

UJI DIAGNOSIS NS1, IgG DAN IgM DENGUE METODE IMMUNOKROMATOGRAFI DAN ELISA

Suryanata Kesuma

¹Poltekkes Kemenkes Kalimantan Timur, DIII Teknologi Laboratorium Medis
Email: suryanatakesuma@gmail.com

ABSTRACT

Dengue fever is a disease caused by the dengue virus (DENV). Detection of NS1 antigen can be useful for early confirmation of DENV infection. NS1 antigen can be detected from the first day of illness and lasts up to 9-10 days. Other supporting examinations are dengue virus IgG and IgM examinations. The purpose of this study was to review the sensitivity and specificity of the dengue virus NS1, IgG, and IgM tests through literature testing. This type of research is descriptive. The literature used is scientific journals which are the top journals searched using the google search engine and contains complete information and data related to the sensitivity and specificity of NS1, IgG, and IgM Dengue Virus examinations. Based on the review, it was found that the sensitivity of the NS1 antigen in the Rapid Immunochromatographic method was in the range of 48%-92% and specificity was 73%-100%, in the ELISA method the sensitivity range was 42%-84% and specificity was 89%-99%. In the examination of IgG and IgM antibodies using the Rapid Immunochromatography method, the sensitivity ranges from 6%-73% and specificity 36%-100%. Examination of IgG and IgM antibodies using the ELISA method obtained sensitivity in the range of 6%-58% and specificity 56%-100%. The results of the review conducted showed that the sensitivity of the NS1, IgG, and IgM tests for Dengue Virus with the Rapid Immunochromatography method was better than the ELISA method, but the specificity for the NS1, IgG, and IgM tests for Dengue Virus ELISA method was better than the Rapid Immunochromatography method. In addition, the Rapid Immunochromatography method of NS1 antigen examination showed higher accuracy than IgG and IgM antibodies in screening for dengue virus infection.

Keywords : *Dengue Virus, NS1, IgG, IgM, Rapid Immunokromatografi, ELISA*

PENDAHULUAN

Demam dengue merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus dengue (DENV) yang dapat ditransmisikan oleh gigitan nyamuk *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* dan *Aedes polynesiensis* sebagai vector (Situmorang & Effrata, 2022). Di Indonesia penyakit ini merupakan penyakit endemik dengan angka kejadian nasional 24,75 kasus per 100.000 penduduk dan mengakibatkan

467 kematian pada tahun 2018. Menurut data WHO, Asia Pasifik menanggung 75% dari beban dengue di dunia antara tahun 2004 – 2010, sementara Indonesia dilaporkan sebagai negara ke-2 dengan kasus DBD terbesar diantara 30 negara wilayah endemis (Kemenkes RI, 2019; Siti Maimunah, 2018)

Metode diagnostik utama yang tersedia yaitu kultur virus, deteksi RNA virus dengan RT-PCR, dan tes serologis seperti IgM (MAC-ELISA). Namun untuk diagnosis dini demam berdarah

masih menjadi permasalahan, karena semua pemeriksaan ini memiliki kelemahannya sendiri. Isolasi virus dengan kultur sel dan deteksi selanjutnya dengan imunofluoresense, meskipun gold standar namun tidak dapat digunakan sebagai diagnostik rutin karena rendahnya sensitivitas, prosedur yang melelahkan dan memakan banyak waktu. Dan pada metode molekular (RT-PCR) membutuhkan personel khusus yang telah terlatih, kebutuhan peralatan canggih juga faktor biaya menjadikan metode tersebut juga tidak dapat digunakan sebagai diagnostik rutin (Shenoy et al., 2014; Zuardi et al., 2016).

Namun saat ini terdapat beberapa paramter yang sering digunakan dilaboratorium dalam mendeteksi infeksi virus dengue yaitu pemeriksaan antigen NS1, antibodi IgG dan IgM. Bahkan di negara-negara endemik pun lebih banyak tersedia pemeriksaan serologis dengue daripada pemeriksaan virologi. Pemeriksaan ini mudah untuk dilakukan dan tidak terlalu mahal. Deteksi antigen NS1 dapat berguna untuk konfirmasi awal infeksi DENV. Ditemukannya antigen NS1 didalam serum pasien menunjukkan bahwa pasien terinfeksi DENV, yang dapat dideteksi sejak hari pertama sakit dan akan bertahan hingga 9-10 hari. Protein non-struktural 1 (NS1) adalah glikoprotein dengan BM 44.000 - 49.000 Da yang sangat terkonservasi penting untuk kelangsungan hidup DENV dan diproduksi baik dalam bentuk membran maupun sekretori oleh virus. NS1 ini beredar didalam peredaran darah selama tahap akut, sehingga dapat ditemukan di serum penderita (Santoso dkk, 2020, Sakinah, 2019 dan Shenoy dkk, 2014) (Santoso et al., 2020; Shenoy et al., 2014).

