

Vol. 18, No. 1 November 2011

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF

Clinical Pathology and Medical Laboratory

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 18	No. 1	Hal. 1-75	Surabaya November 2011	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-----------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Pola Kuman Aerob dan Kepekaan Antimikroba pada Ulkus Kaki Diabetik
(*Aerob Microbes Pattern and Antimicrobial Sensitivity of Diabetic Foot Ulcer*)
Liong Boy Kurniawan, Tenri Esa, Nurhayana Sennang **1-3**
- Kadar Interleukin 10 (IL-10) Malaria dan Anemia
(*Plasma Levels of Interleukin10 (IL-10) in Malaria and Anaemia*)
I Nyoman Wande, Endang Retnowati, Juli Soemarsono **4-7**
- Identifikasi *Cryptosporidiosis* di Pasien Anak HIV dengan Diare Kronis di Ruang Gastro Anak
(*Identification of Cryptosporidiosis in Paediatric HIV-infected Patients with Chronic Diarrhoea at Paediatric Gastro Ward*)
Jusak Nugraha, Febtarini Rahmawati, Dominicus Husada **8-10**
- Imunoglobulin A di Demam Berdarah Dengue
(*Immunoglobulin A in Dengue Hemorrhagic Fever*)
Iwan Joseph, Uleng Bahrin, Idham Jaya Ganda, Mansyur Arif **11-14**
- Perbandingan Penentuan Kadar Tiroksin *Enzyme Linked Immunofluorescent Assay* (ELFA) dan *Enzyme Linked Immunosorbant Assay* (ELISA)
{*Comparison of Determination for Thyroxine with Enzyme Linked Immunofluorescent Assay (ELFA) and Enzyme Linked Immunosorbant Assay (ELISA)*}
Faizah Yuniarti, Siswanto Darmadi, M Y. Probahoedoso, Budiono **15-19**
- Interleukin-10 Plasma dan Limfosit-T CD4⁺ Penderita Terinfeksi HIV
(*Plasma Interleukin-10 and CD4⁺ Lymphocyte-T in HIV Infected Patients*)
Kadek Mulyantari, Endang Retnowati, Nasronudin **20-29**
- Deteksi Resistensi Fluorokuinolon di *Salmonella Sp* dengan Menggunakan Uji Kepekaan Asam Nalidiksik
(*Detecting Fluoroquinolone Resistance of Salmonella Sp Using Nalidixic Acid Susceptibility Test*)
Lim Bing Tiam, Tjan Sian Hwa, Sri Mulyani, Widiyani, Diyah Asmawati, Prastika N, Meyra Fajarochwati **30-34**
- Phyllanthus Niruri L* terhadap Imunitas Seluler Tikus
(*Phyllanthus Niruri L the Effects of Extract on Cellular Immunity Mice*)
Ima Arum L, Purwanto AP, Henna Rya **35-42**
- Phytoestrogen in Several Fruits and Leaves
(*Fitoestrogen dalam Beberapa Daun dan Buah*)
L. Maha Putra, Hening Laswati Putra **43-47**
- Uji Diagnostik *NT Pro Natriuretic Peptide* (NTproBNP) Gagal Jantung Kongestif
(*Diagnostic Test NT Pro Natriuretic Peptide (NTproBNP) on Congestive Heart Failure*)
Dewi Indah Noviana Pratiwi, Suwarso, Osman Sianipar **48-56**

TELAAH PUSTAKA

- Infeksi *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* pada Bayi dan Anak
(*Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Babies and Children*)
Johanis, Endang Retnowati **57-62**

LAPORAN KASUS

Sirosis Hepatis Dekompensata pada Anak
(*Decompensated Cirrhosis Hepatic in Children*)

Rima Yuliati Muin, Julius Roma, Mutmainnah, Ibrahim Abd Samad **63–67**

MANAJEMEN LABORATORIUM

Pengelolaan Sumber Daya Manusia Laboratorium Klinik
(*Human Resources Management in the Clinical Laboratory*)

