tersebut bisa menjadi target terapi baru. Data tentang kadar sitokin dalam DHF juga dapat memberikan wawasan epidemiologis yang penting. Ini membantu dalam memahami faktor risiko dan pola penyebaran penyakit, serta dapat berkontribusi pada strategi pencegahan dan pengendalian yang lebih baik di masyarakat. Penelitian ini tidak hanya relevan untuk praktik klinis tetapi juga memperkaya literatur ilmiah mengenai infeksi dengue. Dengan terus meneliti aspek-aspek seperti kadar sitokin, kita dapat memperdalam pemahaman tentang interaksi antara virus dan sistem imun manusia, serta faktor-faktor yang mempengaruhi hasil klinis.

## METODE

### 1. Metodologi Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kepustakaan dengan menggunakan pendekatan tinjauan pustaka. Metode ini digunakan dengan tujuan untuk

menganalisis berbagai kumpulan literatur yang disesuaikan dengan pokok bahasan penelitian ini.

#### Rekrutmen subjek

Subjek penelitian ini adalah kumpulan literatur yang berisi penelitian-penelitian terdahulu yang berkaitan dengan judul penelitian ini. Sumber literatur diperoleh melalui penelusuran menggunakan database yang terdiri dari Pubmed, Google Scholar, NCBI, dan Researchgate. Kata kunci yang digunakan untuk mengidentifikasi penelitian utama adalah "Demam Berdarah Dengue" dan "Kadar Sitokin". Persamaan pencarian diterapkan tanpa batasan, dengan mempertimbangkan judul, abstrak, teori dan metode yang digunakan.

#### Teknik pengambilan sampel

Artikel yang digunakan dalam menyusun tinjauan pustaka ini berkaitan dengan Kadar Sitokin pada Dengue Hemorrhagic Fever. Kriteria inklusi dalam pemilihan artikel adalah 1) rentang publikasi artikel mulai dari tahun 2010-2025 (15 tahun terakhir); 2) artikel menggunakan bahasa Inggris; 3) tema artikel terkait dengan topik penelitian, 4) tersedia teks lengkap dan spesifik. Artikel selain menggunakan bahasa Inggris, laporan dan editorial tidak disertakan.

Pencarian mengidentifikasi total 29.560 artikel, dari PUBMED (60 artikel), Google Scholar (23.085 artikel), NCBI (2.596 artikel), dan ScienceDirect (3.846 artikel). Duplikasi sebanyak 18.674 artikel, tersisa 10.886 artikel. Kemudian 7.512 artikel dikeluarkan karena artikel tidak termasuk dalam kriteria inklusi (15 tahun), kemudian 2.854 dikeluarkan karena judul tidak sesuai. Sebanyak 15 artikel dikeluarkan karena teks tidak lengkap. Kemudian, sebanyak 505 artikel disaring dan menghasilkan 60 artikel yang memenuhi syarat. Selanjutnya, dilakukan penilaian kritis terhadap artikel-artikel tersebut, sehingga diperoleh 10 artikel.

#### 2. Prosedur

Tahapan penelitian ini mengikuti metode yang dibuat oleh Arskey dan O'Malley, yaitu menggunakan 5 tahapan yang harus dilakukan: 1) mengidentifikasi pertanyaan penelitian secara jelas dan objektif, 2) mengidentifikasi sumber-sumber studi yang relevan, 3) menyeleksi hasil studi yang telah diperoleh, 4) ekstraksi data, pengumpulan literatur, dan agregasi, dan 5) menyajikan temuan analisis penelitian yang telah dipilih.<sup>4</sup>