Pemeriksaan serologis yang banyak digunakan juga yaitu pemeriksaan

antibodi IgG dan IgM virus dengue. ELISA IgG dan IgM memiliki keuntungan karena lebih mudah dilakukan juga cocok untuk pengawasan dan studi skala besar. Banyak tes ELISA komersial dan standar untuk deteksi antibodi IgM dan IgG juga menjadi tersedia. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk membedakan infeksi DENV primer dan sekunder menggunakan rasio IgG dan IgM di berbagai hari timbulnya gejala. Antibodi ini dapat diperiksa setelah 3-4 hari setelah onset gejala (Cucunawangsih et al., 2015; Pal et al., 2014, 2015; Palomares-Reyes et al., 2019).

Uji diagnostik dilakukan untuk mengetahui apakah metode yang digunakan valid atau tidak, dapat digunakan atau tidak dalam mendeteksi dini virus dengue. Dibeberapa daerah di Indonesia tidak semua rumah sakit memiliki alat canggih PCR, maka dari itu perlu diadakannya pengujian diagnostik pemeriksaan antigen NS1 dan antibodi IgG dan IgM dalam screening test penyakit DBD. Tujuan dari penelitian ini yaitu melakukan review sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan NS1, IgG dan IgM Virus Dengue.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif. Data peneltian ini adalah jurnal yang dapat diakses secara online. Kriteria jurnal yang dijadikan data adalah jurnal teratas yang dicari menggunakan *searching engine* google dan berisikan informasi dan data lengkap terkait sensitifitas dan spesifisitas pemeriksaan NS1, IgG, dan IgM Virus Dengue.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil sensitivitas dan spesifisitas antigen NS1 metode Rapid Immunokromatografi

No.	NS1 Sensitivitas	NS1 Spesifisitas	Gold Standard	Merk	Reference
1	92%	96%	RT - PCR	SD Bioline Dengue NS1 Ag	Uji Diagnostik Pemeriksaan Antigen Nonstruktural 1 untuk Deteksi Dini Infeksi Virus Dengue pada Anak (Megariani et al., 2016)
2	71%	100%	RT-PCR	Answer Dengue Ag Rapid Test	Diagnostic accuracy of 5 different brands of dengue virus non- structural protein 1 (NS1) antigen rapid diagnostic tests (Rapid Immunokromatografi) in Indonesia (Santoso et al., 2020)
3	73%	100%	RT-PCR	Rapid Dengue NS1 Antigen Test Card (Xiamen Boson Biotech)	Diagnostic accuracy of 5 different brands of dengue virus non- structural protein 1 (NS1) antigen rapid diagnostic tests (Rapid Immunokromatografi) in Indonesia (Santoso et al., 2020)
4	73%	100%	RT-PCR	SD Bioline Dengue NS1 Ag	Diagnostic accuracy of 5 different brands of dengue virus non- structural protein 1 (NS1) antigen rapid diagnostic tests (Rapid Immunokromatografi) in Indonesia (Santoso et al., 2020)

5	80%	100%	RT-PCR	Dengue NS1 BSS (Biosynex)	Diagnostic accuracy of 5 different brands of dengue virus non-structural protein 1 (NS1) antigen rapid diagnostic tests (Rapid Immunokromatografi) in Indonesia (Santoso et al., 2020)
6	74%	100%	RT-PCR	Panbio Dengue Early Rapid	Diagnostic accuracy of 5 different brands of dengue virus non-structural protein 1 (NS1) antigen rapid diagnostic tests (Rapid Immunokromatografi) in Indonesia (Santoso et al., 2020)
7	63,30%	100%	RT-PCR	Humasis	Comparative evaluation of three dengue duo rapid test kits to detect NS1, IgM, and IgG associated with acute dengue in children in Myanmar (Jang et al., 2019)
8	48,62%	100%	RT-PCR	SD Bioline	Comparative evaluation of three dengue duo rapid test kits to detect NS1, IgM, and IgG associated with acute dengue in children in Myanmar (Jang et al., 2019)
9	79,82%	100%	RT-PCR	CareUS	Comparative evaluation of three dengue duo rapid test kits to detect NS1, IgM, and IgG associated with acute dengue in children in Myanmar