Noormartany **68–72**

INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU **73–75**

IMUNOGLOBULIN A DI DEMAM BERDARAH DENGUE

(Immunoglobulin A in Dengue Hemorrhagic Fever)

Iwan Joseph, Ulang Bahrur, Idham Jaya Ganda, Mansyur Arif

ABSTRACT

Recently several serology tests have been used to detect IgM and IgG antidengue, and NS1 antigen. On the last study was launched a new diagnose test using immunochromatography method to detect the specific antidengue IgA antibody. The aim of this study was to evaluate the IgA antidengue performance using immunochromatography method in Dengue Hemorrhagic Fever patients. The study was carried out during March up to July 2010 by a cross sectional method. The samples taken were 1–14 year's old patients from the Infectious Tropical Sub Division of the Department of Paediatric, Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. The samples were diagnosed Dengue Hemorrhagic Fever based on the criteria of WHO 1997 and they also subjected to IgM and IgG serology tests as well. The test for IgA is using immunochromatography method. The data was analyzed by Spearman Correlation Test. From the total 40 samples, which consist of 16 (40%) male and 24 women (60%), generally were taken on the fourth day until the sixth day of onset. There were more IgA anti Dengue detected rather than IgM on the secondary infection. The researchers found moderate correlation among the IgA test with IgM (+), IgG (+), or both positive. Based on this study so far it can be concluded that the Dengue IgA test can be used to detect the primary or secondary Dengue virus infection.

Key words: IgA antidengue, IgM antidengue, IgG antidengue, DHF

ABSTRAK

Saat ini banyak digunakan pemeriksaan serologis yaitu untuk menemukan antibodi IgM, IgG antidengue dan antigen Dengue NS1. Telitian terbaru menghasilkan metode diagnosis baru menggunakan metode imunokromatografi untuk menemukan antibodi khas IgA terhadap virus Dengue. Penelitian ini dilakukan untuk menilai IgA antidengue terhadap IgM dan IgG antidengue dengan metode imunokromatografi bagi pasien DBD berdasarkan patokan WHO. Penelitian dilakukan selama masa waktu Maret–Juli 2010 secara potong silang (cross sectional). Sampel adalah semua penderita berumur antara 1–14 tahun yang dirawat di Sub Divisi Infeksi Tropis Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, yang didiagnosis DBD berdasarkan patokan WHO 1997 dan diuji secara uji cepat serologis IgM dan IgG. Pemeriksaan IgA menggunakan metode imunokromatografi. Data dianalisis dengan Uji kenasaban Spearman. Dari 40 sampel, 16 orang (40%) adalah laki-laki dan 24 orang (60%) adalah perempuan, yang umumnya sampel diambil pada hari ke-4 sampai ke-6 demam. Anti Dengue IgA lebih banyak ditemukan daripada IgM di infeksi sekunder. Terdapat kenasaban positif dengan kekuatan kenasaban sedang antara hasil uji IgA terhadap IgM(+), IgG(+), atau keduanya positif. Didasari telitian ini dapat disimpulkan bahwa uji Dengue IgA dapat digunakan untuk menemukan infeksi virus Dengue, baik infeksi primer maupun sekunder.

Kata kunci: IgA antidengue, IgM antidengue, IgG antidengue, DBD

PENDAHULUAN

Demam Berdarah Dengue (DBD) tersebar di wilayah Asia Tenggara, Pasifik Barat dan Karibia. Indonesia merupakan wilayah endemis DBD dengan sebaran di seluruh wilayah tanah air. Kejadian DBD di Indonesia antara enam hingga lima belas per 100.000 penduduk, sedangkan angka kematian DBD cenderung menurun hingga mencapai 2% pada tahun 1999. Kasus DBD tiap tahun berkaitan dengan upaya peningkatan kesehatan lingkungan dengan keberadaan sarang nyamuk betina.^{1,2,4}

Demam Berdarah Dengue merupakan penyakit infeksi demam akut yang disebabkan oleh virus Dengue dengan daya infeksi yang tinggi di manusia.

