

## STUDI SEROLOGI PADA PASIEN SUSPEK DEMAM BERDARAH DI PUSKESMAS BULILI, KOTA PALU

Devi Oktafiani<sup>1\*</sup>, Intania Riska Putrie<sup>2</sup>, Ryka Marina Walanda<sup>3</sup>, Tri Setyawati<sup>4</sup>

Departemen Biokimia, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Kota Palu, Sulawesi Tengah<sup>1,2,3,4</sup>

\*Corresponding Author : devioktafiani.fk.untad@gmail.com

### ABSTRAK

Demam berdarah merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus *dengue* dengan angka kejadian yang berulang terutama di negara-negara berkembang. Keberhasilan dalam pengendalian penyakit ini belum tercapai dan demam berdarah telah berevolusi dari wabah epidemi yang bersiklus menjadi wabah yang tidak bersifat musiman. Kurangnya dasar ilmiah, hingga saat ini kasus Demam Berdarah *Dengue* (DBD) dapat menjadikan kasus-kasus dengan manifestasi hemoragik dan tingginya angka kematian. Dari segi presentasi klinis, infeksi virus *dengue* secara klinis mirip dengan banyak demam tropis akut lainnya dan pengujian laboratorium memiliki peran penting dalam diagnosis dini dan manajemen pasien. Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran gejala klinis suspek demam berdarah *dengue* dengan penegakan uji laboratorium menggunakan deteksi IgG, IgM dan NS1 berdasarkan jenis kelamin, yang nantinya dapat dipakai sebagai acuan untuk penatalaksanaan yang tepat untuk menghindari kasus DBD dengan manifestasi berat. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain *cross sectional* studi. Sampel yang digunakan adalah plasma darah dari 43 pasien dengan gejala klinis demam berdarah yang berobat jalan di Puskesmas Bulili pada bulan Februari-Juni 2024. Metode sampling yang digunakan adalah *purposive sampling*. Data dianalisis menggunakan uji *chi-square*. Empat puluh tiga sampel plasma dilakukan tes adanya IgG, IgM dan NS1. Hasil tes tersebut didapat 7% positif IgG, 2,3% positif IgM dan 23,25% positif NS1. Gejala klinis yang timbul pada uji laboratorium IgG, IgM dan NS1 tidak spesifik. Uji NS1 harus dilakukan untuk menegakkan diagnosis DBD. Tidak ada hubungan antara deteksi IgG, IgM dan NS1 dengan jenis kelamin dan gejala klinis yang timbul.

**Kata kunci** : *dengue*, gejala, NS1, virus

### ABSTRACT

*Dengue fever is an infectious disease caused by the dengue virus with a recurring incidence, especially in developing countries. Success in controlling this disease has not been achieved, and dengue fever has evolved from a cyclical epidemic outbreak to a non-seasonal outbreak. Lack of scientific basis, until now DHF cases can cause cases with hemorrhagic manifestations and high mortality rates. This study aims to determine the symptoms of suspected dengue fever by enforcing laboratory tests using IgG, IgM and NS1 detection which can later be used as a reference for appropriate management to avoid DHF cases with severe manifestations. This study is a descriptive-analytical study with a cross-sectional study design. The sample used was blood plasma from patients with clinical symptoms of dengue fever who checked themselves at the Bulili Health Center in February - June 2024. The sampling method used was purposive sampling. Data were analyzed using the chi-square test. Forty-three plasma samples were tested for IgG, IgM and NS1. The test results obtained 7% positive IgG, 2,3% positive IgM and 23,25% positive NS1. Clinical symptoms that arise in laboratory tests of IgG, IgM and NS1 are not specific. NS1 test must be performed to establish a diagnosis of DHF. There is no relationship between the detection of IgG, IgM and NS1 with gender, age, and clinical symptoms that arise.*