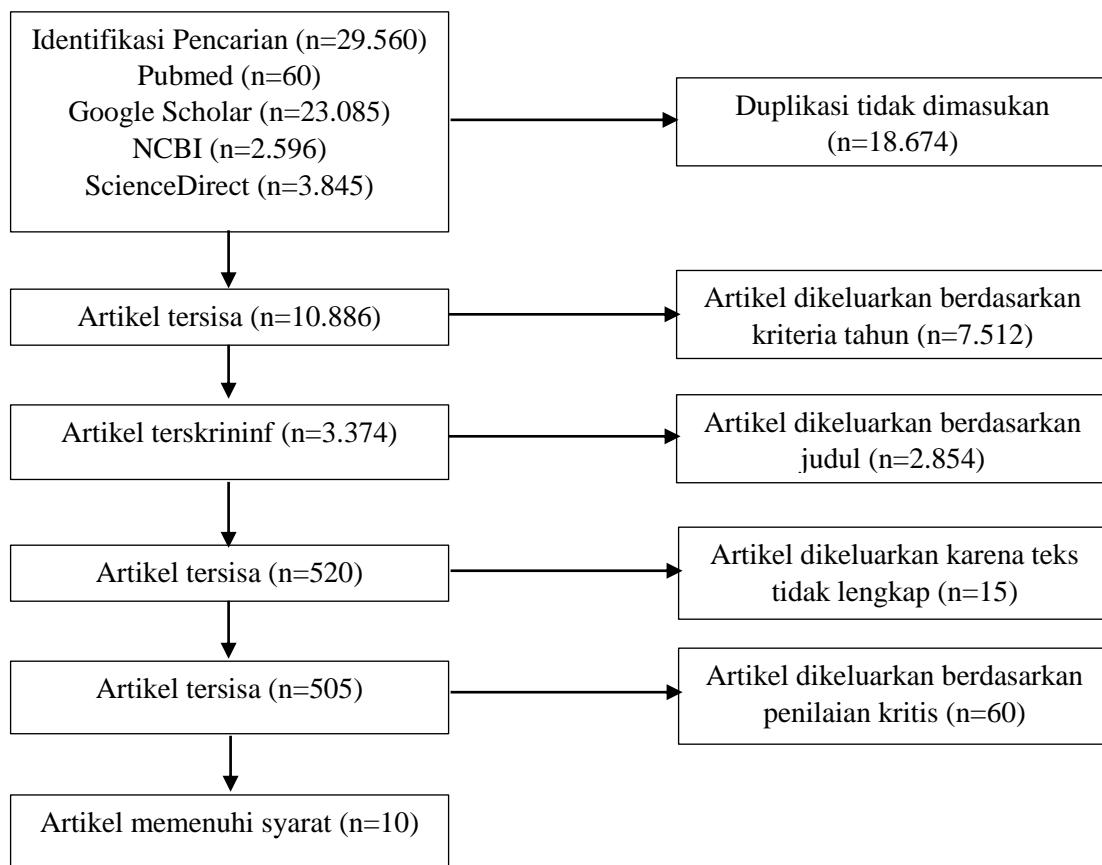
#### 3. Analisis data

Dari 10 artikel yang digunakan sebagai tinjauan penelitian, kemudian dilakukan ekstraksi data dalam bentuk tabel yang meliputi penulis; tahun terbit; jumlah partisipan; serta temuan. Tujuan pembuatan tabel ekstraksi data adalah untuk memudahkan penulis dalam mendeskripsikan hasil tinjauan. Ke-10 artikel yang digunakan diidentifikasi terlebih dahulu untuk memastikan kualitas dan validitas data. Prosedur ini memerlukan langkah-langkah berikut: 1) Memeriksa judul, artikel yang digunakan yang relevan dengan subjek penelitian ini. 2) Memeriksa penulis artikel. 3) Mengevaluasi nama jurnal, volume, nomor, tahun terbit, dan 4) Memeriksa abstrak, perlu diingat bahwa abstrak adalah ringkasan dari makalah yang dapat berisi rincian singkat atau data yang lengkap. Abstrak artikel penelitian akan memberikan pembaca sinopsis makalah, dimulai dengan konteksnya dan berlanjut melalui tujuan dan metode hingga kesimpulannya. Cara ini dapat dilakukan dengan lengkap dan sistematis, sehingga meningkatkan akurasi pemilihan artikel.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 1. Pemilihan studi

Pencarian mengidentifikasi total 29.560 artikel, dari PUBMED (60 artikel), Google Scholar (23.085 artikel), NCBI (2.596 artikel), dan ScienceDirect (3.846 artikel). Duplikasi sebanyak 18.674 artikel, tersisa 10.886 artikel. Kemudian 7.512 artikel dikeluarkan karena artikel tidak termasuk dalam kriteria inklusi (15 tahun), kemudian 2.854 dikeluarkan karena judul tidak sesuai. Sebanyak 15 artikel dikeluarkan karena teks tidak lengkap. Kemudian, sebanyak 505 artikel disaring dan menghasilkan 60 artikel yang memenuhi syarat. Selanjutnya, dilakukan penilaian kritis terhadap artikel-artikel tersebut, sehingga diperoleh 10 artikel. Diagram alir secara rinci ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Pemilihan studi

## 2. Kadar Sitokin Pada Dengue Hemorrhagic Fever

Literatur review ini secara umum berfokus pada kadar sitokin pada dengue

hemorrhagic fever. Berikut ini adalah hasil penelitian yang menunjukkan kadar sitokin pada dengue hemorrhagic fever yang ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil penilaian jurnal penelitian

No	Author, tahun	Judul Penelitian	Jumlah Subjek Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Imad et al. 2020 <sup>5</sup>	<i>Cytokine expression in dengue fever and dengue hemorrhagic fever patients with bleeding and severe hepatitis</i>	96	IL-6 dan IL-8 dapat bekerja secara sinergis untuk menyebabkan perdarahan pada pasien dengan kebocoran plasma.
2.	Oliveira et al. 2017 <sup>6</sup>	<i>Serum cytokine/chemokine profiles in patients with dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (FHD) by using protein array</i>	36	Kadar GRO- $\alpha$ yang tinggi selama infeksi DENV akut dapat dikaitkan dengan prognosis yang baik, sementara kadar IP-10 yang tinggi dapat menjadi tanda peringatan akan tingkat keparahan infeksi.
3.	Masyeni, Wardhana, and Nainu 2024 <sup>7</sup>	<i>Cytokine profiles in dengue fever and dengue hemorrhagic fever: A study from Indonesia</i>	64	Pasien DF memiliki kadar TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-17 yang lebih rendah tetapi kadar IL-10 lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DBD ( $p<0,001$ ). Peningkatan kadar TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-17 lebih tinggi pada infeksi sekunder, sedangkan kadar IL-10 lebih tinggi pada infeksi primer ( $p<0,001$ ).
4.	Butthep et al. 2012 <sup>8</sup>	<i>Alteration of cytokines and chemokines during febrile episodes associated with endothelial cell damage and plasma leakage in dengue hemorrhagic fever</i>	64	Pasien DF memiliki kadar TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-17 yang lebih rendah tetapi kadar IL-10 lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DBD ( $p<0,001$ ). Peningkatan kadar TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-17 lebih tinggi pada infeksi sekunder, sedangkan kadar IL-10 lebih tinggi pada infeksi primer ( $p<0,001$ ).
5.	Priyadarshini et al. 2010 <sup>9</sup>	<i>Clinical findings and pro-inflammatory cytokines in dengue patients in Western India: A facility-based study</i>	372	Kadar IL-6 dan IL-8 yang tinggi terbukti berhubungan dengan DBD, tren kadar IFN dan IL-8 memiliki signifikansi yang lebih besar daripada nilai absolut dalam patogenesis DBD.
6.	Chunhakan et al. 2015 <sup>10</sup>	<i>Vascular leakage in dengue hemorrhagic fever is associated</i>	115	Peningkatan produksi sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ dan sitokin