Virus Dengue (DENV) merupakan anggota kelompok B arbovirus dengan diameter 30 nm, bagian

keluarga (famili) *Flavaviridae*, genus *Flavavirus*. Virus Dengue terdiri atas empat jenis serum (serotipe) yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4. Virus Dengue ditularkan ke tubuh manusia melalui gigitan nyamuk genus *Aedes* yang terinfeksi, terutama *A. aegypti* dan *A. albopictus*. Dengan demikian virus Dengue dianggap sebagai virus arbovirus (virus yang ditularkan melalui *arthropoda*).¹⁻⁴

Manifestasi klinis infeksi virus Dengue sangat beragam, mulai dari tanpa gejala, *undifferentiated fever*. Pada demam Dengue dapat terjadi perdarahan (Demam Berdarah Dengue/DBD) dan DBD yang disertai renjatan (*Dengue Shock Syndrome/DSS*). Di DBD terjadi perubahan imunologis baik humoral maupun seluler. Perubahan humoral dapat dibuktikan dengan antibodi IgM dan IgG yang terbentuk dan dapat diketahui melalui pemeriksaan serologis, selain

itu terbentuk juga IgA dan IgE. Infeksi virus Dengue dapat dibagi menjadi dua yaitu Dengue primer dan sekunder.^{5-6,9}

Di infeksi primer, IgM dibuat/dihasilkan mulai hari ketiga, tetapi biasanya baru dapat ditemukan pada hari keenam mengidap demam. Antibodi IgG di infeksi sekunder meningkat cepat dalam tiga sampai lima hari mengidap demam. Antigen takterakit (nonstruktural) 1 (NS1) dapat ditemukan pada hari pertama sampai hari kesembilan mengidap demam. Antibodi IgA antidengue dapat ditemukan mulai hari pertama sampai hari ke lima belas, sehingga IgA antidengue merupakan tanda diagnosis yang baik untuk temuan dini infeksi Dengue dan IgA juga dapat digunakan sebagai petanda bahaya berkembangnya ke peramalan penyakit DBD dan DSS yang lebih buruk.^{5-7,10}

Diagnosis DBD masih sulit ditetapkan karena gejala yang tidak khas di sebagian besar kasus. Pemeriksaan laboratorik rutin juga tidak banyak membantu mendiagnosis penyakit ini dengan cepat dan tepat. Diagnosis pasti infeksi virus Dengue dilakukan dengan cara mengisolasi/membenihkan virus maupun menemukan RNA virus dengan metode reaksi pempolimeran berantai turunan berbalik/*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Metode ini merupakan bakuan emas untuk menemukan virus Dengue, tetapi memiliki keterbatasan karena mahal dan perlu ketrampilan khusus. Saat ini banyak digunakan pemeriksaan serologis yaitu menemukan antibodi IgM, IgG antidengue dan antigen Dengue NS1. Sil dkk¹² dalam telitian terbaru dengan menggunakan metode imunokromatografi untuk menemukan antibodi khas IgA terhadap virus Dengue dengan kepekaan 98,88% dan kekhasan 88,00%. Mereka mendapatkan bahwa hasil uji IgA lebih baik daripada IgM dan IgG yang

