

POTENSI EFEK ANTIINFLAMASI AIR KELAPA MUDA DALAM MENURUNKAN KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR-A*, *INTERLEUKIN*, DAN *PROSTAGLANDIN E2* PADA PASIEN DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD)

Rafik Prabowo

Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

ABSTRAK

Indonesia merupakan negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. Menurut data Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, tercatat sampai tahun 2009 masyarakat Indonesia yang terkena kasus DBD mencapai 158.192 kasus. Air kelapa muda memiliki potensi yang besar sebagai agen antiinflamasi pada Pasien DBD yang berperan melalui inhibisi *Nuclear Factor Kappa B* dalam Menurunkan Kadar *Tumor Necrosis Factor- α* , *Interleukin* dan *Prostaglandin E2*. Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai efek antiinflamasi air kelapa muda, terutama pada inflamasi penyakit DBD sehingga nantinya air kelapa muda dapat dikembangkan sebagai tatalaksana baru bagi pasien DBD.

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu negara dengan jumlah penduduk terbanyak ke 4 di dunia yang memiliki iklim tropis, yakni negara yang dilewati oleh garis khatulistiwa. Berdasarkan posisi garis lintang dan garis bujur, Indonesia berada diantara 6o LU – 11o LS dan 95o BT – 141o BT.(1) Iklim di Indonesia merupakan iklim tropis dengan ciri-ciri hanya terdiri dari dua musim yakni musim hujan dan kemarau. Selain ciri khas dalam hal musim, ternyata negara dengan iklim tropis memiliki ciri khas tersendiri dalam masalah kesehatan, terutama tentang penyakit-penyakit yang menyerang masyarakat di iklim tropis tersebut. Salah satu diantaranya adalah penyakit demam berdarah dengue (DBD).(2) Terhitung sejak tahun 1968 hingga tahun 2009, *World Health Organization (WHO)* mencatat bahwa Indonesia merupakan negara dengan kasus DBD tertinggi di Asia Tenggara. Menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, tercatat sampai tahun 2009 masyarakat Indonesia yang terkena kasus DBD mencapai 158.192 kasus.(1)

Penyakit demam berdarah dengue atau yang biasa disebut dengan DBD adalah penyakit infeksi menular yang dibawa oleh vektor nyamuk *aedes aegypti* yang berkembang biak di waduk/kolam air yang tergenang.(3) Penyakit ini juga dapat ditularkan melalui transfusi darah dan transpalansi selama kehamilan. Demam berdarah dengue merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus dengue yang termasuk dalam keluarga *Flaviviridae*. Virus ini memiliki 4 serotipe yaitu Denv-1, Denv-2, Denv-3, Denv-4.(3) Pada fase awal penyakit DBD, terjadi gejala-gejala seperti terdapat kemerahan pada kulit, myalgia, asthralgia, pusing, muntah, dan kadang sakit tenggorokan.(4)

Virus dengue yang menginfeksi sel tubuh akan mengaktifkan sistem imun.(5) Sistem imun yang teraktifasi tersebut akan mengakibatkan keluarnya mediator inflamasi sebagai tanda bahwa salah satu bagian tubuh sedang mengalami gangguan.(5) Pengeluaran mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *interleukin (IL)* dan Prostaglandin E2 (PGE2) diaktivasi oleh faktor transkripsi *nuclear factor kappa B (NF-kB)*. Efek dari keluarnya mediator inflamasi tersebut akan menyebabkan permeabilitas dinding vaskuler meningkat dan akan berefek pada kebocoran plasma. Sehingga, cairan di dalam tubuh akan menurun secara signifikan dan penderita DBD akan mengalami syok jika tidak segera ditangani.(5)

Tatalaksana pertama yang harus diberikan bagi penderita demam berdarah dengue adalah pemberian cairan ke dalam tubuh agar penderita tidak mengalami syok akibat kebocoran plasma.(2) Selama ini, penderita DBD diberikan infus berupa cairan kristaloid seperti *Ringer Laktat* (RL) untuk menggantikan cairan tubuh yang hilang. *Ringer laktat* merupakan cairan infus umum yang biasa digunakan dalam dunia kedokteran untuk semua jenis penyakit yang disebabkan karena hilangnya cairan tubuh. Namun, *Ringer Laktat* bukan merupakan cairan pengganti tubuh khusus bagi penderita DBD karena RL tidak dapat memperbaiki penyebab cairan tubuh yang hilang, yakni memperbaiki kebocoran plasma akibat mediator inflamasi.