					(Jang et al., 2019)
10	90,90%	100%	RT-PCR	SD Dengue Duo	Comparison of two rapid diagnostic tests during a large dengue virus serotype 3 outbreak in the Solomon Islands in 2013 (Liu et al., 2018)
11	92,60%	78,80%	RT-PCR	Dengue Ag Rapid Test-Cassette	Comparison of two rapid diagnostic tests during a large dengue virus serotype 3 outbreak in the Solomon Islands in 2013 (Liu et al., 2018)
12	70,40%	99,20%	RT - PCR	BioRad NS1 Ag STRIP	Sensitivity and Specificity of a Novel Classifier for the Early Diagnosis of Dengue (Tuan et al., 2015)
13	89,70%	91,90%	RT-PCR	SD Bioline	Evaluation of rapid diagnostic tests to detect dengue virus infections in Taiwan (Liu et al., 2020)
14	85,30%	94,60%	RT-PCR	Bio-Rad NS1	Evaluation of rapid diagnostic tests to detect dengue virus infections in Taiwan (Liu et al., 2020)
15	89,00%	73,00%	RT-PCR	CTK NS1	Evaluation of rapid diagnostic tests to detect dengue virus infections in Taiwan (Liu et al., 2020)

Saat ini pemeriksaan infeksi virus dengue lebih banyak dilakukan dengan mendeteksi antigen NS1 dan juga antibodi IgG dan IgM walaupun pemeriksaan gold standardnya yaitu RT-PCR (*Reverse Transkriptase Polymerase Chain Reaction*). Pemeriksaan ini dipilih karena tidak

membutuhkan waktu yang lama dan juga harganya lebih terjangkau dibanding dengan RT-PCR. Pengujian antigen NS1, antibodi IgG dan IgM dapat dilakukan dengan metode imunokromatografi dan juga ELISA. RT-PCR dijadikan sebagai gold standar pada pemeriksaan virus dengue

dikarenakan pemeriksaan ini lebih sensitif dan juga dapat membedakan bermacam-macam serotipe dari virus dengue. Pemeriksaan ini juga dapat dilakukan pada fase akut. Meskipun pemeriksaan ini lebih sensitif tetapi pemeriksaan ini juga memiliki kekurangan dimana memerlukan personel khusus dalam pengerjaannya, biaya yang relatif mahal, dan juga tidak semua laboratorium memiliki alat canggih tersebut.

Berdasarkan hasil tabel 1 pada nomor 1 diperoleh hasil nilai sensitivitas (92%) dan spesifisitas (96%) yang tinggi pada pemeriksaan antigen NS1 dengan metode Rapid Immunokromatografi hal ini terjadi dikarenakan pada peneliti ini, waktu pengambilan sampel yang dilakukan adalah pasien pada demam hari ke 1,2 dan 3. Hasil peneliti menunjukkan pasien pada demam hari ke-3 persentase positif lebih banyak dibanding hari ke-1 dan 2 (Megariani et al., 2016)

Berdasarkan hasil tabel 1 nomor 2,3,4,5,6 diperoleh hasil nilai sensitivitas dan spesifisitas pada pemeriksaan antigen NS1 dengan metode Rapid Immunokromatografi dari berbagai merk yang berbeda yaitu Answer Dengue Ag Rapid Test (71% dan 100%), Rapid Dengue NS1 Antigen Test Card (73% dan 100%), SD Bioline Dengue NS1 Ag (73% dan 100%), Dengue NS1 BSS (Biosynex) (80% dan 100%), dan Panbio Dengue Early Rapid (74% dan 100%). Didapatkan pada merk Dengue NS1 BSS (Biosynex) memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas tertinggi dibanding dari merk-merk yang lain. Semua Rapid Immunokromatografi yang dievaluasi menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi terhadap infeksi primer. Mekanisme yang mendasari hal ini diduga disebabkan oleh pembentukan kompleks imun antara antigen NS1 dan

antibodi IgG yang sudah ada yang reaktif terhadap DENV. Peneliti ini menemukan bahwa sampel yang dikumpulkan pada awal hari demam kurang dari 4 hari menunjukkan sensitivitas yang lebih baik daripada sampel yang dikumpulkan pada hari demam lebih dari 5 hari. Peneliti ini juga menunjukkan sensitivitas lebih tinggi disemua merk pada orang dewasa di atas usia 14 tahun dibandingkan dengan anak usia 14 tahun ke bawah (Santoso et al., 2020).

Berdasarkan hasil pada tabel 1 nomor 7,8 dan 9 diperoleh nilai sensitivitas dan spesifisitas pada pemeriksaan antigen NS1 yang berbeda-beda disetiap merknya. Studi ini menggunakan 3 jenis merk yang berbeda yaitu Humasis (63,30% dan 100%), SD Bioline (48,62% dan 100%), dan CareUs (79,82% dan 100%) dimana masing-masing memiliki nilai sensitivitas yang tidak cukup tinggi tetapi untuk nilai spesifisitas dari ketiga merk tersebut memiliki nilai yang sama yakni 100%. Hal ini terjadi dikarenakan pasien dengan infeksi sekunder lebih banyak dibanding pasien dengan infeksi primer. Waktu pengambilan sampel pada peneliti ini dikumpulkan pada demam hari ke 1 sampai 7. Sehingga hasil yang diperoleh tidak cukup sensitif dalam mendeteksi infeksi virus dengue (Jang et al., 2019).