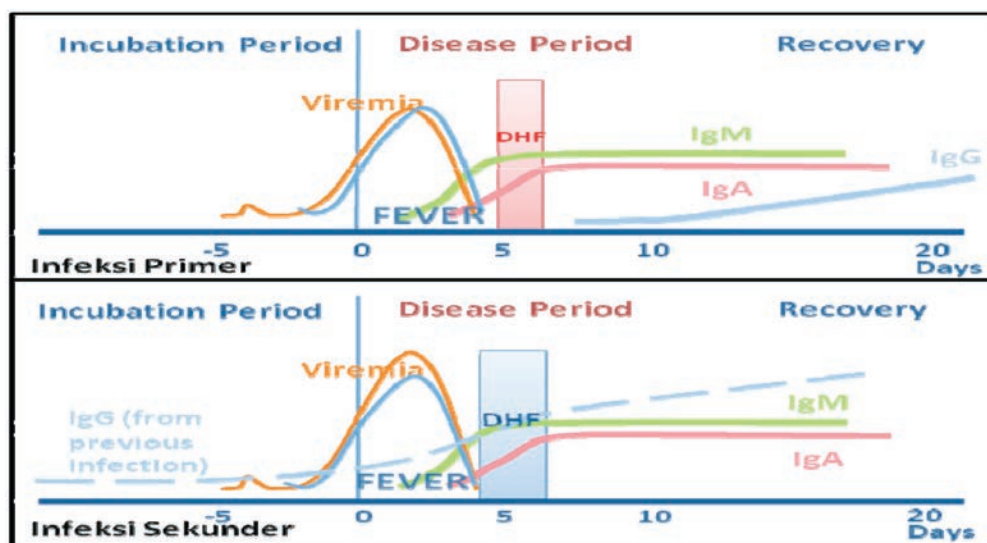
ditemukan, juga yang mereka dapatkan di infeksi primer dan sekunder.⁸⁻¹²

Penelitian IgA untuk menemukan virus Dengue masih terbatas dan belum pernah dilakukan di Makassar, oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan kajian tersebut.

Tujuan penelitian ini adalah menilai IgA antidengue terhadap IgM antidengue dan IgG antidengue dengan metode imunokromatografi di penderita DBD berdasarkan patokan WHO. Manfaat penelitian ini diharapkan dapat memberikan penjelasan ilmiah mengenai perbedaan uji serologis IgA, IgM, dan IgG dengan metode imunokromatografi untuk menemukan DBD. Diharapkan dapat memberikan pilihan metode uji untuk menemukan DBD dan sebagai dasar penelitian lebih lanjut pemeriksaan laboratorik lainnya untuk mendiagnosis DBD.

METODE

Penelitian dilakukan selama masa waktu antara Maret–Juli 2010 secara potong silang (*cross sectional*). Sampel adalah semua penderita yang berumur antara 1–14 tahun yang dirawat di Sub Divisi Infeksi Tropis Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, dan telah didiagnosis DBD berdasarkan patokan WHO 1997. Telah diuji serologis IgM dan IgG cara *Dengue IgM*/uji cepat IgG diusia antara 1–14 tahun. Kejadian yang sama di kerjakan pada kelompok umur. Umumnya pengambilan sampel dilakukan pada hari ke empat sampai ke enam idapan demam karena sebagian (*IgG Rapid Test*) (ACON Laboratories). Dinyatakan infeksi primer apabila IgM (+) dan IgG (-), sedangkan infeksi sekunder apabila IgM(+/-) dan IgG(+). Pemeriksaan IgA