Oleh Karena itu, penulis memiliki sebuah gagasan dalam penulisan esai ilmiah ini dengan judul “Potensi Efek Antiinflamasi Air Kelapa Muda melalui inhibisi *Nuclear Factor Kappa B* dalam Menurunkan Kadar *Tumor Necrosis Factor- α* , *Interleukin* dan Prostaglandin E2 pada Pasien Demam Berdarah Dengue”. Penulis memilih air kelapa muda dikarenakan air kelapa merupakan satu-satunya cairan yang mirip dengan komposisi cairan plasma tubuh.(6) Selain itu, penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa kandungan air kelapa muda memiliki efek antiinflamasi.(7) efek antiinflamasi ini dinilai dapat menghambat aktivitas NF- κ B sehingga dapat menurunkan produksi dari mediator inflamasi seperti TNF- α , IL dan prostaglandin E2.(3) Diharapkan, gagasan ini dapat dijadikan sebagai inovasi baru dalam tatalaksana DBD mengingat bahwa sampai saat ini belum ada terapi khusus yang didesain untuk pasien DBD, terutama dalam mencegah dan memperbaiki kebocoran plasma yang terjadi pada pasien DBD.

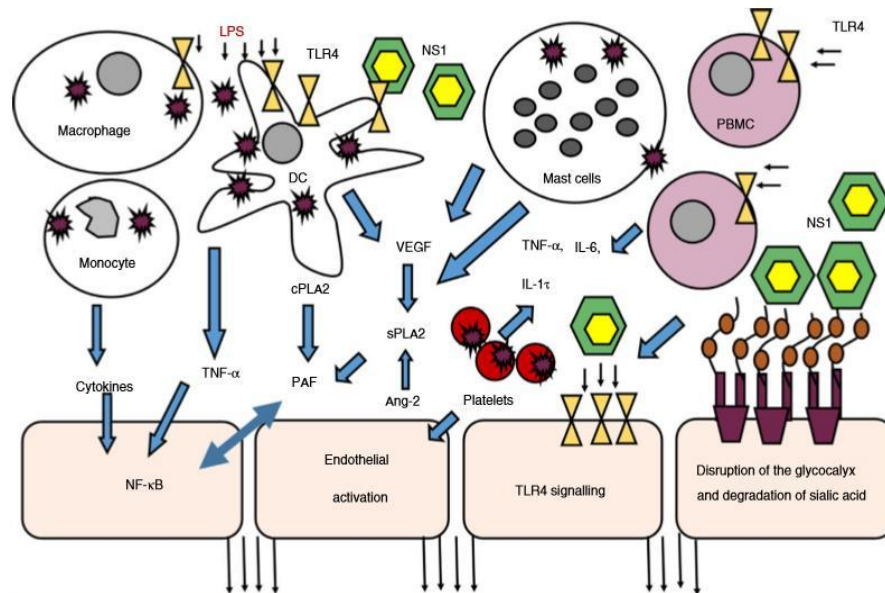
PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGIS DEMAM BERDARAH DENGUE

Demam berdarah dengue (DBD) adalah penyakit yang diakibatkan oleh infeksi virus dengue melalui vektor nyamuk *aedes aegypti*.(2) Demam berdarah dengue memiliki 3 fase dalam perjalanan penyakitnya yakni fase febris, fase kritis, dan fase pemulihan. Fase febris dikenal dengan munculnya demam tinggi dan viremia secara tiba-tiba setelah masa inkubasi dari virus dengue di dalam tubuh, yakni sekitar 3-7 hari. Pada beberapa pasien DBD, penyakit berlanjut ke dalam fase kritis. Namun ada beberapa yang tidak mengalaminya dan segera masuk ke dalam fase pemulihan. Ciri khas pada fase kritis adalah kebocoran plasma yang terjadi 24-48 jam setelah fase febris.(8)