**Keywords** : *dengue, symptom, NS1, virus*

### PENDAHULUAN

Demam berdarah merupakan salah satu infeksi tropis yang disebabkan oleh virus *dengue*. Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan virus yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes*,

terutama *Aedes aegypti*. Masa inkubasi virus ini berkisar antara empat hingga sepuluh hari sejak gigitan nyamuk yang terinfeksi virus *dengue* hingga timbulnya gejala pada orang yang terinfeksi (WHO, 2009). Demam berdarah merupakan penyakit menular yang angka kejadiannya berulang, terutama di negara-negara berkembang. Meskipun terjadi pertumbuhan ekonomi saat ini, keberhasilan dalam pengendalian penyakit tersebut belum tercapai dan demam berdarah bahkan telah berevolusi dari wabah epidemi yang bersiklus menjadi wabah yang tidak bersifat musiman (Akinsulie & Idris, 2024). Kurangnya dasar ilmiah untuk penatalaksanaan yang tepat pada kasus-kasus dengan manifestasi hemoragik, terutama mengenai prosedur transfusi, mungkin berkontribusi terhadap tingginya angka kematian pada kasus-kasus yang sebenarnya dapat dihindari (Fujimoto & Koifman, 2014).

Sulawesi Tengah merupakan salah satu endemis DBD di Indonesia. Di Provinsi Sulawesi Tengah, kasus DBD berfluktuasi setiap tahunnya dan cenderung semakin meningkat dalam jumlah kasus yang tersebar di seluruh wilayah. Dari 13 Kabupaten/Kota yang melaporkan kasus DBD hingga Desember 2020, tercatat 1.190 kasus atau IR 40,31 per 100.000 penduduk dan 12 kematian (CFR 1.01%) (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah, 2021). Di wilayah kota Palu, infeksi DBD masih tinggi. Berdasarkan Data Dinas Kesehatan Palu tahun 2023, dari bulan Januari hingga Agustus telah terdeteksi 371 kasus DBD. Tingginya kasus DBD di Kota Palu tiap tahunnya merupakan masalah yang berulang dari tahun ke tahun (Dinas Kesehatan Kota Palu *et al.*, 2021)

Dalam penerapan dimasyarakat, diharapkan diagnosis demam berdarah yang cepat, akurat dan hemat biaya sangat penting bagi perawatan klinis karena dapat mencegah perkembangan penyakit menjadi parah. Selain itu, deteksi infeksi *Dengue Virus* (DENV) yang akurat dan cepat dapat menjadi acuan pengendalian vektor dan dapat memberikan data penting untuk memandu kebijakan kesehatan masyarakat, penelitian vaksin serta memantau efektivitas tindakan pengendalian (Raafat *et al.*, 2019a). Situasi ini menuntut kebutuhan untuk mengembangkan dan menguji alat diagnostik yang dapat diterapkan di lapangan. Perkembangan *Rapid Diagnostik Test* (RDT) dalam bentuk *dipstick* telah memungkinkan deteksi infeksi DENV secara cepat (Hunsperger *et al.*, 2016) meskipun sensitivitas dan spesifisitas tes ini mungkin dipengaruhi oleh keberadaan flavivirus lain di wilayah tersebut (Andreata-Santos *et al.*, 2020).

Saat ini, tes berbasis protein Non-Struktural 1 (NS1) DENV telah dikembangkan ke dalam bentuk *dipstick* untuk diagnosis demam berdarah yang cepat dan memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi (Andreata-Santos *et al.*, 2020). Protein DENV NS1 memiliki kadar yang tinggi dalam serum selama fase akut infeksi DENV, terutama terdeteksi selama lima hingga enam hari pertama setelah timbulnya demam (Andreata-Santos *et al.*, 2020). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa test berbasis NS1 dapat digunakan dalam deteksi DENV fase awal, sedangkan untuk deteksi secara tidak langsung dapat menggunakan deteksi serologi IgG dan IgM pada fase akhir infeksi akut (Lee *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2019; Tanzilia *et al.*, 2020)