No	Author, tahun	Judul Penelitian	Jumlah Subjek Penelitian	Hasil Penelitian
		<i>with dengue infected monocytes, monocyte activation/exhaustion, and cytokines production</i>		antiinflamasi IL-10 sesuai dengan penilaian klinis infeksi virus dengue. Penyebab dan hubungan efek dari sitokin-sitokin tersebut serta perubahan hematologi dan status monosit terkait tingkat keparahan klinis dapat menjelaskan mekanisme penyebabnya.
7.	Alagarsu et al. 2015 <sup>11</sup>	<i>Association of combinations of interleukin-10 and pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms with dengue hemorrhagic fever</i>	132	Genotipe heterozigot IL8 rs4973 dan IL10 rs1800871 dikaitkan dengan penurunan risiko DBD. Kombinasi genotipe IL10 rs1800871 dan sitokin proinflamasi mempengaruhi risiko DBD.
8.	Saksida, Wraber, and Avšič-Županc 2011 <sup>12</sup>	<i>Serum levels of inflammatory and regulatory cytokines in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome</i>	113	Ketidakseimbangan produksi sitokin proinflamasi dan regulasi mungkin ikut bertanggung jawab atas perjalanan demam berdarah dengan sindrom ginjal (HFRS) yang lebih parah.
9.	De Melo Iani et al. 2016 <sup>13</sup>	<i>Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory Cytokine Il-10 with the Inflammatory Cytokines IL-6 and IL-8</i>	212	Gangguan pada keseimbangan sitokin inflamasi IL-6 dan IL-8 dengan sitokin antiinflamasi, IL-10, dikombinasikan dengan tingginya tingkat IL-6 dan viral load, mencirikan mekanisme yang mungkin terkait dengan pembentukan manifestasi hemoragik (HM).
10.	Tuyen et al. 2020 <sup>14</sup>	<i>Proinflammatory Cytokines Are Modulated in Vietnamese Patients with Dengue Fever</i>	216	Sitokin proinflamasi (TNF-a, IL-1b, dan IL-12) berhubungan dengan luaran klinis demam berdarah dan dapat berperan dalam patogenesis penyakit ini.

Penelitian yang dilakukan oleh Imad et al. 2020<sup>5</sup> menunjukkan bahwa profil sitokin menunjukkan adanya respons T-helper 2. Sebagian besar pasien mengalami infeksi sekunder, dan tingkat viremia lebih tinggi pada pasien dengan kebocoran plasma dibandingkan pasien tanpa kebocoran plasma. Perdarahan dan hepatitis berhubungan dengan kadar IL-8 yang secara signifikan lebih tinggi selama fase awal infeksi. Selain itu, kadar IL-6 pada fase awal infeksi juga meningkat pada pasien perdarahan dengan kebocoran plasma. Oliveira et al. 2017<sup>6</sup> menunjukkan bahwa Pada tahap awal infeksi, tingkat ekspresi GRO-α dan IP-10 berbeda pada pasien DF dibandingkan dengan pasien DBD. Selain itu, GRO-α berkorelasi positif dengan jumlah trombosit dan IP-10 berkorelasi negatif dengan kadar protein total.

Masyeni, Wardhana, and Nainu 2024<sup>7</sup> menunjukkan bahwa kadar sitokin secara signifikan berhubungan dengan pasien DF dan DBD. Pasien DF memiliki kadar TNF-α, IL-6, dan IL-17 yang lebih rendah tetapi kadar IL-10 lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DBD (semua memiliki p<0,05). Berdasarkan status infeksi (22 pasien dengan infeksi primer dan 42 pasien dengan infeksi sekunder). Pasien dengan infeksi sekunder memiliki waktu rawat inap yang lebih lama dan gejala yang lebih parah dibandingkan dengan pasien dengan infeksi primer dengan gejala yang lebih banyak ditemukan yaitu sakit kepala, mual, muntah, dan perdarahan. Data kami menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi sekunder memiliki kadar TNF-α yang lebih tinggi (245,58 vs 126,08 pg/mL), IL-6 (213,57 vs 119,60 pg/mL), dan IL-17 (122,94 vs 50,74 pg/mL), tetapi kadar IL-10 yang lebih rendah (110,99 vs 172,43 pg/mL), dibandingkan dengan infeksi primer (semuanya memiliki p<0,05).