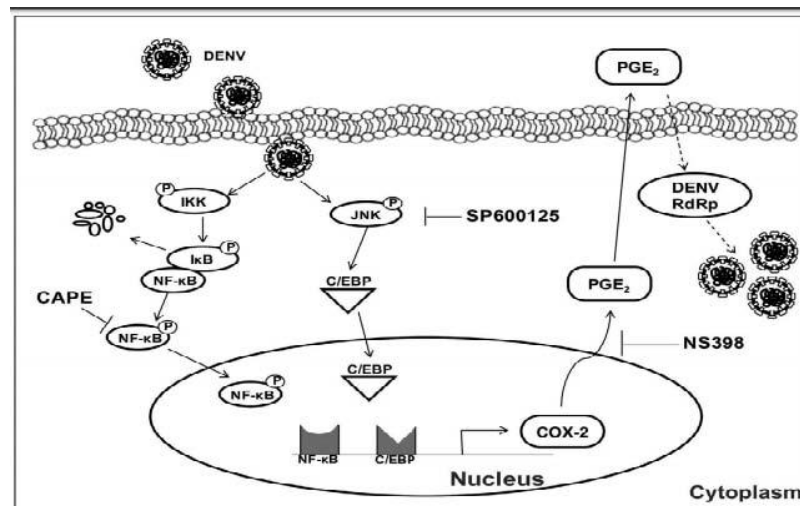
Terdapat dua teori atau hipotesis tentang immunopatogenesis DBD yang masih kontroversial yaitu tentang infeksi sekunder (*secondary heterologous infection*) dan *antibody dependent enhancement*.(9) Infeksi virus dengue pertama kali akan diatasi oleh sistem imun nonspesifik dengan mudah karena terjadi netralisasi dan penghancuran sel terinfeksi oleh bantuan sel NK (*Natural Killer*), Makrofag dan sel-sel fagosit.(10) Kemudian APC (*Antigen Presenting Cell*) yang menerima sinyal antigen dari virus akan mempresentasikan antigen tersebut melalui MHC (*Major Histocompatibility Complex*) ke sel T-helper naif. Kemudian sel T tersebut akan memberikan sinyal antigen pada sel B, agar sel B menghasilkan antibodi spesifik pada antigen virus dengue yang menginfeksi.(10) Antigen yang terbentuk pada infeksi virus dengue adalah Imunoglobulin G (Ig G) dan Imunoglobulin M (Ig M) spesifik. Kekebalan seumur hidup terhadap serotip virus yang sama pun akhirnya terbentuk di dalam tubuh.(5)

Namun, jika terjadi infeksi virus dengue sekunder dengan jenis serotip yang berbeda dari antibodi spesifik, maka infeksi virus tersebut akan menjadi super antigen setelah difagosit oleh APC.(9) Kemudian APC akan membawa sinyal tersebut ke sel T, kemudian sel T menjadi lebih reaktif akibat super antigen tersebut dan menghasilkan sitokin berupa IL-2 dan Tumor Nekrosis Faktor- α (TNF- α) akibat pengaktifan *Nukleus Factor κ B* (NF κ B) oleh sinyal antigen(7) Sitokin yang dilepaskan oleh sel T akan mengakibatkan peningkatan permeabilitas dinding vaskuler yang dapat menyebabkan kebocoran plasma.(10) Kemudian sel T akan menginduksi sel B untuk menghasilkan antibodi spesifik terhadap antigen virus dengue. Antibodi yang dibentuk tidak mampu memberikan respon terhadap antigen virus, akan tetapi antibodi tersebut membantu virus untuk terus bereplikasi. Pada proses tersebut, sel B mengeluarkan mediator inflamasi berupa sitokin seperti IL-6, TNF- α yang berefek pada peningkatan permeabilitas vaskuler dan pengaktifan sistem komplemen.(5) Pada penelitian terbaru membuktikan bahwa virus dengue yang menginfeksi tubuh manusia dapat secara langsung menginfeksi dendritik sel, makrofag, monosit dan sel mast. Infeksi secara langsung pada sel-sel tersebut berefek lebih parah dalam pengeluaran sitokin terutama TNF- α dan *interleukin* dibandingkan dengan sel T dan sel B. Sitokin yang diproduksi kemudian menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah serta kerusakan dari sel-sel pembuluh darah tersebut.(8) Proses ini dapat dilihat pada gambar 1.

