

**KORELASI KADAR *TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA 1* (TGF- β 1)
DENGAN IMUNOGLOBULIN E PLASMA PADA DEMAM BERDARAH DENGUE**

Abdul Hakam, T.E Setiati, * Noorwijayahadi **

*Bagian IKA FK UNDIP RSUP Dr. Kariadi Semarang

** Bagian Farmakologi FK UNDIP RSUP Dr. Kariadi Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang. Patofisiologi Demam Berdarah Dengue (DBD) adalah terjadinya peningkatan permeabilitas kapiler dan hemostasis. Respons imun selama infeksi virus dengue melibatkan berbagai sitokin. *Transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) adalah salah satu sitokin yang diduga berperan pada patogenesis DBD. Pada kasus DBD terjadi juga peningkatan kadar Immunoglobulin E plasma.

Tujuan. Menilai korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan kadar Immunoglobulin E plasma hari perawatan ke-0 dan ke-2 dan mendiskripsikan kadar TGF- β 1 dan kadar Immunoglobulin E plasma pada DBD

Metode. Penelitian observasional prospektif. Sampel penelitian penderita umur 3-14 tahun dengan DBD kriteria WHO 1999 yang dirawat di bangsal penyakit anak atau di PICU RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Juli 2005 – Juli 2006. Pemeriksaan kadar TGF- β 1 plasma dan Ig E plasma dilakukan hari pengamatan ke-0 dan ke-2. Data dianalisa dengan uji korelasi.

Hasil. Subjek penelitian sebanyak 62 sampel dari 84 penderita DBD yang memenuhi kriteria penelitian dan dapat dianalisis. Sebagian besar berjenis perempuan dengan rerata $7,35 \pm 2,47$. Mayoritas infeksi sekunder. Rerata kadar TGF- β 1 hari ke-0 (45062,92) dan hari ke-2 (49364,72). $p=0.501$. Rerata kadar IgE hari ke-0 (686,18) dan hari ke-2 (452,087). $p=0.563$. Uji korelasi antara TGF- β 1 plasma dengan Ig E plasma hari ke 0 adalah ($r=0,12;p=0,30$) dan hari ke 2 ($r=0,04;p=0,769$).

Kesimpulan. Terjadi peningkatan kadar TGF- β 1 dan kadar Ig E plasma yang bermakna. Tidak ada korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan kadar Ig E plasma pada pengamatan hari ke-0 dan hari ke-2 pada penderita demam berdarah dengue.

Kata Kunci. DBD, TGF- β 1, Ig E.

Email: abdhakamtmm@gmail.com

PENDAHULUAN

Infeksi virus dengue merupakan salah satu penyakit virus yang masih merupakan masalah kesehatan masyarakat Indonesia. Penderita demam dengue (DD) di seluruh dunia diasumsikan setiap tahun berjumlah 50-100 juta penderita, sementara penderita demam berdarah dengue (DBD) berjumlah 250-500.000.^{1,2,3} DBD merupakan penyakit endemik di lebih dari 100 negara di dunia. Sekitar 2,5-3 milyar orang (\pm 2/5 penduduk dunia) secara konstan memiliki risiko untuk terkena infeksi virus dengue, angka kejadian dengue syok sindrom (DSS) 11,2-42,8% dari jumlah demam berdarah dengue (DBD) di berbagai rumah sakit di Indonesia.^{2,3,4} Perawatan penderita dengue syok sindrom (SSD) di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RSUP Dr. Kariadi yang berlanjut dengan kematian pada tahun 1996 adalah 12% dan pada tahun 2004 adalah 10,8 %, namun demikian angka ini menunjukkan bahwa masih tingginya kematian perawatan di PICU.⁵

Respons imun yang terjadi selama infeksi virus dengue melibatkan berbagai sitokin, *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- β 1) adalah salah satu sitokin yang diduga mempunyai peran pada patogenesis DBD.^{6,7,18} Penelitian pada 79 anak oleh Agarwal tahun 1999 pada penderita DBD dengan berbagai manifestasi klinis infeksi virus dengue didapatkan TGF- β 1 dan mRNA TGF- β 1 plasma terdeteksi pada hampir semua penderita infeksi virus dengue (96%) dan tidak ditemukan pada kelompok kontrol sehat. Kadar terendah TGF - β 1 dijumpai pada penderita DD dan kadar tertinggi TGF- β 1 pada DBD derajat IV.⁶ Kadar TGF- β 1 plasma mulai terdeteksi pada awal perjalanan penyakit (sejak hari 1-4 panas) dan secara bertahap meningkat dan mencapai kadar puncak pada hari ke 5-8.⁶ Penelitian di Polinesia pada 52 anak yang terinfeksi virus dengue mengatakan pada fase awal perawatan (hari ke 1-3 demam) ditemukan kadar TGF- β 1 lebih tinggi pada DBD dibanding DD.⁷