Penelitian yang dilakukan oleh Butthep et al. 2012<sup>8</sup> menunjukkan bahwa kadar sitokin secara signifikan berhubungan dengan pasien DF dan DBD. Pasien DF memiliki kadar TNF-α, IL-6, dan IL-17 yang lebih rendah tetapi kadar IL-10 lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DBD (semua p<0,05). Pasien dengan infeksi sekunder memiliki masa rawat inap yang lebih lama dan gejala yang lebih parah dibandingkan dengan infeksi primer dengan gejala yang lebih banyak ditemukan yaitu sakit kepala, mual, muntah, dan perdarahan. Data kami menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi sekunder memiliki kadar TNF-α yang lebih tinggi (245,58 vs 126,08 pg/mL), IL-6 (213,57 vs 119,60 pg/mL), dan IL-17 (122,94 vs 50,74 pg/mL), tetapi kadar IL-10 yang lebih rendah (110,99 vs 172,43 pg/mL), dibandingkan dengan infeksi primer (semuanya memiliki p<0,05).

Priyadarshini et al. 2010<sup>9</sup> menunjukkan bahwa kadar IFN-γ lebih tinggi pada kasus DF, sedangkan kadar IFN-6 dan IFN-8 lebih tinggi pada kasus DBD (p, 0,05). Kadar ketiga sitokin tersebut lebih tinggi pada infeksi sekunder dibandingkan dengan infeksi primer. Kadar IFN-γ dan IL-8 lebih tinggi pada sampel awal yang dikumpulkan 2-5 hari setelah onset dibandingkan dengan sampel akhir yang dikumpulkan 6-15 hari setelah onset. Kadar IFN-γ menunjukkan tren penurunan yang signifikan (p=0,005) dan kadar IL-8 menunjukkan tren peningkatan yang signifikan

pada kasus DBD (interaksi  $p=0,059$ ). Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar IL-8 dengan trombositopenia dan baik IFN- $\gamma$  maupun IL-8 secara positif berhubungan dengan kadar alanintransaminase.

Penelitian yang dilakukan oleh Chunhakan et al. 2015<sup>10</sup> menunjukkan bahwa kadar Hct dan IL-10 tertinggi terdeteksi pada pasien DSS dibandingkan dengan kelompok lain ( $P < 0,05$ ) terutama pada satu hari sebelum dan sesudah penundaan. Monosit yang tidak distimulasi dan yang distimulasi dengan lipopolisakarida (LPS) dari pasien DSS menunjukkan penurunan yang signifikan pada IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  intraseluler. Selain itu, tingkat terendah mean fluorescence intensity (MFI) ekspresi CD11b pada permukaan monosit pada pasien DSS juga ditunjukkan, dan korelasi negatif antara kadar IL-10 dan IL-1 $\beta$  intraseluler dan MFI ekspresi CD11b pada monosit yang tidak terstimulasi dan yang terstimulasi LPS juga terdeteksi. Namun demikian, tidak hanya hubungan antara IL-10 yang menonjol dan penekanan sekresi monosit intraseluler, yaitu, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , yang ditunjukkan, tetapi juga efek kebocoran pembuluh darah juga diamati.

Alagarusu et al. 2015<sup>11</sup> menunjukkan bahwa di bawah model genetik resesif (C/C vs T/T + T/C), genotipe C/C TNF rs1799964 secara signifikan terkait dengan DEN [ $P = 0,014$ , OR dengan 95% CI 3.07 (1.18-7.98)]. Frekuensi genotipe T/C IL17F rs763780 secara signifikan lebih rendah pada kelompok DEN dibandingkan dengan HC [ $P = 0,033$ , OR dengan 95% CI 0,43 (0,19-0,95)]. Pada model genetik dominan (A/T vs A/A + T/T), genotipe IL8 rs4973 A/T berhubungan negatif dengan DBD dibandingkan dengan HC [ $p=0,029$ , OR dengan 95% CI 0,43 (0,20-0,93)]. Dalam model genetik yang dominan, genotipe A/G dari IL10 rs1800871 secara signifikan berhubungan negatif dengan DBD dibandingkan dengan kasus DF [ $p = 0,014$ , OR dengan 95% CI 0,35 (0,15-0,84)]. Frekuensi yang lebih tinggi secara signifikan dari genotipe gabungan IL10 A/A-IFNG A/T dan frekuensi yang lebih rendah dari genotipe gabungan IL10 A/G-IL1B A/A, IL10 A/G-IL8 A/T dan IL10 A/G-IL17F T/T ditemukan pada kasus DBD dibandingkan DF.