Aktivasi faktor transkripsi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) juga berperan dalam aktivasi enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang berperan dalam produksi PGE₂. Pengaktifan enzim COX-2 dan produksi PGE₂ membantu dalam proses polimerase dan propagasi virus di dalam sel terinfeksi. Proses tersebut menyebabkan jumlah virus di dalam tubuh akan terus meningkat sehingga efek pengaktifan Nf-KB dan produksi mediator proinflamasi akan terus meningkat.(11) Proses pengaktifan dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 1. Patogenesis *vascular leakage* pada infeksi virus dengue.(8)



Gambar 2. Aktivasi enzim COX-2 oleh NF- κ B.(11)

Pemeriksaan yang dilakukan pada pasien DBD membuktikan bahwa TNF- α merupakan sitokin yang berperan penting dalam kebocoran plasma. Sitokin ini kadarnya meningkat drastis pada pasien DBD yang mengalami fase kritis,

sehingga sangat berperan dalam meningkatkan permeabilitas dari sel-sel pembuluh darah.(8) Uji yang dilakukan secara *in vitro* pada sel line yang terinfeksi virus dengue telah membuktikan bahwa terjadi peningkatan permeabilitas sel yang signifikan setelah diberikan infeksi virus dengue. Peningkatan tersebut terjadi pada 24 jam setelah infeksi pada titer tinggi dan 72 jam setelah infeksi pada titer rendah. Peningkatan permeabilitas tersebut ditandai dengan peningkatan kadar albumin.(12)

Sehingga, secara garis besar terdapat 2 efek besar terhadap pengaktifan NF-κB yakni pertama teraktifasinya mediator-mediator proinflamasi yang akan terus memperparah keadaan pembuluh darah dan akan mengakibatkan *plasma leakage* dan *vascular leakage*.(8) Proses ini jika terus berlanjut dan tidak segera mengalami proses perbaikan, maka akan menyebabkan syok dan akan berujung pada kematian.(2) Kedua, pengaktifan NF-κB akan menyebabkan teraktifasinya enzim COX-2. Enzim ini akan menyebabkan pengeluaran PGE₂ dan akan berperan dalam propagasi dan replikasi virus dengue.(11) Ringkasan efek pengaktifan NF-κB dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Patogenesis Demam berdarah Dengue. Virus dengue menginfeksi berbagai sel seperti sel T, makrofag, dendritik, dan monosit menyebabkan aktivasi suatu factor transkripsi *Nuclear Factor-κB* (NF-κB). Efek dari proses tersebut menimbulkan dua jalur pathogenesis yang berbeda. Jalur pertama, NF-κB menyebabkan peningkatan stimulasi produksi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dan PGE₂ sehingga terjadi propagasi dan replikasi DENV pada pasien DBD. Disisi lain, NF-κB dibutuhkan untuk membentuk sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-2, IL-6, dan lain-lain oleh sel yang terinfeksi DENV. Produksi sitokin yang berlebihan (*cytokine storm*) memicu terjadinya kebocoran plasma. Kedua mekanisme ini akan mengakibatkan kerusakan lebih lanjut pada pasien DBD.(8),(11)

akan mengakibatkan kerusakan lebih lanjut pada pasien DBD.(8),(11)

AIR KELAPA MUDA UNTUK PENDERITA DEMAM BERDARAH DENGUE

Secara morfologis, buah kelapa tersusun dari kulit buah yang licin dan keras yang berwarna hijau jika masih muda, dan akan berubah menjadi kuning tua ketika sudah tua atau matur.(6) Air kelapa yang terdapat di dalam buah kelapa merupakan cairan steril yang merupakan satu-satunya cairan non-plasma yang memiliki kandungan paling mirip dengan cairan tubuh.(13) Oleh karena itu, air kelapa dapat dijadikan sebagai cairan terbaik pengganti cairan tubuh yang hilang.(6)