Berdasarkan tabel 1 nomor 10 dan 11 diperoleh nilai sensitivitas yang cukup tinggi pada kedua merk yakni SD Dengue Duo (90,90%) dan Dengue Ag Rapid Test Cassette (92,60%). Namun pada merk SD Dengue Duo nilai spesifisitasnya lebih tinggi yaitu 100% dibanding pada merk Dengue Ag Rapid Test-Cassette (78,80%). Hal ini terjadi dikarenakan pasien dengan infeksi primer jumlahnya lebih banyak dibanding pasien dengan infeksi sekunder. Kemudian waktu

pengambilan sampel diambil pada pasien dengan demam ≤ 3 hari (Liu et al., 2018)

Berdasarkan tabel 1 nomor 12 menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi pada pemeriksaan antigen NS1 dengan metode Rapid Immunokromatografi yaitu 70,40% dan 99,20% dengan merk BioRad NS1 Ag Strip. Pada studi ini berdasarkan ukuran sampel yang besar peneliti mendemonstrasikan dengan presisi tinggi sensitivitas diferensial dari NS1 Ag STRIP untuk serotipe DENV yang berbeda. Tes ini sensitif (antara 75 - 85%) untuk infeksi DENV-1, -3 dan -4, tetapi kurang sensitif pada infeksi DENV-2 (46,4%). Sensitivitas yang lebih rendah sebagian disebabkan oleh sebagian besar infeksi DENV-2 yang dikaitkan dengan respons serologis sekunder, meskipun peneliti mencatat sensitivitas juga rendah pada primer infeksi DENV-2 (Tuan et al., 2015)

Berdasarkan hasil pada tabel 1 nomor 13,14 dan 15 diperoleh nilai sensitivitas dan spesifisitas pada pemeriksaan antigen NS1 yang berbeda-beda disetiap merknya. Studi ini menggunakan 3 merk yang berbeda yaitu SD Bioline (89,70% dan 91,90%), Bio-Rad NS1 (85,30% dan 94,60%) dan CTK NS1 (89% dan 73%) dimana masing-masing memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas berbeda. Sensitivitas

tertinggi yaitu pada merk SD Bioline dan spesifisitas tertinggi pada merk Bio-Rad NS1 (Liu et al., 2020)

Jika dibandingkan dengan hasil pada tabel 1 nomor 1,4,8 dan 13 terdapat merk yang sama digunakan tetapi nilai sensitivitas nya berbeda, seperti peneliti Megariani (2014), Santoso (2020), Jang (2018) dan juga Liu (2020) sama-sama menggunakan merk SD Bioline tetapi nilai sensitivitas nya berbeda ini dikarenakan oleh faktor pengambilan waktu sampel dan juga infeksi primer dan sekunder. Nomor 1 waktu pengambilan pada demam hari ke 1-3, nomor 4 pada demam hari $< 4 > 4$, pada nomor 8 demam hari ke 3-7, dan pada nomor 13 demam hari ke 0-6. NS1 akan terbentuk pada demam hari pertama dan akan meningkat bahkan sampai hari ke 7. Namun lama kelamaan NS1 ini akan hilang dan antibodi akan terbentuk. Sehingga waktu pengambilan sampel ini sangatlah berpengaruh terhadap sensitivitas alat Rapid Immunokromatografi tersebut. Kemudian faktor infeksi sekunder dan primer, NS1 pada metode Rapid Immunokromatografi lebih sensitif pada infeksi primer dibanding infeksi sekunder (Jang et al., 2019; Liu et al., 2020; Megariani et al., 2016; Santoso et al., 2020)

Tabel 2. Hasil sensitivitas dan spesifisitas antigen NS1 metode ELISA

No.	NS1		Gold Standar	Merk	Reference
	Sensitivitas	Spesifisitas			
1	84%	98%	RT - PCR	InBios DENV Detect™	Serodiagnosis of dengue virus infection using commercially available antibody and

					NS1 antigen ELISAs (Granger et al., 2017)
2	42%	89%	RT - PCR	Euroimmun ELISA	Dengue diagnosis in an endemic area of Peru: Clinical characteristics and positive frequencies by RT-PCR and serology for NS1, IgM, and IgG (Palomares-Reyes et al., 2019)