Penelitian yang dilakukan oleh Saksida, Wraber, and Avšič-Županc 2011<sup>12</sup> menunjukkan bahwa peningkatan kadar IL-10, INF- $\gamma$ , dan TNF- $\alpha$  ditemukan di hampir semua sampel serum yang diuji. Rata-rata, konsentrasi yang lebih tinggi terdeteksi pada pasien yang terinfeksi DOBV daripada PUUV. Selain itu, kadar IL-10 ( $P = 0,001$ ) dan TNF- $\alpha$  ( $P = 0,003$ ) yang secara signifikan lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan perjalanan klinis penyakit yang lebih parah. Hubungan yang sama antara IL-10 ( $P < 0,001$ ) dan TNF- $\alpha$  ( $P = 0,021$ ), dan tingkat keparahan penyakit juga diamati ketika hanya pasien yang terinfeksi DOBV yang dipertimbangkan. Tidak ada perbedaan dalam konsentrasi sitokin menurut tingkat keparahan penyakit yang diamati pada pasien yang

terinfeksi PUUV. Konsentrasi IL-12 serum pada pasien HFRS berada dalam kisaran normal, namun, tingkat yang lebih tinggi terdeteksi pada pasien yang terinfeksi PUUV daripada pasien yang terinfeksi DOBV.

De Melo Iani et al. 2016<sup>13</sup> menunjukkan bahwa sitokin interleukin-6 (IL-6), IL-8, dan IL-10 meningkat ( $P < 0,05$ ) pada kelompok virus dengue+, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Viral load yang lebih tinggi ( $P < 0,05$ ) dan IL-6 terdeteksi pada kelompok HM dibandingkan dengan kelompok NHM. Menariknya, kelompok NHM menunjukkan korelasi positif yang signifikan antara sitokin inflamasi (IL-6 dan 8) dan antiinflamasi (IL-10), sedangkan kelompok HM tidak. Tuyen et al. 2020<sup>14</sup> menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$ , IL-1b, dan IL-12 serum diukur dengan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$ , IL-1b, dan IL-12 meningkat secara signifikan pada pasien DBD dibandingkan dengan HCs ( $p<0,0001$ ). Kadar TNF- $\alpha$  berkorelasi secara signifikan dengan jumlah sel darah putih dan trombosit ( $rs = 0,52, 0,2$ ;  $p<0,0001$ ,  $p = 0,018$ , secara spasial). Kadar IL-1b berkorelasi dengan jumlah sel darah merah dan kadar aspartat aminotransferase dan alanin aminotransferase ( $rs = 0,23, 0,21, 0,23$ ;  $p = 0,004, 0,012, 0,005$ , secara berurutan).

## Pembahasan

Sitokin adalah kategori protein kecil yang luas, biasanya berkisar antara 5 hingga 25 kDa, yang disekresikan oleh sel untuk memediasi dan mengatur kekebalan, peradangan, serta hematopoiesis. Mereka diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk sel kekebalan tubuh seperti makrofag, limfosit T, dan limfosit B, serta sel endotel dan fibroblas. Berbeda dengan hormon yang diproduksi oleh kelenjar tertentu dan beredar dalam konsentrasi yang lebih tinggi, sitokin dapat diproduksi oleh berbagai jenis sel dan bekerja baik secara lokal maupun sistemik. Istilah "sitokin" mencakup beberapa subkategori, seperti interleukin yang terutama bekerja pada leukosit, kemokin yang menginduksi kemotaksis pada sel di dekatnya, faktor nekrosis tumor (TNF) yang terlibat dalam peradangan sistemik, serta interferon yang memediasi respons antivirus. Sitokin dapat mengerahkan efeknya melalui mekanisme autokrin (bekerja pada sel yang sama yang mengeluarkannya), parakrin (bekerja pada sel di dekatnya), atau endokrin (bekerja pada sel yang jauh).<sup>15</sup>

Sitokin memiliki berbagai fungsi dalam sistem kekebalan tubuh, termasuk pengaturan respons kekebalan tubuh dengan membantu mengordinasikan aktivitas sel kekebalan selama infeksi atau respons peradangan. Sebagai contoh, sitokin dapat merangsang pembelahan cepat dari sel darah putih tertentu dan mengarahkannya ke lokasi infeksi. Selain itu, sitokin memainkan peran penting dalam mendorong dan mengatasi peradangan; sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$

meningkatkan respons inflamasi, sementara sitokin anti-inflamasi membantu mengurangi inflamasi setelah ancaman dinetralisir. Sitokin juga berperan dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel dengan mengatur pertumbuhan, pematangan, dan aktivasi berbagai sel imun. Beberapa sitokin terlibat dalam modulasi rasa sakit dengan mengaktifkan sel-sel saraf untuk mengirimkan sinyal nyeri ke otak selama respons inflamasi.<sup>15</sup>

Peran sitokin dalam respons kekebalan tubuh sangat penting karena beberapa alasan. Pertama, sitokin bertindak sebagai pembawa pesan kimiawi yang memungkinkan sel-sel kekebalan berkomunikasi secara efektif, yang sangat penting untuk melancarkan serangan terkoordinasi terhadap patogen. Kedua, sitokin mengaktifkan berbagai sel kekebalan seperti makrofag dan limfosit T, meningkatkan kemampuan mereka untuk merespons infeksi. Namun, dalam beberapa kasus, produksi sitokin yang berlebihan dapat terjadi dan menyebabkan "badai sitokin," sebuah respons hiperinflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan dikaitkan dengan kondisi parah seperti sepsis atau COVID-19. Terakhir, sitokin juga memfasilitasi pengembangan imunitas adaptif dengan mendorong diferensiasi sel B menjadi sel plasma penghasil antibodi dan membantu respons sel T terhadap antigen spesifik.<sup>15</sup>