Gambar 1. Gambaran serologis infeksi Dengue primer dan sekunder¹¹

menggunakan sampel serum yang dilakukan dengan alat *ASSURE® Dengue IgA Rapid Test* (MP Biomedicals) menggunakan metode imunokromatografi. Data yang diperoleh dianalisis dengan Uji kenasaban Spearman.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama masa penelitian telah diperoleh 40 sampel yang memenuhi patokan, yaitu 16 orang (40%) laki-laki dan 24 orang (60%) perempuan dengan sebaran umur berkisar besar penderita merupakan rujukan dari puskesmas atau rumah sakit lainnya. Uji serologis IgA (85%) hasilnya hampir sama dengan IgM dan IgG (87,5%) dalam menemukan keberadaan virus Dengue. Anti Dengue IgA lebih banyak ditemukan daripada IgM di infeksi sekunder. Balmaseda dkk, menyatakan bahwa di infeksi sekunder, terdapat kemungkinan temuan IgA lebih peka dibandingkan dengan IgM dalam serum.¹³ Data selengkapnya dapat dilihat di Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	n=40	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	16	40
Perempuan	24	60
Umur (tahun)		
1-5	14	35
6-10	12	30
11-14	14	35
Hari uji serologis setelah mulai demam		
IV-VI	30	75
VII-XIV	10	25
Uji serologis		
IgM (+), IgG (+), IgM/IgG (+)	35	87,5
IgM/IgG (-)	5	12,5
IgA (+)	34	85
IgA (-)	6	15
IgM/IgG (+), IgA (+)	16	40
IgM/IgG (+), IgA (-)	1	2,5
IgM (+)/IgG (-), IgA (+)	10	25
IgM (+)/IgG (-), IgA (-)	1	2,5
IgM (-)/IgG (+), IgA (+)	7	17,5
IgM/IgG (-), IgA (+)	1	2,5
IgM/IgG (-), IgA (-)	4	10

Di Tabel 2 ditunjukkan bahwa IgA memberikan hasil positif sebanyak 10 dari 11 kasus infeksi primer, sedangkan di infeksi sekunder didapatkan 23 dari 24 kasus. Sebagian besar (67,7%) sampel dengan IgA (+) ditemukan di infeksi sekunder. Hal ini menunjukkan bahwa IgA cukup peka untuk mendiagnosis DBD, tetapi tidak dapat digunakan untuk membedakan infeksi primer sekunder.

Di beberapa kasus terdapat keadaan yang tidak sesuai antara IgA dan IgM/IgG. Ada satu kasus infeksi primer yang menunjukkan IgA negatif, hal ini kemungkinan disebabkan belum terjadi perubahan kelas dari IgM ke IgA sebagaimana IgM harus dihasilkan sebelum IgA di infeksi primer.¹³ Perubahan IgA lebih lambat di infeksi primer dibandingkan dengan infeksi sekunder. Di satu kasus infeksi sekunder [IgM(+) dan IgG(+)] dan IgA negatif. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh infeksi sekunder yang lampau, karena IgM dapat ditemukan dalam serum dua sampai tiga bulan. Penemuan IgG lebih lama lagi (sekitar tiga sampai enam bulan masih ditemukan/terdeteksi dan setelah itu menurun perlahan-lahan, sedangkan IgA muncul lebih awal dan bertahan dalam serum hanya satu bulan. Dalam kajian ini ditemukan satu kasus dengan IgM(-)/IgG(-) dan IgA positif, kemungkinan infeksi virus Dengue yaitu tempat IgA sudah ditemukan sebelum IgM/IgG.^{1,9,12-13}

Uji kenasaban *Spearman* untuk hasil uji Dengue IgA terhadap IgM(+)/IgG(-) atau infeksi primer didapatkan nilai koefisien kenasaban r sebesar 0,102 dan nilai p sebesar 0,531. Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat kenasaban antara uji Dengue IgA dan infeksi primer. Namun, untuk hasil uji Dengue IgA terhadap IgM(+/-)/IgG(+) atau infeksi sekunder didapatkan nilai koefisien kenasaban r sebesar 0,372 dan p sebesar 0,18. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat kenasaban yang positif dengan kekuatan kenasaban yang sangat lemah. Hasil berbeda juga didapatkan untuk hasil uji Dengue IgA terhadap IgM(+), IgG(+), atau keduanya positif didapatkan nilai koefisien kenasaban r sebesar 0,688 dan p sebesar 0,001. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat kenasaban positif dengan kekuatan kenasaban yang