Respons imun spesifik pada penderita infeksi virus termasuk infeksi virus dengue pada respons imun humoral, pemeran utama dalam sistem imun spesifik humoral adalah sel B, sel B yang dirangsang oleh benda asing akan berproliferasi, berdiferensiasi dan berkembang menjadi plasma yang memproduksi antibodi dan disebut reaksi antigen antibodi, antibodi yang diproduksi adalah imunoglobulin, salah satunya adalah Ig E.^{10,11}

Penelitian kadar imunoglobulin E (IgE) total pada penderita DBD meningkat pada fase akut khususnya pada fase *effervescence* dimana pada penderita dalam keadaan dengan manifestasi klinis yang berat.⁸ Penelitian oleh Migues-Burbano dkk tahun 1999 menunjukkan

bahwa kadar Ig E total pada pasien-pasien dengan riwayat infeksi virus dengue meningkat dibandingkan dengan mereka yang tidak mempunyai riwayat infeksi virus dengue. Pada infeksi virus dengue terjadi peningkatan yang signifikan kadar Ig E total yang terbukti juga pada demam dengue meningkat sesuai dengan tingkat derajat infeksi virus demam berdarah dengue.⁹

Penelitian diluar infeksi virus dengue menemukan produksi kadar Ig E dipengaruhi beberapa hal salah satunya adalah dikendalikan oleh sitokin regulator, sitokin regulator yang diduga berpengaruh pada infeksi virus dengue adalah TGF- β 1.¹² Penelitian di luar dengue menunjukkan produksi IgE ditekan oleh TGF- β meskipun tidak langsung terhadap Ig E tetapi melalui tekanan produksi terhadap IL-4 oleh TGF- β . Pada penelitian yang lain kadar IgE dapat digunakan sebagai pertanda prognostik tambahan dalam perkembangan dari komplikasi yang berat dalam infeksi virus dengue.^{12,13}

METODE

Desain penelitian ini adalah penelitian observasional analitik yang bersifat longitudinal prospektif. Penelitian dilakukan di PICU, HND dan Ruang Perawatan IRNA C (Infeksi) RSUP. Dr. Kariadi, Semarang, Jawa Tengah. Pengumpulan data sudah dilakukan pada bulan Juli 2005 – Juli 2006. Populasi target adalah anak dengan demam berdarah dengue (DBD).

Data penderita seperti nama, umur, jenis kelamin, riwayat penyakit serta pemeriksaan fisik serta pemeriksaan laboratorium dilakukan saat pasien masuk. Pengukuran kadar TGF- β 1 plasma dan Ig E dilakukan di laboratorium CEBIOR FK UNDIP, dengan metode ELISA kadar TGF- β 1 dan Ig E, dibaca dengan alat *micro plate reader* kemudian didapatkan hasil *optical density* (OD). Hasil pemeriksaan digunakan untuk menentukan derajat klinis dengue.

Sampel darah vena diambil pada hari ke 0 dan 2 (saat masuk atau tegak diagnosa) untuk mengukur kadar TGF β 1 dan IgE plasma.

Berdasarkan perhitungan maka jumlah sampel minimal yang diperlukan adalah 38 orang.

Variabel bebas adalah kadar TGF β 1 plasma. Variabel tergantung adalah kadar Ig E plasma.

Pada data yang terkumpul telah dilakukan pemeriksaan kelengkapan dan keakuratan data. Pada analisis univariat data yang berskala kategorial seperti jenis kelamin penderita, derajat klinis dengue dan sebagainya dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. Data yang berskala rasio seperti umur penderita, kadar TGF- β 1, kadar IgE plasma dan sebagainya

dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku (SB). Normalitas data TGF- β 1 dan IgE diuji dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Hasil analisis merupakan data yang berdistribusi tidak normal.

Pada analisis bivariat oleh karena data berdistribusi tidak normal maka analisis menggunakan uji korelasi Spearman. Korelasi dikatakan bermakna apabila $p < 0,05$.