Sitokin dapat diklasifikasikan berdasarkan fungsi dan sumbernya. Dalam konteks Demam Berdarah Dengue (DBD), beberapa sitokin utama telah diidentifikasi, yang masing-masing berkontribusi terhadap tingkat keparahan dan perkembangan penyakit. Sitokin pro-inflamasi sangat penting dalam memediasi respons imun selama infeksi dengue. Sitokin ini meliputi Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), yang peningkatan kadarnya dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan kebocoran plasma, yang merupakan ciri khas DBD. Studi menunjukkan bahwa pasien dengan DBD menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan pasien demam berdarah (DF). Interleukin-6 (IL-6) juga termasuk dalam sitokin pro-inflamasi dan terlibat dalam respon fase akut dan telah ditemukan meningkat pada pasien DBD. Kadar IL-6 yang lebih tinggi berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit, yang mengindikasikan perannya dalam meningkatkan respons inflamasi.<sup>7</sup> Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), meskipun terutama terkait dengan respon Th1, kadarnya juga meningkat pada pasien DBD, menunjukkan keterlibatannya dalam meningkatkan aktivasi kekebalan tubuh selama infeksi dengue yang parah.<sup>7</sup>

Sitokin anti-inflamasi membantu mengatur dan mengatasi peradangan. Pemain kunci meliputi Interleukin-10 (IL-10). Biasanya dianggap sebagai sitokin anti-inflamasi, kadar IL-10 sering lebih tinggi pada DF dibandingkan dengan DBD. Hal ini menunjukkan adanya pergeseran ke arah keadaan pro-inflamasi pada DBD, karena kadar IL-10 yang lebih rendah

mungkin gagal untuk mengendalikan peradangan secara memadai. Beberapa sitokin lain juga berkontribusi terhadap patogenesis DBD, termasuk Interleukin-17 (IL-17), sitokin ini dikaitkan dengan respons sel Th17 dan ditemukan meningkat pada infeksi dengue sekunder. Perannya dalam meningkatkan peradangan dapat berkontribusi pada tingkat keparahan DBD. Interleukin-8 (IL-8), meskipun tidak dipelajari secara ekstensif seperti TNF- $\alpha$  atau IL-6, IL-8 terlibat dalam perekran neutrofil dan telah terbukti meningkat pada kasus demam berdarah yang parah.<sup>7</sup>

Beberapa sitokin penting telah dipelajari untuk membedakan antara Dengue Fever (DF) dan Dengue Hemorrhagic Fever (DBD). Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) menunjukkan bahwa kadar yang lebih tinggi biasanya ditemukan pada pasien DBD, yang mengindikasikan keadaan pro-inflamasi yang berkontribusi terhadap permeabilitas pembuluh darah dan kebocoran plasma. Sebaliknya, kadar TNF- $\alpha$  yang lebih rendah telah dilaporkan pada pasien DF. Selanjutnya, Interleukin-6 (IL-6) mengalami peningkatan kadar yang signifikan pada kasus DBD, berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan komplikasi, sedangkan pasien dengan DF umumnya menunjukkan kadar IL-6 yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien DBD. Interleukin-10 (IL-10) juga menunjukkan perbedaan yang mencolok; kadar IL-10 seringkali lebih rendah pada pasien DBD, yang menunjukkan respons antiinflamasi yang kurang efektif. Di sisi lain, kadar IL-10 yang lebih tinggi telah dicatat pada pasien DF, mencerminkan respons imun yang lebih seimbang pada awal infeksi. Terakhir, Interleukin-12p70 cenderung lebih tinggi pada pasien DBD yang terinfeksi DENV serotipe 2, sementara pasien DF yang terinfeksi DENV serotipe 1 mungkin menunjukkan peningkatan kadar pada awal setelah onset demam.<sup>7</sup>

Badai sitokin ditandai dengan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang berlebihan dan tidak terkendali ke dalam aliran darah. Fenomena ini mengganggu keseimbangan antara respons pro-inflamasi dan anti-inflamasi dalam sistem kekebalan tubuh, yang mengarah ke keadaan hiper-inflamasi. Hipersitokinemia yang dihasilkan dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang meluas, kegagalan multi-organ, dan berpotensi kematian jika tidak ditangani dengan tepat.<sup>16</sup> Dalam konteks DBD, respon imun terhadap virus dengue dapat memicu badai sitokin. Interaksi virus dengan sel inang merangsang produksi berbagai sitokin, termasuk interleukin (IL-1, IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), dan interferon. Produksi yang berlebihan ini menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, ciri khas DBD, yang dapat menyebabkan kebocoran plasma dan manifestasi perdarahan.<sup>16</sup>