Selain metode Rapid Immunokromatografi, pemeriksaan antigen NS1 pun dapat dilakukan dengan metode ELISA. Berdasarkan hasil pada tabel 2 nomor 1 diperoleh nilai sensitivitas dan spesifitas yang cukup tinggi yaitu 84% dan 98%. ELISA InBios NS1 telah dievaluasi sebelumnya dengan kisaran sensitivitas yang dilaporkan sebesar 86% - 95% di antara pasien dengan durasi gejala hingga 6 hari; ini mirip dengan karakteristik kinerja yang dilaporkan untuk tes antigen NS1 format ELISA lainnya. Penelitian ini menunjukkan bahwa menggunakan InBios ELISA untuk menguji antigen NS1 saja sudah cukup efisien untuk diagnosis infeksi DENV yang baru didapat. Berdasarkan hasil pada tabel 2 nomor 2 didapatkan nilai sensitivitas dan spesifitas NS1 lebih rendah dibanding dengan hasil peneliti Granger yaitu 42% dan 89%. Hal ini terjadi dikarenakan pengumpulan sampel dilakukan pada demam \leq 7 hari. Peneliti ini

menggunakan RT-PCR sebagai tes referensi (Granger et al., 2017; Palomares-Reyes et al., 2019) Pada hasil sensitivitas dan spesifitas antigen NS1 memiliki perbedaan hasil, perbedaan hasil tersebut bisa dikarenakan oleh kit yang berbeda. Kit yang menggunakan antibodi monoklonal dalam mendeteksi antigen NS1 hasilnya lebih baik dibanding kit yang menggunakan antibodi poliklonal ini dikarenakan antibodi monoklonal lebih spesifik dibanding dengan antibodi poliklonal. Antibodi monoklonal sebagai dasar pemeriksaan mempunyai keunggulan dibanding poliklonal, yakni lebih mudah untuk distandarisasi pada laboratorium yang berbeda-beda. McBride dkk membandingkan antara kit monoklonal dengan poliklonal dan didapatkan hasil kit monoklonal sensitivitasnya 73,6% dengan kit poliklonal 63,7%. Lalu ada juga peneliti Dussart dkk yang membandingkan 2 kit tersebut dengan hasil kit monoklonal

lebih sensitif yakni 87,4% dibanding kit poliklonal yaitu 60,4% (Megariani et al., 2016)

Tabel 3. Hasil sensitivitas dan spesifisitas antibodi IgG dan IgM metode Rapid Immunokromatografi

No	Rapid Immunokromatografi				Gold Standar	Merk	Reference
	IgG		IgM				
	Sensitivitas	Spesifisitas	Sensitivitas	Spesifisitas			
1	6,60%	100%	9%	100,00%	RT-PCR	SD Dengue Duo	Comparison of two rapid diagnostic tests during a large dengue virus serotype 3 outbreak in the Solomon Islands in 2013 (Liu et al., 2018)
2	73%	36,50%	47%	75,90%	RT-PCR	Dengue Ag Rapid Test-Cassette	Comparison of two rapid diagnostic tests during a large dengue virus serotype 3 outbreak in the Solomon Islands in 2013 (Liu et al., 2018)

Selain metode ELISA, pemeriksaan antibodi IgG dan IgM dapat dilakukan dengan metode Rapid Immunokromatografi. Berdasarkan hasil pada tabel 3 diperoleh nilai sensitivitas pada pemeriksaan antibodi IgG dan IgM dengan metode Rapid Immunokromatografi pada merk Dengue Ag Rapid Test-Cassette lebih tinggi yaitu IgG (73% dan 36,50%) IgM (47% dan 75,90%) dibanding dengan

merk SD Dengue Duo IgG (6,60% dan 100%) IgM (9% dan 100%), namun untuk nilai spesifisitasnya diperoleh pada merk SD Dengue Duo lebih tinggi yakni 100% dibanding dengan merk Dengue Ag Rapid Test-Cassette. Hal ini terjadi dikarenakan waktu pengambilan sampel dilakukan pada demam hari ke 0-6. Hal tersebut sangat berpengaruh terhadap nilai sensitivitas antibodi IgG dan IgM (Liu et al., 2018)

Tabel 4. Hasil sensitivitas dan spesifisitas antibodi IgG dan IgM metode ELISA

No	ELISA				Gold Standar	Merk	Reference
	IgG		IgM				
	Sensitivitas	Spesifisitas	Sensitivitas	Spesifisitas			
1	58,20%	55,60%	40%	97,80%	RT - PCR	InBios DENV Detect™	Serodiagnosis of dengue virus infection using commercially available antibody and NS1 antigen ELISAs (Granger et al., 2017)
2	36%	91,40%	13%	90,40%	RT - PCR	Euroimmun ELISA	Dengue diagnosis in an endemic area of Peru: Clinical characteristics and positive frequencies by RT-PCR and serology for NS1, IgM, and IgG (Palomares-Reyes et al., 2019)
3	6,60%	100%	(-)	(-)	RT-PCR	IgG capture ELISA	Rapid test kits to detect NS1, IgM, and IgG associated with acute dengue in children in Myanmar (Jang et al., 2019)
4	(-)	(-)	42,20%	100%	real time qRT-PCR	IgM capture ELISA	Rapid test kits to detect NS1, IgM, and IgG

associated with acute dengue in children in Myanmar (Jang et al., 2019)