Akibat tidak adanya pengobatan khusus untuk menyembuhkan demam berdarah dan mencegah komplikasi, maka vaksin yang efektif sangat dibutuhkan. Dengvaxia® adalah satu-satunya vaksin yang tersedia secara komersial untuk mencegah infeksi DENV (Redoni *et al.*, 2020). Namun, karena potensi efek buruk pada populasi *naive*, vaksin ini direkomendasikan untuk orang berusia lebih dari sembilan tahun yang pernah terpapar DENV sebelumnya (Redoni *et al.*, 2020). Manifestasi klinis demam berdarah bervariasi dari penyakit demam non-spesifik hingga bentuk yang lebih parah dengan perdarahan, trombositopenia dan ekstrasvasi plasma bahkan mengakibatkan kematian (de Souza *et al.*, 2013). Pada anak-anak, demam berdarah sering tidak menunjukkan gejala (polisimptomatik) yang dapat mempersulit diagnosis banding. Gambaran karakteristik manifestasi pasien dan hasil konfirmasi laboratorium dapat menjadikan pedoman dalam penatalaksanaan kasus DBD. Penyebab tingginya angka kematian karena pasien terlambat melakukan pengobatan ke pusat kesehatan sehingga penanganannya juga

terlambat. Dalam penelitian ini, diharapkan dapat menilai karakteristik dan mengetahui gambaran gejala suspek Demam Berdarah *Dengue* (DBD) dengan penegakan uji laboratorium menggunakan deteksi IgG, IgM dan NS1 agar dapat dipakai sebagai acuan dalam penatalaksanaan yang lebih tepat sehingga kasus DBD dengan manifestasi berat dapat dihindari.

Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran gejala klinis suspek demam berdarah *dengue* dengan penegakan uji laboratorium menggunakan deteksi IgG, IgM dan NS1 berdasarkan jenis kelamin, yang nantinya dapat dipakai sebagai acuan untuk penatalaksanaan yang tepat untuk menghindari kasus DBD dengan manifestasi berat.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain *cross sectional study*. Empat puluh tiga sampel darah diambil dari pasien dengan suspek DBD. Pengambilan sampel dilakukan pada bulan Februari-Juni 2024 di Puskesmas Bulili serta pengujian sampel dilakukan di Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako. Penanganan sampel dilakukan berdasarkan prosedur keamanan hingga dilakukan pemeriksaan di Laboratorium. Dilakukan uji IgG, IgM dan NS1 pada sampel menggunakan *rapid test Wondfo*. Gejala klinis yang diamati dikumpulkan melalui kuesioner. Hasil uji dan data dilakukan analisis menggunakan SPSS dengan uji *Chi-square*.

## HASIL

### Karakteristik Sampel Penelitian

**Tabel 1. Karakteristik Sampel**

Karakteristik	n	Persentase (%)
<b>Usia (tahun)</b>		
A : 0-10	20	46,5
B : 11 - 20	14	32,6
C : 21 - 30	1	2,3
D : 31 - 40	4	9,3
E : 41 - 50	4	9,3
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	23	53,5
Perempuan	20	46,5

Karakteristik sampel yang didapat pada penelitian ini yaitu pada usia dibawah 10 tahun persentase terbesar yaitu 46,5% atau 20 sampel dari 43 sampel yang dilakukan tes. Sementara untuk jenis kelamin terdapat 23 atau 53,5% laki-laki dan 20 atau 46,5% perempuan dengan suspek DBD.

### Identifikasi Uji IgG, IgM dan NS1

**Tabel 2. Hasil Identifikasi IgG, IgM dan NS1**

Usia (tahun)	IgG	IgM	NS1
0-10	1	0	4
11-20	1	0	5
21-30	0	0	0
31-40	0	1	1
41-50	1	0	0

Berdasarkan tabel 2, identifikasi IgG pada sampel didapat dari 43 sampel 7% positif IgG, 2,3% positif IgM dan 23,25% positif NS1.

**Tabel 3. Hasil Identifikasi IgG, IgM dan NS1 Berdasarkan Jenis Kelamin**

Jenis Kelamin	IgG	IgM	NS1
Laki-laki	1	1	3
Perempuan	2	0	7

### Gejala Pasien Suspek Demam Berdarah *Dengue* (DBD)

Tabel 4 merupakan gejala yang dialami pasien suspek DBD yang memerikasikan diri ke Puskesmas Bulili.