Nutritional values	Mature Coconut Water	Tender Coconut Water
Total solids%	5.4	6.5
Reducing sugars %	0.2	4.4
Minerals %	0.5	0.6
Protein %	0.1	0.01
Fat %	0.1	0.01
Acidity mg %	60.0	120.0
pH	5.2	4.5
Potassium mg%	247.0	290.0
Sodium mg%	48.0	42.0
Calcium mg%	40.0	44.0
Magnesium mg %	15.0	10.0
Phosphorous mg%	6.3	9.2
Iron mg%	79.0	106.0
Copper mg%	26.0	26.0

Gambar 4. Komposisi Nutrisi Air Kelapa Muda.(14)

Nutritional values	Coconut water	Tender Coconut Water
Moisture	93.8	90.8
Protein	1.4	0.9
Fat	0.1	1.4
Minerals	0.3	0.6
Crude fibre	0	0
Carbohydrates	4.4	6.3
Energy (in Kcal)	24	41
Ca	24	10
P	10	30
Fe	0.1	0.9
Thiamine	-	0.01
Niacin	-	0.1
Vit.C	-	2

Gambar 5. Komposisi Nutrisi Air Kelapa Muda.(14)

Jenis kelapa yang paling banyak tumbuh di Indonesia adalah jenis *Malayan tall*. Berdasarkan kandungan air kelapa jenis tersebut, air kelapa sangat aman untuk dikonsumsi oleh manusia karena memiliki kesamaan karakteristik baik dari segi kandungan dan juga osmolaritas.(15) Pada penderita DBD, kehilangan cairan secara signifikan yang dapat menyebabkan syok harus segera mendapatkan penanganan yang serius untuk mengembalikan cairan tubuh yang hilang akibat kebocoran plasma. Air kelapa muda bisa dijadikan sebagai salah satu referensi

utama bagi penderita DBD dikarenakan menurut hasil penelitian yang telah dilakukan air kelapa muda memiliki kandungan berupa flavonoid yang dapat bekerja sebagai efek antiinflamasi.(7)

Efek antiinflamasi telah diuji pada tikus albino yang diinduksi asam asetat 1% 0,1 ml secara parenteral di jaringan subplantar dari kaki tikus. Kemudian dilakukan pengamatan sebelum induksi, sesaat setelah induksi, kemudian pada 1, 2, 3, dan 4 jam setelah induksi.(7) Pengamatan dilakukan menggunakan *plethysmometer*. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa pada 1 jam pertama tidak ada perbedaan yang signifikan penurunan edema antara kelompok pemberian obat standar (*ibuprofen*), air kelapa muda maupun air kelapa matur. Namun, setelah 2 jam dan 3 jam induksi asam asetat terjadi penurunan yang lebih baik pada kelompok intervensi air kelapa muda jika dibandingkan dengan kelompok *ibuprofen* dengan masing-masing hasil signifikansi sebesar $P < 0,01$ dan $P < 0,05$. Sedangkan kelompok *ibuprofen* dan air kelapa matur tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Selanjutnya, 4 jam setelah induksi asam asetat, kelompok intervensi air kelapa muda menunjukkan penurunan yang sangat signifikan ($P < 0,01$) sedangkan pada kelompok air kelapa matur dan *ibuprofen* menunjukkan penurunan yang hanya signifikan ($P < 0,05$).(7)

Table 1: Anti-inflammatory effect of young and mature coconut water

Groups	Mean±SD		Results shown as displacement in 'ml' and percent inhibition – after acetic acid treatment (%)			
	Before drug treatment (displacement in ml)	Immediately after acetic acid treatment (displacement in ml) (0 h)	1 h	2 h	3 h	4 h
Acetic acid only	2.27±0.33	2.25±0.16	3.51±0.03	3.70±0.06	4.35±0.16	3.75±0.79
Acetic acid+	2.33±0.21	2.45±0.31	***2.80±0.12 (20.22)	***+.#2.40±0.31 (35.13)	***+.###2.50±0.52 (42.52)	***#2.40±0.51 (36.00)
Young coconut water						
Acetic acid+	2.12±0.09	2.05±0.20	***2.85±0.26 (18.80)	***2.74±0.28 (25.94)	***3.30±0.42 (24.13)	*3.05±0.26 (18.56)
Mature coconut water						
Acetic acid+	2.35±0.12	2.85±0.19	***2.70±0.21 (23.07)	***2.80±0.04 (24.32)	***2.98±0.14 (31.49)	*2.97±0.33 (20.8)
Ibuprofen						