Patogenesis badai sitokin pada demam berdarah dengue (DBD) melibatkan beberapa mekanisme yang saling berhubungan. Pertama, setelah infeksi virus dengue, sel dendritik dan

makrofag diaktifkan, yang mengarah pada pelepasan sitokin proinflamasi. Aktivasi ini dapat diperburuk oleh infeksi sekunder atau koinfeksi yang selanjutnya merangsang respons imun. Kedua, sitokin yang berlebihan berkontribusi terhadap aktivasi dan disfungsi sel endotel, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Hal ini mengakibatkan kebocoran cairan ke jaringan di sekitarnya, berkontribusi terhadap hipotensi dan syok. Selanjutnya, sitokin juga dapat meningkatkan aktivasi dan agregasi trombosit, yang dapat menyebabkan koagulasi intravaskular diseminata (DIC) dan memperumit gambaran klinis DBD. Terakhir, pelepasan sitokin awal dapat menciptakan lingkaran umpan balik yang memperkuat respons imun; misalnya, interleukin-6 (IL-6) tidak hanya bertindak sebagai mediator pro-inflamasi tetapi juga merangsang produksi lebih lanjut dari sitokin lain, sehingga melanggengkan siklus peradangan. Mekanisme-mekanisme ini menunjukkan bagaimana bantai sitokin dapat berkontribusi pada keparahan kondisi DBD dan pentingnya pemahaman mendalam mengenai patogenesisisnya untuk pengelolaan yang lebih baik.<sup>16,17</sup>

Patogenesis DBD melibatkan interaksi kompleks antara berbagai sel imun dan sitokin yang berkontribusi terhadap tingkat keparahan penyakit. Salah satu mekanisme utama adalah aktivasi endotel oleh sitokin seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Akibatnya, terjadi kebocoran plasma ke jaringan sekitarnya, yang merupakan ciri khas DBD.<sup>18</sup> Selain itu, pada infeksi DENV sekunder, terdapat fenomena Enhancement yang Bergantung pada Antibodi (ADE), di mana antibodi yang sudah ada sebelumnya memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel kekebalan tubuh. Proses ini meningkatkan replikasi virus dan produksi sitokin secara berlebihan, sehingga memicu bantai sitokin.<sup>7,19</sup> Kebocoran pembuluh darah yang terjadi bersifat sementara dan menunjukkan bahwa sitokin menginduksi perubahan cepat pada integritas penghalang pembuluh darah. Meskipun sitokin memiliki efek merugikan selama fase akut, mereka juga berperan dalam proses pemulihan tubuh setelah fase kritis berlalu.<sup>18</sup>

Profil sitokin sebagai biomarker prediktif menunjukkan bahwa penilaian kadar sitokin dapat memberikan wawasan penting mengenai tingkat keparahan dan perkembangan penyakit. Dalam konteks demam berdarah dengue (DBD) dan demam berdarah (DF), penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan DBD memiliki kadar TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-17 yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DF, yang sering kali memiliki kadar IL-10 yang tinggi.<sup>7,20</sup> Hal ini mengindikasikan bahwa sitokin tertentu dapat berfungsi sebagai prediktor untuk manifestasi demam berdarah yang parah. Sebagai contoh, kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang tinggi pada saat presentasi dapat

menunjukkan risiko yang lebih besar untuk mengembangkan bentuk penyakit yang lebih serius.<sup>21,20</sup> Selain itu, penelitian juga telah menetapkan nilai cut-off spesifik untuk beberapa sitokin, seperti IL-10 dengan nilai lebih dari 134 pg/ml dan socs3 lebih dari 199,8 kali lipat, yang secara efektif membedakan antara kasus DF dan DBD. Ini menunjukkan potensi penggunaan sitokin sebagai biomarker dalam pengaturan klinis. Dengan demikian, pemantauan kadar sitokin tidak hanya memberikan informasi tentang keparahan penyakit tetapi juga dapat membantu dalam pengambilan keputusan klinis terkait penanganan pasien dengan DBD dan DF.<sup>21,22</sup>

Pendekatan terapi yang menargetkan sitokin pada demam berdarah dengue (DBD) mencakup beberapa strategi inovatif untuk mengatur respons imun dan mengurangi dampak inflamasi yang terjadi selama penyakit. Salah satu pendekatan adalah modulasi sitokin menggunakan doksiklin, antibiotik yang dikenal memiliki efek imunomodulator. Studi klinis menunjukkan bahwa pasien DBD yang diobati dengan doksiklin mengalami penurunan signifikan kadar serum sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$ , yang dapat membantu mengurangi respon inflamasi terkait penyakit ini.<sup>23</sup> Selain itu, terapi anti-sitokin juga menjadi pilihan potensial, termasuk penghambat TNF- $\alpha$  yang secara teoritis dapat mengurangi permeabilitas pembuluh darah dan mencegah syok pada kasus DBD parah. Namun, penggunaan klinisnya memerlukan pertimbangan hati-hati terhadap potensi efek samping. Strategi lain adalah penggunaan antibodi monoklonal terhadap IL-6, yang dapat memblokir jalur sinyal IL-6 sehingga berpotensi meredakan peradangan dan meningkatkan hasil klinis pada kasus DBD berat. Pendekatan terapi juga mencakup neutralisasi protein virus dengue, terutama protein nonstruktural NS1 yang berperan dalam patogenesis DBD dengan mendorong pelepasan sitokin dan disfungsi endotel. Strategi terapi yang menetralisir NS1, seperti penggunaan antibodi anti-NS1, dapat membantu mengurangi kaskade inflamasi yang dipicu oleh virus. Antibodi ini berfungsi mencegah interaksi NS1 dengan sel endotel, sehingga membatasi kebocoran pembuluh darah. Pendekatan-pendekatan ini menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan pengelolaan DBD melalui modulasi sistem imun dan pengurangan efek inflamasi.<sup>24</sup>