**Tabel 4. Gejala Pasien Suspek DBD**

Gejala	n	
	Ya	Tidak
Demam	43	0
Sakit kepala	33	10
Mual	21	22
Muntah	12	32
Kejang	0	43
Ruam kulit	6	37
Nyeri perut	10	33
Nyeri sendi	20	23
Badan pegal	23	20

### Hubungan Gejala dengan Jenis Kelamin, NS1, IgG dan IgM

**Tabel 5. Hubungan Gejala dengan Jenis Kelamin, NS1, IgG dan IgM**

Gejala	p-value			
	Jenis kelamin	NS1	IgM	IgG
Sakit kepala	0.473	0.575	0.767	0.442
Mual	0.547	0.162	0.512	0.607
Muntah	0.039*	0.17	0.721	0.636
Ruam kulit	0.393	0.429	0.86	0.37
Nyeri perut	0.541	0.575	0.767	0.442
Nyeri sendi	0.548	0.473	0.465	0.446
Badan pegal	0.548	0.011	0.535	0.236

\*p-value < 0,05

Gejala klinis demam dialami oleh semua suspek DBD sedangkan kejang tidak dialami oleh semua pasien yang memerikasikan diri ke Puskesmas.

## PEMBAHASAN

Infeksi *dengue* kini menjadi masalah yang meningkat dan muncul kembali sebagai masalah kesehatan utama di Indonesia termasuk di Kota Palu. Secara klinis, infeksi *dengue* dapat berkisar dari tidak menimbulkan penyakit hingga menyebabkan kematian. Prevalensi tertinggi ditemukan pada kelompok usia 18-30 tahun (38%). Hal ini menunjukkan bahwa penyakit ini menyerang kelompok usia muda dan produktif. Insiden pada kelompok usia ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh (T Patil *et al.*, 2019). Jumlah laki-laki lebih banyak daripada perempuan, hal ini terjadi karena di Indonesia, laki-laki lebih jarang menggunakan pakaian pendek dibandingkan perempuan dan juga karena mereka lebih sering

keluar rumah dibandingkan perempuan sehingga lebih rentan terhadap gigitan nyamuk. Anak-anak dan orang dewasa tampak berbeda dalam hal presentasi klinis dan tingkat keparahan infeksi. Temuan menunjukkan bahwa mereka yang berusia di bawah 12 tahun biasanya menunjukkan gejala dermatologis (ruam, gatal) dan beberapa tanda klinis sakit kepala dan demam dalam profil mereka. Namun, mereka yang berusia 12 tahun ke atas sebagian besar ditandai dengan tanda dan gejala umum (sakit kepala, nyeri *retro-orbital*, nyeri punggung, pusing, menggigil) (Flórez *et al.*, 2024). Berdasarkan (WHO, 2009) orang yang berada pada tahap awal infeksi dapat mengalami demam mendadak dan gejala yang tidak spesifik seperti nyeri tubuh, mialgia, eritema kulit, kemerahan pada wajah, sakit kepala, dan artralgia yang umum terjadi pada sindrom demam lainnya. Ini didefinisikan sebagai fase akut penyakit dan biasanya berlangsung selama dua hingga tujuh hari. Penelitian ini dilakukan di Puskesmas Bulili yang merupakan faskes pertama, dengan gejala utama yaitu demam lebih dari 3 hari.

IgM spesifik yang muncul menunjukkan adanya infeksi aktif dan biasanya berlangsung hingga 3 bulan. Namun, pada infeksi sekunder DENV, kadar IgM mungkin jauh lebih rendah atau tidak terdeteksi. Setelah 10-12 hari, IgG spesifik seumur hidup diproduksi (Lima *et al.*, 2022). Secara rutin, diagnosis laboratorium infeksi DENV dapat dilakukan dengan isolasi virus dan/atau deteksi asam nukleat virus, uji serologis untuk mendeteksi antibodi spesifik (IgM/IgG), antigen (NS1) dan deteksi antigen virus dalam jaringan, yang sesuai selama fase penyakit tertentu. Dalam serologi, beberapa metode dapat digunakan untuk mendeteksi antigen virus dan/atau antibodi spesifik, yang diproduksi oleh inang sebagai respons terhadap infeksi DENV. Pada kasus infeksi *dengue* primer, IgM dapat ditemukan pada hari ke-3 hingga ke-5 dan bertahan selama 2 hingga 3 bulan, sedangkan IgG muncul pada hari ke-14 dan bertahan seumur hidup. Pasien dengan infeksi sekunder biasanya memiliki hasil IgG positif, tetapi tidak selalu dengan hasil IgM positif, infeksi sekunder menunjukkan peningkatan IgG bersamaan dengan antibodi IgM dalam satu hingga dua hari setelah timbulnya gejala (Wang & Sekaran, 2010)