HASIL

Penelitian ini menggunakan data penderita DBD yang menjadi bagian penelitian Kohort demam berdarah dengue Indonesia Belanda di RSUP dr. Kariadi yang dilaksanakan bulan Juli 2005 sampai dengan Juni 2006. Selama bulan Juli 2005 sampai dengan Juni 2006 didapat sebanyak 84 pasien suspek DBD, dimana 17 pasien kemudian dieksklusi karena mengalami sepsis dan adanya riwayat atopi, 5 pasien tidak terbukti menderita DBD melainkan hanya demam dengue. Hanya 62 sampel dengan hasil pemeriksaan laboratorium TGF β 1 lengkap yang dapat dianalisis. Jumlah tersebut sudah melebihi jumlah sampel minimal yang diperlukan yaitu 38 sampel.

Tabel .1. Karakteristik subyek penelitian (n=62)

Karakteristik	Rerata \pm SB	n (%)
Umur	7,35 \pm 2,47	-
Jenis kelamin	-	-
- Laki-laki	-	16 (25,8%)
- Perempuan	-	46 (74,2%)
Berat badan (kg)	23,92 \pm 15,62	-
Tinggi badan (cm)	118,68 \pm 15,44	-

Semua subyek penelitian adalah suku bangsa Jawa, rata-rata berusia 7,35 tahun (3,0–13,5 tahun), sebagian besar subyek penelitian adalah perempuan (74,2%) dibandingkan laki-laki (25,8%). Seluruh subyek penelitian tergolong status gizi baik, tidak ada penderita DBD dengan gizi buruk.

Tabel.2. Jenis infeksi virus dengue

Jenis infeksi	N	(%)
Infeksi primer	4	(6,5%)
Infeksi sekunder	58	(93,5%)

Tabel 2 menunjukkan perbandingan penderita infeksi DBD berdasarkan pemeriksaan serologi IgG dan IgM sebagian besar kasus termasuk infeksi sekunder (93,5%).

Sebagian besar (76,6%) sudah pernah mendapat obat turun panas (parasetamol) sebelum masuk dirawat, bahkan 17,4% sudah pernah mendapatkan terapi antibiotik sebelumnya seperti dicantumkan pada tabel 3 di bawah ini.

Tabel.3. Obat-obat yang sudah diminum saat masuk dirawat

Nama Obat	N (%)
Antibiotik	10 (17,4)
Steroid	2 (3,4)
Parasetamol	45 (76,8)
Antasida	4 (6,8)
H2 Blocker, n (%)	1 (1,7)

Kadar TGF- β 1 Plasma

Hasil pengukuran produksi TGF- β 1 yang diambil pada hari pengamatan ke-0 dijumpai rerata 45062,9 (simpang baku = 9451,27) pg/ml. Sedangkan produksi TGF- β 1 yang diambil pada pengamatan hari ke-2 rerata adalah 49364,7 (simpang baku = 39054,20) pg/ml. (p=0,5).

Kadar IgE Plasma

Hasil pengukuran IgE yang diambil pada hari pengamatan ke-0, rerata adalah 686,1 (simpang baku = 1962,66) pg/ml. Pengukuran IgE pada pengamatan hari ke-2, rerata adalah 452,1 (simpang baku = 454,92) pg/ml. (p=0,5).

Korelasi antara Kadar TGF- β 1 Plasma dengan Kadar IgE Plasma

Korelasi kadar TGF β 1 dengan IgE plasma pada hari ke-0 dan hari ke-2 ditampilkan pada tabel di bawah ini.

Tabel.4. Korelasi antara kadar TGF- β 1 dan IgE pada pengamatan hari ke-0 dan pengamatan hari ke-2

	r	p
Hari ke-0	0,12	0,3
Hari ke-2	0,04	0,8

Hasil uji korelasi antara kadar TGF- β 1 dengan Plasma EDTA IgE pada hari perawatan ke-0 menunjukkan tidak ada korelasi antara kadar TGF β 1 plasma dengan kadar IgE plasma (koefisiensi korelasi = 0,12; p = 0,3).

Hasil uji korelasi kadar TGF- β 1 dengan Plasma EDTA IgE pada hari perawatan ke-2 menunjukkan tidak ada korelasi antara kadar TGF β 1 dengan kadar IgE plasma (koefisiensi korelasi = 0,04; p = 0,8).