Berdasarkan hasil pada tabel 4 nomor 1 diperoleh nilai sensitivitas pada pemeriksaan antibodi IgG lebih tinggi (58,20%) dibanding dengan nilai sensitivitas antibodi IgM (40%) namun untuk nilai spesifisitas berbanding terbalik dimana nilai spesifisitas pada pemeriksaan antibodi IgM lebih tinggi (97,80%) dibanding antibodi IgG (55,60%). Peneliti ini melakukan pemeriksaan antibodi IgG dan IgM dengan metode ELISA. Peneliti menyebutkan bahwa spesimen dikumpulkan dari pasien yang sakit akut di mana respon anti-DENV IgG mungkin tidak diharapkan, dan sementara keparahan penyakit ditentukan, spesimen tidak distratifikasi secara merata sepanjang hari p.f.o., kelompok klasifikasi dengue WHO, atau serotipe DENV (Granger et al., 2017)

Berdasarkan hasil pada tabel 4 nomor 2 diperoleh nilai sensitivitas pada pemeriksaan antibodi IgG dengan metode ELISA lebih tinggi dibanding (36%) dengan nilai sensitivitas antibodi IgM (13%), tetapi untuk nilai spesifisitas kedua pemeriksaan ini memiliki nilai yang hampir sama yaitu 91,40% (IgG) dan 90,40% (IgM). Berdasarkan hasil pada tabel 4 nomor 3 dan 4 diperoleh nilai sensitivitas pada pemeriksaan antibodi IgG metode ELISA sangat rendah (6,60%) namun untuk nilai spesifisitasnya tinggi yakni 100%. Pada pemeriksaan antibodi IgM nilai sensitivitas nya lebih tinggi (42,20%) dibanding dengan nilai sensitivitas antibodi IgG dan nilai spesifisitasnya pun tinggi yaitu 100%.

Ini terjadi dikarenakan oleh status infeksi pasien, pada infeksi primer IgM akan lebih sensitif dibanding infeksi sekunder bahkan IgM dibeberapa kasus tidak terlihat. Berbanding terbalik dengan antibodi IgG dimana pada infeksi sekunder akan lebih sensitif.

Berdasarkan hasil pada tabel 4 nomor 3 diperoleh nilai sensitivitas IgG yang rendah yakni 6,60% dengan spesifisitas 100%. Hal ini terjadi dikarenakan waktu pengumpulan sampel diambil pada demam ke 0-6 hari, dimana antibodi IgG pada infeksi primer baru akan terbentuk pada demam hari ke-10. Berdasarkan hasil pada tabel 4 nomor 4 diperoleh nilai sensitivitas IgM 42,20% dan spesifisitas 100%. Hal ini terjadi dikarenakan waktu pengambilan sampel yang diambil pada penelitian ini adalah pada demam hari ke 2, hal tersebut menjadikan sensitivitas IgM rendah karena antibodi ini baru akan terbentuk pada hari ke 3-5 demam pada infeksi primer (Granger et al., 2017; Jang et al., 2019; Palomares-Reyes et al., 2019)

Dari hasil tabel 3 dan 4 bisa dilihat bahwa nilai sensitivitas dan spesifisitasnya tidak lebih tinggi dari pemeriksaan antigen NS1. Ini bisa jadi dikarenakan antibodi belum terbentuk secara sempurna ketika dilakukan penelitian. Antibodi IgM baru dapat terbentuk 3-5 hari dan paling lambat 2-3 bulan pada infeksi primer, sedangkan antibodi IgG baru akan terbentuk pada hari ke 10. Salah satu keterbatasan kit IgM / IgG Rapid Immunokromatografi adalah ketidakmampuannya untuk mendeteksi antibodi DENV pada fase akut infeksi DENV, karena

membutuhkan waktu 3–5 dan 10–14 hari untuk antibodi anti-DENV IgM dan IgG menjadi terdeteksi (Jang et al., 2019)

Dari data-data yang telah dikumpulkan terhadap nilai sensitivitas dan spesifisitas pada pemeriksaan antigen NS1 menggunakan metode Rapid Immunokromatografi memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam membantu diagnosis dini infeksi virus dengue dibanding dengan pemeriksaan antibodi IgM dan IgG ini dikarenakan antibodi IgM baru akan muncul setelah 3-5 hari gejala sedangkan IgG baru akan muncul 7 hari setelah gejala berbeda dengan NS1 antigen ini dapat dideteksi bahkan pada hari pertama gejala. Alat uji diagnostik cepat ini dapat memberikan hasil kurang dari 20 menit dan sangat mudah untuk dilakukan. (Granger et al., 2017; Liu et al., 2018, 2020; Megariani et al., 2016; Santoso et al., 2020; Tuan et al., 2015)