## SIMPULAN

Demam berdarah dengue (DBD) ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi, yang memainkan peran penting dalam patogenesisisnya. Sitokin utama seperti Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), dan Interleukin-6 (IL-6) secara signifikan lebih tinggi pada pasien DBD dibandingkan dengan pasien demam berdarah (DF). Peningkatan TNF- $\alpha$  dan IL-6 berkontribusi pada peningkatan permeabilitas

pembuluh darah dan risiko syok. Keseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi seperti Interleukin-10 sangat penting untuk tingkat keparahan penyakit. Memahami profil sitokin ini dapat membantu dalam memprediksi hasil dan mengembangkan terapi yang ditargetkan untuk infeksi dengue.

## DAFTAR PUSTAKA

- Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1997;8(1):3-9.
- Harapan H, Michie A, Mudatsir M, Sasmono RT, Imrie A. Epidemiology of dengue hemorrhagic fever in Indonesia: Analysis of five decades data from the National Disease Surveillance. *BMC Res Notes.* 2019;12(1).
- Gubler DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: History and current status. *Novartis Found Symp.* 2006;277:3-16.
- Bettany-Saltikov J. How to Do a Systematic Literature Review in Nursing: A Step-by-Step Guide. Maidenhead: McGraw-Hill/Open University Press; 2018.
- Imad HA, Phumratanaaparin W, Phonrat B, et al. Cytokine expression in dengue fever and dengue hemorrhagic fever patients with bleeding and severe hepatitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(5):943-950.
- Oliveira RA dos S, Cordeiro MT, Moura PMMF de, et al. Serum cytokine/chemokine profiles in patients with dengue fever (DF) and dengue hemorrhagic fever (FHD) by using protein array. *J Clin Virol.* 2017;89:39-45.
- Masyeni S, Wardhana IMW, Nainu F. Cytokine profiles in dengue fever and dengue hemorrhagic fever: A study from Indonesia. *Narra J.* 2024;4(1):8-13.
- Butthep P, Chunhakan S, Yoksan S, Tangnarakratchakit K, Chuansumrit A. Alteration of cytokines and chemokines during febrile episodes associated with endothelial cell damage and plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):232-238.
- Priyadarshini D, Gadia RR, Tripathy A, et al. Clinical findings and pro-inflammatory cytokines in dengue patients in Western India: A facility-based study. *PLoS One.* 2010;5(1).
- Chunhakan S, Butthep P, Yoksan S, Tangnarakratchakit K, Chuansumrit A. Vascular leakage in dengue hemorrhagic fever is associated with dengue infected monocytes, monocyte activation/exhaustion, and cytokines production. *Int J Vasc Med.* 2015;2015.
- Alagarasu K, Bachal R V., Tillu H, et al. Association of combinations of interleukin-10 and pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms with dengue hemorrhagic fever. *Cytokine.* 2015;74(1):130-136.
- Saksida A, Wraber B, Avšič-Županc T. Serum levels of inflammatory and regulatory cytokines in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *BMC Infect Dis.* 2011;11.
- De Melo Iani FC, Caldas S, Duarte MM, et al. Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory Cytokine IL-10 with the Inflammatory Cytokines IL-6 and IL-8. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;95(1):193-200.
- Tuyen TT, Viet NT, Hang NT, et al. Proinflammatory Cytokines Are Modulated in Vietnamese Patients with Dengue Fever. *Viral Immunol.* 2020;33(7):514-520.
- J. M. Cytokines, Chemokines, and Their Receptors. *Immunol Infect Immun.* 2015:681-688.
- Jarczak D, Nierhaus A. Cytokine Storm—Definition, Causes, and Implications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19).
- Maity S, Santra A, Hebbani AV, et al. Targeting cytokine storm as the potential anti-viral therapy: Implications in regulating SARS-CoV-2 pathogenicity. *Gene.* 2023;881.
- Srikiatkachorn A. Immune Mediated Cytokine Storm and Its Role in Severe Dengue. 201
- Nanda JD, Ho TS, Satria RD, Jhan MK, Wang YT, Lin CF. IL-18: The Forgotten Cytokine in Dengue Immunopathogenesis. *J Immunol Res.* 2021;2021.
- Sehrawat P, Biswas A, Kumar P, et al. Role of cytokines as molecular marker of dengue severity. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1).
- Flores-Mendoza LK, Estrada-Jiménez T, Sedeño-Monge V, et al. IL-10 and socs3 Are Predictive Biomarkers of Dengue Hemorrhagic Fever. *Mediators Inflamm.* 2017;2017.
- JD N, CJ J, RD S, et al. Serum IL-18 Is a Potential Biomarker for Predicting Severe Dengue Disease Progression. *J Immunol Res.* 2021;2021:7652569.
- Fredeking TM, Castro JEZ, Vado-Solis I, Perez-Osorio C. Modulation of cytokine and cytokine receptor/antagonist by treatment with doxycycline and tetracycline in patients with dengue fever. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011.
- Yong YK, Wong WF, Vignesh R, et al. Dengue Infection - Recent Advances in Disease Pathogenesis in the Era of COVID-19. *Front Immunol.* 2022;13.