PEMBAHASAN

Respons imun yang terjadi selama infeksi virus dengue melibatkan berbagai sitokin *transforming growth factor beta 1* (TGF- β 1) adalah salah satu sitokin yang diduga mempunyai peran pada patogenesis DBD.^{6,10}

Penelitian yang pernah dilakukan oleh Chaturverdi pada tahun 1999 tentang peran TGF- β 1 pada patogenesis DBD, didapatkan bahwa kadar TGF- β 1 yang meningkat sesuai durasi sakit dan tingkat keparahan penderita infeksi dengue serta diduga adanya peran TGF- β 1 terhadap mekanisme kebocoran vaskular pada DBD.¹⁰

Penelitian di Polinesia oleh Laur pada tahun 1998 terhadap 52 anak yang positif terinfeksi dengue, pada fase awal perawatan (hari ke 1-3 demam) didapatkan kadar TGF- β 1 pada plasma secara bermakna lebih tinggi pada kelompok DBD daripada kelompok demam dengue (DD).⁷

Penelitian oleh Agrawal tahun 1999 pada 79 anak dengan berbagai derajat manifestasi klinis infeksi dengue, didapatkan bahwa TGF- β 1 plasma dan mRNA TGF- β 1 terdeteksi pada hampir semua penderita infeksi dengue (96%) dan kadar TGF- β 1 plasma ditemukan paling tinggi pada DBD derajat IV. Kadar TGF- β 1 plasma mulai terdeteksi pada awal perjalanan penyakit, secara bertahap meningkat dan mencapai kadar puncak setelah hari ke-9.⁶

Infeksi primer dan sekunder ditentukan dengan pemeriksaan serologi dengan menghitung rasio IgM / IgG, infeksi primer bila rasio IgM terhadap IgG $> 1,0$ dan infeksi sekunder bila rasio IgM terhadap IgG $< 1,0$. Pada pasien infeksi virus dengue ditandai dengan timbulnya antibodi IgM terhadap dengue 3-5 hari setelah timbul demam, meningkat dalam satu sampai tiga minggu serta dapat bertahan dua sampai 3 bulan.^{13,20} Antibodi IgG terhadap virus dengue diproduksi sekitar dua minggu sesudah infeksi dan meningkat lalu menurun secara lambat dalam waktu yang lama dan biasanya bertahan seumur hidup. Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar kasus termasuk infeksi sekunder (93,5%) dibanding infeksi primer yang hanya 6,5%. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Koraka yang didapatkan sebagian besar infeksi sekunder.¹³ Secara teori *infection enhancing antibody*, Ig G mempunyai kemampuan untuk mengaktivasi jalur klasik, sel yang terinfeksi akan mengadakan interaksi dengan sistem humoral dan mengaktifkan komplemen yang kemudian memacu inflamasi sehingga terjadi peningkatan permeabilitas vaskular seperti yang terjadi pada patogenesis DBD.¹⁸

Kadar TGF- β 1

Kadar TGF- β 1 pada penelitian mengalami peningkatan pada pengamatan baik hari ke-0 dan hari ke-2. Penelitian Agarwal dkk kadar TGF- β 1 plasma mulai terdeteksi pada awal perjalanan penyakit (sejak hari 1-4 panas) dan kadarnya secara bertahap meningkat dan mencapai kadar puncak pada hari ke 5-8.⁶ Penelitian kami hanya membatasi pengukuran kadar TGF- β 1 pada 2 hari pengamatan saja (hari ke-0 dan ke-2), sehingga belum dapat menggambarkan secara keseluruhan kinetika TGF- β 1 selama perjalanan penyakit DBD.

Laur dkk menemukan kadar TGF- β 1 yang lebih tinggi pada kelompok anak dengan DBD dibanding DD.⁷ Penelitian ini hanya mendiskripsikan sampel yang didiagnosis DBD saja, sehingga tidak diketahui apakah ada perbedaannya dengan anak yang hanya menderita DD. Keputusan untuk mengeksklusi DD adalah karena kami ingin memfokuskan mengenai kemungkinan pengaruh TGF- β 1 terhadap DBD saja, karena terjadinya kebocoran vaskular. Sementara pada DD tidak terjadi kebocoran vaskular, hal pokok yang membedakannya dengan DBD, kami tidak membedakan DBD dan DSS karena pada prinsipnya sama patofisiologinya hanya derajat klinis yang diperlihatkan berbeda.¹⁰