Perbedaan kinerja diagnostik cepat ini memiliki faktor-faktor yang menyebabkan perbedaan tersebut yaitu merk dari yang digunakan oleh peneliti masing-masing, lalu ada hari pengambilan sampel yang tentunya setiap peneliti memiliki caranya masing-masing, kemudian infeksi primer dan sekunder yang memang menjadi sebabnya perbedaan tersebut untuk NS1 sendiri antigen ini memang dapat dideteksi baik sekunder maupun primer namun beberapa peneliti mengemukakan bahwa titer antigen lebih tinggi pada infeksi primer daripada sekunder namun antigen ini dapat dideteksi dari hari pertama hingga 9 setelah onset gejala. Sama halnya dengan antibodi IgM lebih tinggi pada infeksi primer dibanding dengan sekunder bahkan pada beberapa kasus tidak terlihat, berbeda halnya dengan IgG pada infeksi primer lebih rendah

daripada infeksi sekunder yang titernya paling tinggi meskipun pada fase akut dan bertahan sampai 10 bulan kedepan. Dan juga serotipe DENV yang berbeda mempengaruhi kinerja tes cepat diagnostik ini (Jang et al., 2019; Liu et al., 2020; Nugraheni et al., 2016)

Berdasarkan review yang dilakukan dengan menganalisis nilai sensitivitas dan spesifisitas berdasarkan jurnal-jurnal yang telah dikumpulkan bahwa pemeriksaan antigen NS1 menunjukkan keakuratan yang lebih tinggi dibanding antibodi IgM dan IgG dalam skrining infeksi DENV dengan pembacaan kurang dari 20 menit. Dari tabel yang ditunjukkan hasil antigen NS1 metode Rapid Immunokromatografi lebih sensitif dibanding dengan pemeriksaan lainnya. Meskipun begitu tes antigen NS1 harus digunakan sebagai pelengkap dan bukan digunakan sebagai pengganti untuk tes lainnya. Jika dikombinasikan dengan IgM capture ELISA, sensitivitas dan spesifitasnya terbukti meningkat.

Review ini menunjukkan bahwa pemeriksaan antigen NS1 antibodi IgG dan IgM baik itu pada metode Rapid Immunokromatografi ataupun ELISA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda, sehingga kita benar-benar harus memilih mana yang dapat kita gunakan dan yang mana harus kita lakukan pada waktu yang tepat. Karena jika kita melakukan pemeriksaan dihari atau waktu yang salah walaupun sensitivitas dan spesifisitas alat tersebut bagus hasil yang didapat tentu tidak cukup baik dalam mendiagnosis infeksi virus dengue tersebut. Keterbatasan dari review jurnal ini yaitu dimana hasil sensitivitas dan spesifisitas pada pemeriksaan antigen NS1 antibodi IgG dan IgM hanya mengambil dari jurnal-jurnal saja tidak memasukan hasil sensitivitas dan spesifisitas yang sebenarnya dari alat tersebut yang bisa

diambil dari kit insert masing-masing alat

SIMPULAN

Hasil review yang dilakukan didapatkan Sensitivitas pemeriksaan NS1, IgG, dan IgM Virus Dengue metode Rapid Immunokromatografi lebih baik daripada metode ELISA, namun spesifisitas pemeriksaan NS1, IgG, dan IgM Virus Dengue metode ELISA lebih baik daripada Rapid Immunokromatografi.