Tabel 2. Hasil pemeriksaan serologis Dengue IgA penderita DBD

Penderita DBD menurut WHO n (%)					
		IgM(+), IgG(-) primer	IgM(+/-), IgG(+) sekunder	IgM(-), IgG(-)	Jumlah keseluruhan
IgA	Positif	10 (29,4)	23 (67,7)	1 (2,9)	34 (100)
	Negatif	1 (16,7)	1 (16,7)	4 (66,6)	6 (100)

sedang. Dengan demikian berarti uji Dengue IgA sama baiknya dengan IgM/IgG untuk menemukan virus Dengue.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu tidak menggunakan tambahan uji lain yang memiliki kepekaan dan kekhasan yang lebih tinggi sebagai bakuan emas, jumlah sampel yang dipakai sedikit, dan hari uji serologis sebaiknya lebih awal untuk melihat temuan dini infeksi Dengue.

SIMPULAN DAN SARAN

Didasari kajian ini, dapat disimpulkan bahwa uji Dengue IgA dapat digunakan untuk menemukan infeksi virus Dengue, baik yang utama maupun sekunder. Sebagian besar IgA(+) ditemukan di infeksi sekunder. Pemeriksaan serologis setelah mulai/*onset* demam perlu dipertimbangkan untuk dilakukan lebih awal, mengingat ada kasus IgA ditemukan sebelum IgM/IgG pada hari keempat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suhendro, Nainggolan L. *Demam Berdarah Dengue*. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 4. Jilid 3. Jakarta, Pusat Penerbitan FKUI, 2007; 1709–713.
2. Djunaedi D. *Demam Berdarah*. Malang, UPT Penerbitan UMM, 2006; 1–44.
3. Massi M.N, Sabran A.A. Teknik Identifikasi Serotipe Virus Dengue dengan Uji Reverse Transcription Polymersase Chain Reaction (RT-PCR). Available at: <http://med.unhas.ac.id/DataJurnal/tahun2006.pdf>. Accessed on: September 14th 2009.
4. Sarker S. What and How much we know about Dengue fever?. Available at: <http://www.scribd.com/doc/5000178/Dengue-Fever?autodown=pdf>. Accessed on: August 10th 2009.
5. Sugeng S. Patogenesis dan Perubahan Patofisiologi Infeksi Virus Dengue. Available at: <http://www.pediatrik.com/buletin/20060220-8ma2gi-buletin.pdf>. Accessed on: September 16th 2009.
6. Sutaryo. *Patogenesis dan Patofisiologi Demam Berdarah Dengue*. Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 1992. Available at: <http://www.kalbe.co.id/files.html>. Accessed on: September 6th 2009.
7. Baratawidjaja K.G. Antigen dan Antibodi dalam Imunologi Dasar. Jilid 7. Jakarta, Balai Penerbit FKUI, 2006; 77–79.
8. Setyowati E, Aryati, Prihatini, Probahoedoso M. Y. Evaluasi Pemeriksaan Immunokromatografi Untuk Mendeteksi Antibodi IgM dan IgG Demam Berdarah Dengue Anak. Available at: <http://www.journal.unair.ac.id.pdf>. Accessed on: August 10th 2009.
9. Aryati. Demam Berdarah-Permasalahan dan Perkembangan dalam Kedokteran Laboratorium dalam Kumpulan Naskah Continuing Professional Development on Laboratory Medicine. Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2009; 84–96.
10. ASSURE® Dengue IgA Rapid Test manual kit. 2008.
11. Ong S.H. Molecular Epidemiology of Dengue Viruses from Complete Genome Sequences. Basel, University of Basel, 2010; 1–24.
12. Sil B.K, Ying T.Y, Ahmed F, Hossain A. Development of ASSURE® Dengue IgA Rapid Test for the Detection of Early Dengue Infection. Bangladesh, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, 2008; 1–8.
13. Balmaseda A, Gusman M.G., Hammond S, et al. Diagnosis of Dengue Virus Infection by Detection of specific Immunoglobulin M and IgA Antibodies in Serum and Saliva. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 2003; 10(2): 317–322.