Kadar IgE

Penelitian di Kolumbia oleh Mabalirajan pada tahun 2005 tentang kadar Ig E total menunjukkan bahwa pada penderita infeksi dengue primer maupun sekunder ditemukan peningkatan secara bermakna kadar IgE total serum penderita dibanding yang belum pernah terpapar virus dengue.⁹

Penelitian ini menunjukkan peningkatan yang nyata kadar IgE plasma pada pengamatan hari ke-0, adalah 686,18 pg/ml dan pada pengamatan hari ke-2, adalah 452,08 pg/ml.

Korelasi TGF- β 1 dengan Ig E

Pengamatan hari ke-0 maupun hari ke-2, tidak didapatkan korelasi antara TGF- β 1 dengan Ig E ($p= 0,323$, $p <0,05$), meskipun sebenarnya diperlihatkan adanya penurunan Ig E pada hari ke-2 dibanding pengamatan hari ke-0, dimana dapat dianggap mengindikasikan kemungkinan adanya efek penekanan TGF- β 1 pada produksi Ig E pada kasus DBD. Berdasarkan teori yang mengatakan hambatan produksi IgE oleh TGF- β terjadi secara tidak langsung melalui tekanan produksi IL-4 oleh TGF- β . IL-4 merupakan sitokin yang dihasilkan oleh Th₂, yang bekerja pada *class switching* dari IgM menjadi IgE.^{30,32}

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak dapat mengendalikan faktor yang mengaktifkan TGF- β 1 karena begitu banyak sitokin yang mempengaruhinya,¹⁰ sedangkan untuk melihat kinetik dari TGF- β 1 serta korelasinya, tidak dilakukan pemeriksaan pada hari ke-7 (hari ke-9 sakit), dimana pada hari ke 8-9 sakit merupakan puncak peningkatan kadar TGF- β 1.⁶ Disamping itu faktor yang mempengaruhi Ig E baik adanya pemeriksaan kadar Ig E sebelumnya ataupun sitokin yang mempengaruhi produksi Ig E selama proses terjadi perjalanan penyakit DBD tersebut, yaitu kadar IL-4, IL-13, TNF α dan sitokin-sitokin lain yang merupakan faktor yang secara langsung maupun tidak langsung mempengaruhi produksi Ig E .

SIMPULAN

Didapatkan peningkatan TGF- β 1 dan Ig E baik pada pada pengamatan hari ke-0 dan hari ke-2

Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar TGF- β 1 plasma dengan kadar Ig E plasma pada pengamatan hari ke-0 dan hari ke-2.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang sitokin – sitokin yang lain yang berhubungan dengan patogenesis penyakit infeksi virus dengue dengan IgE yaitu IL-4, IL-13, TNF- α .