n=10, Data are presented as mean±SD. $P < 0.001$ *** is considered highly significant, $P < 0.05$ * is considered significant in comparison to control group; $P < 0.01$ ** is considered more significant, $P < 0.05$ is considered significant in comparison to standard drug (ibuprofen treated) group; $P < 0.001$ ### is considered highly significant, $P < 0.01$ ** is considered more significant, $P < 0.05$ * is considered significant in comparison of young coconut water v/s mature coconut water groups. SD: Standard deviation

Gambar 6. Hasil Uji Antiinflamasi Air Kelapa Muda(7)

Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, prosentase penghambatan edema pada tikus yang diberikan dengan air kelapa muda adalah 20,22%, 35,13%, 42,52%, dan 36% pada 1, 2, 3, dan 4 jam setelah pemberian asam asetat. Penghambatan maksimum terjadi pada fase kedua inflamasi (42,52%).(7) Sedangkan pada kelompok air kelapa matur prosentase penghambatan edema pada tikus adalah 18,80%, 25,94%, 24,13%, dan 18,66% pada perlakuan asam asetat 1, 2, 3, dan 4 jam dengan waktu maksimum penghambatan pada fase pertama inflamasi. Meskipun menunjukkan hasil yang signifikan, namun perbedaan prosentase penghambatan air kelapa muda dan air kelapa matur terlihat sangat signifikan pada 2 jam dan 3 jam setelah induksi ($P < 0,01$) dan signifikan 4 jam setelah induksi ($P < 0,05$).⁽⁷⁾

Belum banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efek antiinflamasi pada air kelapa. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, air kelapa muda terbukti memiliki efek antiinflamasi yang lebih baik dibandingkan dengan *ibuprofen* (obat standar) dan air kelapa matur karena mampu menekan inflamasi lebih cepat dan lebih signifikan. Peradangan yang terjadi akibat induksi asam asetat menyebabkan keluarnya mediator inflamasi dalam 2 fase, yakni fase pertama (mediator keluar setelah 90 menit induksi) seperti PAF (*platelet activation factor*), serotonin, dan histamin. Sedangkan fase kedua (setelah 90 menit induksi) terjadi pengeluaran lisosom, protease, kinin dan PGE2 yang diakibatkan oleh aktivasi enzim COX-2. Secara bersamaan terjadi pula sintesis TNF- α dan *interleukin* yang diakibatkan oleh aktivasi NF-kB.^{(7),(11)}

Efek antiinflamasi tersebut diakibatkan adanya kandungan antioksidan berupa flavonoid yang dapat menghambat produksi PGE2 melalui jalur penghambatan *cyclooxygenase-2* (COX-2).⁽⁷⁾ Pada penelitian terbaru menyebutkan bahwa air kelapa memiliki kandungan berupa *salicylic acid* yang diprediksikan juga ikut berperan dalam menghambat mediator inflamasi berupa PGE2 melalui jalur COX-2. (6) Air kelapa juga memiliki kandungan berupa *abscisic acid* (ABA) yang berperan melalui reseptor *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma* untuk menimbulkan efek inhibisi terhadap faktor transkripsi NF-kB pencetus mediator inflamasi seperti TNF- α , IL dan PGE2 .^{(7),(11)}

Pada pasien DBD, penghambatan jalur aktivasi NF-kB dan COX-2 sangat berperan penting untuk menghambat dan memperbaiki kebocoran plasma yang terjadi. Ketika pasien DBD diberikan minuman air kelapa muda, maka aktivasi kedua jalur tersebut dapat dihambat. Pada air kelapa muda, penekanan produksi

mediator inflamasi terjadi pada fase 1 dan 2 dengan penekanan maksimal pada fase kedua yakni menekan produksi Nf-KB yang berujung pada penghambatan produksi PGE₂, TNF- α dan IL (lihat gambar 3). Sehingga dengan begitu mediator-mediator inflamasi tidak dapat diproduksi. Ketika mediator tersebut tidak diproduksi maka kejadian *plasma leakage* dan *vascular leakage* dapat dihambat ataupun dicegah. Kemungkinan pasien DBD untuk berlanjut kekeadaan syok pun dapat dihindari. Disisi lain, Air kelapa juga memiliki kandungan berupa vitamin C yang dapat berperan dalam memperbaiki kerusakan dinding endotel akibat dari infeksi virus dengue. Vitamin C bekerja dengan cara menstimulus proliferasi sel endotel dan meningkatkan sintesis kolagen tipe 4.(6),(16)