DAFTAR PUSTAKA

- Cucunawangsih, Lugito, N. P. H., & Kurniawan, A. (2015). Immunoglobulin G (IgG) to IgM ratio in secondary adult dengue infection using samples from early days of symptoms onset. *BMC Infectious Diseases*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1022-9>
- Granger, D., Leo, Y. S., Lee, L. K., & Theel, E. S. (2017). Serodiagnosis of dengue virus infection using commercially available antibody and NS1 antigen ELISAs. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, *88*(2), 120–124. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.03.015>
- Jang, W. S., Kwak, S. Y., May, W. L., Yang, D. J., Nam, J., & Lim, C. S. (2019). Comparative evaluation of three dengue duo rapid test kits to detect NS1, IgM, and IgG associated with acute dengue in children in Myanmar. *PLoS ONE*, *14*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213451>
- Liu, L. T., Chen, C. H., Tsai, C. Y., Lin, P. C., Hsu, M. C., Huang, B. Y., Wang, Y. H., & Tsai, J. J. (2020). Evaluation of rapid diagnostic tests to detect dengue virus infections in Taiwan. *PLoS ONE*, *15*(9 September). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239710>
- Liu, L. T., Dalipanda, T., Jagilly, R., Wang, Y. H., Lin, P. C., Tsai, C. Y., Lai, W. ter, & Tsai, J. J. (2018). Comparison of two rapid diagnostic tests during a large dengue virus serotype 3 outbreak in the Solomon Islands in 2013. *PLoS ONE*, *13*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202304>
- Megariani, M., Mariko, R., Alkamar, A., & Putra, A. E. (2016). Uji Diagnostik Pemeriksaan Antigen Nonstruktural 1 untuk Deteksi Dini Infeksi Virus Dengue pada Anak. *Sari Pediatri*, *16*(2), 121. <https://doi.org/10.14238/sp16.2.2014.121-7>
- Nugraheni, E., Sulistyowati, I., Mikrobiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu, B., & Anatomi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu, B. (2016). Diagnosis Molekuler Virus Dengue. In *JK Unila* / (Vol. 1).
- Pal, S., Dauner, A. L., Mitra, I., Forshey, B. M., Garcia, P., Morrison, A. C., Halsey, E. S., Kochel, T. J., & Wu, S. J. L. (2014). Evaluation of dengue ns1 antigen rapid tests and elisa kits using clinical samples. *PLoS ONE*, *9*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113411>
- Pal, S., Dauner, A. L., Valks, A., Forshey, B. M., Long, K. C., Thaisomboonsuk, B., Sierra, G., Picos, V., Talmage, S., Morrison, A. C., Halsey, E. S., Comach, G., Yasuda, C., Loeffelholz, M., Jarman, R. G., Fernandez, S., An, U. S., Kochel, T. J., Jasper, L. E., & Wu, S. J. L. (2015). Multicountry prospective clinical evaluation of two

- enzyme-linked immunosorbent assays and two rapid diagnostic tests for diagnosing dengue fever. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(4), 1092–1102.
<https://doi.org/10.1128/JCM.03042-14>
- Palomares-Reyes, C., Silva-Caso, W., del Valle, L. J., Aguilar-Luis, M. A., Weigl, C., Martins-Luna, J., Viñas-Ospino, A., Stimmler, L., Mallqui Espinoza, N., Aquino Ortega, R., Espinoza Espiritu, W., Misaico, E., & del Valle-Mendoza, J. (2019). Dengue diagnosis in an endemic area of Peru: Clinical characteristics and positive frequencies by RT-PCR and serology for NS1, IgM, and IgG. *International Journal of Infectious Diseases*, 81, 31–37.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.022>
- Santoso, M. S., Yohan, B., Denis, D., Hayati, R. F., Haryanto, S., Trianty, L., Noviyanti, R., Hibberd, M. L., & Sasmono, R. T. (2020). Diagnostic accuracy of 5 different brands of dengue virus non-structural protein 1 (NS1) antigen rapid diagnostic tests (RDT) in Indonesia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 98(2).
<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115116>
- Shenoy, B., Menon, A., & Biradar, S. (2014). Diagnostic utility of dengue NS1 antigen. *Pediatric Infectious Disease*, 6(3), 110–113.
<https://doi.org/10.1016/j.pid.2014.08.002>
- Siti Maimunah, O. (2018). *HUBUNGAN HASIL PEMERIKSAAN ANTIGEN NON-STRUKTURAL 1 (Ag NS1) DENGAN DIAGNOSIS PENYAKIT INFEKSI DENGUE DI RS URIP SUMOHARJO BANDARLAMPUNG*.
- Situmorang, I. M., & Effrata, N. P. (2022). IDENTIFIKASI DAN GAMBARAN INDEKS KEPADATAN LARVA AEDES AEGYPTI DI SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN YANG ADA DI BEKASI TAHUN 2021. *JURNAL ANALIS LABORATORIUM MEDIK*, 7(1), 35–41.
<https://doi.org/10.51544/jalm.v7i1.2836>
- Tuan, N. M., Nhan, H. T., van Vinh Chau, N., Hung, N. T., Tuan, H. M., van Tram, T., le Da Ha, N., Loi, P., Quang, H. K., Kien, D. T. H., Hubbard, S., Chau, T. N. B., Wills, B., Wolbers, M., & Simmons, C. P. (2015). Sensitivity and Specificity of a Novel Classifier for the Early Diagnosis of Dengue. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(4).
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003638>
- Zuardi, M., Herman, R., Litbang, B. P., Bumbu, T., Lokalitbang Gunung Tinggi, J., Litbang Biomedis Aceh, L., Sultan Iskandar Muda Lrg Tgk Dilangga No, J., Besar, A., & Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, P. (2016). Medical Laboratory Technology Journal KESESUAIAN HASIL PEMERIKSAAN RT PCR, RDT NS1, DAN RDT IgM PASIEN PENYAKIT DENGUE. *Medical Laboratory Technology Journal*, 2(2), 56–60.
<http://ejournal-analiskesehatan.web.id>