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Dengue Fever Risk Assesment: Indonesia, February 2005. In: Responding to communicable diseases following the tsunami in South East Asia. Jakarta. WHO 2005.
2. Guzman MG, Kouri G. Dengue: An up date. *The Lancet Infectious Disease* 2002; 2:33-42.
3. Perez JGR, Clark GG, Gubler DJ, Sanders EJ, Vondam AV. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Lancet* 1998;325: 971-7
4. Setiati TE. Faktor hemostasis dan faktor kebocoran vaskular sebagai faktor diskriminan untuk memprediksi syok pada DBD. Disertasi, UNDIP 2004
5. Data PICU. (Unpublished). Semarang. RSUP Dr Karyadi 2007
6. Agarwal R, Elbishbishi EA, Chaturvedi UC, Nagar R, Mustafa AS. Profile of transforming growth factor-beta 1 in patients with dengue haemorrhagic fever. *Int J Exp Pathol* 1999; 80:143-9.
7. Laur F, Murgue B, Deparis X, Roche C, Cassar O, Chungue E. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha and transforming growth factor beta-1 in children with dengue-2 virus infection in French Polynesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92:654-6.
8. Mabalirajan U, Kadiravan F, Sharma SK, Banga A, Ghosh B. Th(2) immune response in patients with dengue during defervescence: preliminary evidence. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:783-5.
9. Miguez-Burbano Mi, Jaramillo CA, Palmer CJ, Shor-Posner G, Velasquez LS, Lai H, Baum MK. Total immunoglobulin E levels and dengue infection on San Andres Island, Colombia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6(4):624-6.
10. Chaturvedi UC, Elbishbishi EA, Agarwal R. et all. Sequential production of cytokines by dengue virus infected human peripheral blood leukocyte cultures. *J Med Virol.* 1999;59(3):335-40.
11. Roitt IM. *Essential immunology*; edisi ke-10. Oxford: Blackwell Scientific, 2005; 233-67
12. Okamoto A, Kawamura T, Kanbe K, Kanamaru Y, Ogawa H, Okumura K, Nakao A. Suppression of serum IgE response and systemic anaphylaxis in a food allergy model by orally administered high-dose TGF- β ,*Int Immunol.*2005;17(6):705-12.
13. Koraka P, Murgue B, Deparis X, Setiati TE, Suharti C, van Gorp EC, Hack CE, Osterhaus AD. Groen J. Elevated levels of total and dengue virus-specific immunoglobulin E in patients with varying disease severity. *J Med Virol.* 2003;70(1):91-8.
14. WHO Regional Office for South East Asia. *Prevention and Control of Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever, Comprehensive Guidelines.* Singapore. WHO Regional Publication 1999, SEARO No.29
15. Sutaryo. Perkembangan patogenesis demam berdarah dengue. Dalam: *Demam Berdarah Dengue, Naskah lengkap.* Jakarta.BP FKUI 2004;32-43.
16. Hadinegoro SRH. Imunopatogenesis demam berdarah dengue. Dalam: *Akib AAP, Tumbelaka AR, Matondang CS. Naskah lengkap PKB IKA XLIV FK UI.Pendekatan Immunologis berbagai Penyakit Alergi dan Infeksi.* Jakarta. BP FK UI, 2001:41-59
17. Halstead SB. Pathophysiology and Pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. In: *Thongcharoen P. Monograph on dengue/dengue hemorrhagic fever.* New Delhi; WHO, 1993:80-103
18. Kurane I, Antibody dependent enhancement of infection. *Dengue virus immunology and immunopathology.* Diunduh 19 Januari 2009 dari <http://www.science.mcmaster.ca/Biology/Virology/23/scott.html>
19. *Dengue hemorrhagic fever : diagnosis, treatment and control.* Geneva; WHO,1997 :hal 17-27

20. Soegijanto S. Aspek Imunologi DBD. Dalam: Naskah Lengkap PKB IKA Penatalaksanaan Gawat Darurat di Bidang Infeksi. Banjarmasin. SMF/Bagian IKA FK Unlam- RSUD Ulin, 2002
21. Novriani H. Tinjauan Kepustakaan Respons Imun dan Derajat Kesakitan DBD dan SSD. Jakarta. Cermin Dunia Kedokteran No 134, 2002:46-8
22. Account of TGF β (transforming growth beta). Diunduh (22 Januari 2009) dari www.grt.kyushu-u.ac.jp/spad/account/ligand/tgf-beta.html.
23. Letterio JJ and Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF- β 1. *Ann Rev of Immunology* 1998, Vol. 16:137-161
24. Promega Corporation. TGF- β 1 Emax ImmunoAssay system. Technical Bulletin Promega Corporation.2001; 196:4.
25. Juffrie M, VD Meer GM, Havk CE, Hasnoot K, Sutaryo, Veerman AJP dan Thijs LG. Inflammatory mediators in dengue virus infection in children interleukin-6 and its relation to C-reactive protein and secretory phospholipid A2. *Am. J. Trop Med.Hyg.* 2001;65(1):70-75
26. Koraka P, Murge B, Deparis X, van Gorp ECM, Setiati TE et all. Elevation of soluble VCAM-1 plasma levels in children with acute dengue virus infection of varying severity. *J of Med Virol* 2004;72:445-50
27. Berdadete Murge, Olivier Cassar and Xavier Deparis. Plasma concentrations of sVCAM-1 and severity of dengue infections. *J of Med Virol* 2001;65:97-104.
28. Kang YH, Brummel SE, Lee CH. Differential effects of transforming growth factor beta-1 on lipopolysaccharide induction of endothelial adhesion molecules. *Shock* 1999;6:118-25.
29. Solovyan VT, Keski-Oja J. Apoptosis of human endothelial cells is accompanied by proteolytic processing of latent TGF beta binding protein and activation of TGF beta. *Cell Death Differ.* 2005;12(7):815-26.
30. Wu CY, Brinkmann V, Cox D, Heusser C, Delespesse G. Modulation of human IgE synthesis by transforming growth factor-beta. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;62(3):277,84.
31. Sato MN, Fusaro AF, Victor JR, Oliveirai CR, Futata ET, Maciel M, Carvalho AF, Duarte AJ. Oral tolerance induction in dermatophagoides pteronyssinus-sensitized mice induces inhibition of IgE response and upregulation of TGF-beta secretion. *J Interferon Cytokine Res.* 2001;21(10):827-33.
32. Ashwood P, Harvey R, Verjee T, Wolstencroft R, Thompson RP, Powell JJ. Competition between IL-1, IL-1ra and TGF-beta 1 modulates the response of the ELA4.NOB-1/CTLL bioassay: implications for clinical investigations. *Inflamm Res.*2004;53(2):60-5.
33. Ashwood P, Harvey R, Verjee T, Wolstencroft R, Thompson AP, Powell JJ. Functional interactions between mucosal IL-1, IL-1ra and TGF β 1 in ulcerative colitis. *Inflamm Res.* 2004;53(2):53-9.
34. Gubler DJ. Dengue and hemmorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev* 1998;11: 480-96.
35. Gagnon SJ, Mori M, Kurane I, Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, Suntayakorn S, Ennis FA, Rothman AL. Cytokine gene expression and protein production in peripheral blood mononuclear cells of children with acute dengue virus infections. *J Med Virol.* 2002;67(1):41-6.
36. Halstead SB. Dengue. In: *Tropical and Geogrphical Medicine.* Warren KS, Mahmoud AAF. 2nd Edition. New York: McGraw-Hill, 1990; p. 675-85.
37. Koraka P, Suharti TE, Mairuhu AT, Van Gorp E, Hack CE, Juffri M, Sutarjo J, Van Der Meer GM, Groen J, Osterhaus AD. Kinetics of dengue virus-specific immunoglobulin classes correlated with clinical outcome of infection. *J Clin Microbiol.* 2001;39:4332-8

38. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, Lin YS, Chen SH, Lin CC. Immunopathogenesis of Dengue Virus Infection. *J. Biomed Science* 2001; 8: 371 - 88.
39. Malavige GN, Fernando S, Fernando DJ, dan Seneviratne SL. Dengue Viral Infection. *Postgrad. Med. J.* 2004;80:588-601
40. Perrier S, Kherratia B, Deschaumes C, Ughetto S, Kemeny JL, Baudet-Pommel M, Sauvezie B. IL-1 ra and IL-1 production in human oral mucosal epithelial cells in culture: differential modulation by TGF-beta 1 and IL-4. *Clin Immunol.* 2002;127(1):53-9.
41. Sato MN, Fusaro AF, Victor JR, Oliveirai CR, Futata ET, Maciel M, Carvalho AF, Duarte AJ. Oral tolerance induction in dermatophagoides pteronyssinus-sensitized mice induces inhibition of IgE response and upregulation of TGF-beta secretion. *J Interferon Cytokine Res.* 2001;21(10):827-33.
42. Setiati TE. Soemantri AG, Anggoro DBS, Bukit P. Severe Dengue Haemorrhagic Fever in Dr. Kariadi - Semarang, Central Java. Diajukan di KONIKA X, Bukit tinggi 1996.
43. Sugai M, Gonda H, Kusunoki T, Katakai T, Yokota Y, Shimizu A. Essential role of Id2 in negative regulation of IgE class switching. *Nat Immunol.* 2003;4(1):25-30.
44. Suharti C, van Gorp EC, Dolmans WM, Setiati TE, Hack CE, Djokomoeljanto R, van der Meer JW. Cytokine patterns during dengue shock syndrome. *Eur Cytokine Netw.* 2003;14(3):172-7.
45. Suroso T, Umar. AI. Epidemiologi dan Penanggulangan Penyakit Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia saat ini. Dalam: Sri Rezeki H, Hendra Irawan S, Penyunting. Demam Berdarah Dengue, Jakarta: Balai Penerbit FKUI 1998: 14 - 31.
46. van Ginkel FW, Wahl SM, Kearney JF, Kweon MN, Fujihashi K, Burrows PD, Kiyono H, McGhee JR. Partial IgA-deficiency with increased Th2-type cytokines in TGF-beta 1 knockout mice. *J Immunol.* 1999;163(4):1951-7.