PENUTUP

Oleh karena itu berdasarkan literatur yang telah dijelaskan diatas, dapat diambil kesimpulan bahwa air kelapa muda memiliki potensi yang besar sebagai agen antiinflamasi pada Pasien DBD yang berperan melalui inhibisi *Nuclear Factor Kappa B* dalam Menurunkan Kadar *Tumor Necrosis Factor- α* , *Interleukin* dan *Prostaglandin E2*. Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai efek antiinflamasi air kelapa muda, terutama pada inflamasi penyakit DBD sehingga nantinya air kelapa muda dapat dikembangkan sebagai tatalaksana baru bagi pasien DBD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Epidemiologi KPD dan S, RI KK. Buletin Jendela Epidemiologi ., 2010;2.
2. Guerdan BR. Dengue Fever / Dengue Hemorrhagic Fever. Am J Clin Med. 2010;7-2:51-3.
3. Roberts C. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. Nat Publ Gr. 2015;15(12):745-59.
4. Ogale S, Seth S. Research And Reviews : Journal Of Pharmacology And Toxicological Studies A Review On Dengue And Treatments. J Pharmacol Toxicol Stud. 2014;2(4):13-23.
5. Green AM, Beatty PR, Hadjilaou A, Harris E. Innate immunity to dengue virus infection and subversion of antiviral responses. J Mol Biol [Internet]. 2014;426(6):1148-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.023>
6. Lakshmi TM, Benefits N. Coconut Water - Properties , Uses , Nutritional Benefits in Health and Wealth and in Health and Disease : A Review . J Curr Trends Clin Med Lab Biochem. 2014;2(2):6-18.
7. Rao S, Najam R. Coconut water of different maturity stages ameliorates inflammatory processes in model of inflammation. J Intercult Ethnopharmacol [Internet]. 2016;5(3):1. Available from: <http://www.scopemed.org/?mno=220095>
8. Malavige GN, Ogg GS. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection. Immunology. 2017;151(3):261-9.
9. Yam-puc JC, Cedillo-barrón L, Aguilar-medina EM, Palermo MS. The Cellular Bases of Antibody Responses during Dengue virus infection. Front Immunol. 2016;7(June):1-12.
10. Halstead SB. Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era. F1000Research [Internet]. 2016;28(36):1385-7. Available from: <http://f1000research.com/articles/4-1353/v1%5Chttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4754012>
11. Lin C-K, Tseng C-K, Wu Y-H, Liaw C-C, Lin C-Y, Huang C-H, et al. Cyclooxygenase-2 facilitates dengue virus replication and serves as a potential target for developing antiviral agents. Sci Rep [Internet]. 2017;7(March):44701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28317866%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5357798>

12. Kaliwantoro N, Soesatyo MH, Indarto, Juffrie M, Dharmastiti R. Effect of dengue virus infection on the permeability of vero cells line. AIP Conf Proc. 2016;1755.
13. Shubhashree MN, H VGDS. Therapeutic and Nutritional Values of Narikelodaka (Tender Coconut Water) - A Review ABSTRACT : Res J Pharmacogn Phytochem. 2014;6(4):195–201.
14. Thejasvi S, Council C, Mellitus D, Thejasvi S. Therapeutic and Nutritional Values of Narikelodaka (Tender Coconut Water) -A Review. 2015;6(July):195–201.
15. Rades AP, Ornier MD, Iop ND, Ain JP. Coconut water uses , composition and properties : a review. Fruits J. 2012;67(2):87–107.
16. May JM, Harrison FE. Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. Antioxid Redox Signal. 2013;19(17):2068–83.