Penggunaan pendekatan kuantitatif terhadap kadar Imunoglobulin G (IgG) dapat membantu membedakan individu dengan paparan primer (seropositif primer) dari mereka yang terpapar sekunder (seropositif sekunder) (Minh Lam *et al.*, 2019). Kinerja skrining dapat ditingkatkan dengan memasukkan usia pasien dan intensitas penularan ke dalam interpretasi kadar IgG (Minh Lam *et al.*, 2019). Dalam penelitian ini kadar IgG yang ditemukan pada pasien rendah dengan gejala yang sama pada positif IgG.

NS1 adalah glikoprotein yang disekresikan dari sel yang terinfeksi sebagai heksamer dan dapat diukur untuk mendeteksi infeksi *dengue*. Tidak seperti IgM dan IgG, protein ini hadir selama fase viremia akut infeksi yang konsisten dengan perannya dalam replikasi virus. Kehadirannya yang dini, spesifisitas terhadap *dengue* dan kelimpahannya dalam serum membuatnya berguna untuk diagnosis dini serta kebutuhan hanya untuk satu sampel memungkinkannya untuk menginformasikan manajemen klinis (Raafat *et al.*, 2019b). Uji berbasis antigen NS1 dapat mendeteksi infeksi *dengue* selama fase akut penyakit (hari pertama hingga ketujuh) dan tidak memerlukan serum berpasangan. Selain itu, format aliran lateral dari pengujian ini cocok untuk diterapkan di lingkungan yang terdesentralisasi. Dengan demikian, uji ini memiliki potensi besar untuk memberikan diagnosis infeksi virus *dengue* yang tepat waktu dan secara signifikan meningkatkan manajemen pasien. Sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi keduanya diinginkan untuk mendukung manajemen pasien secara individual, khususnya di lingkungan dengan keterbatasan sumber daya yang mana rujukan segera dari hasil positif palsu atau negatif palsu yang diduga untuk pemeriksaan diagnostik lebih lanjut seringkali tidak memadai.

Diagnosis awal bergantung pada gejala klinis. Konfirmasi diagnosis secara rutin dilakukan dengan uji serologis. Untuk mendiagnosis infeksi akut, metode yang lebih disukai yang digunakan saat ini adalah deteksi protein Non Struktural 1(NS1) dan antibodi IgM dan IgG

antivirus *dengue* menggunakan uji *rapid test*. NS1 adalah glikoprotein yang sangat terkonservasi yang terdapat dalam konsentrasi tinggi dalam serum pasien yang terinfeksi *dengue* dari Hari ke-1 hingga Hari ke-9 setelah timbulnya demam. Oleh karena itu, pasien dengan infeksi sekunder biasanya akan memiliki hasil IgG positif, tetapi tidak selalu dengan hasil IgM positif (Rai A *et al.*, 2019).

Hasil tes IgM *dengue* yang negatif sementara tes NS1 positif menunjukkan bahwa berada pada tahap awal infeksi *dengue*, yang mana tubuh belum menghasilkan tingkat antibodi IgM yang terdeteksi, tetapi virus itu sendiri (antigen NS1) masih ada dalam darah. Sejalan dengan penelitian dari (Lee *et al.*, 2019), yang menyatakan bahwa uji NS1 merupakan deteksi pada awal infeksi yaitu sekitar 4-5 hari setelah infeksi. Awal infeksi tersebut virus dapat dideteksi menggunakan deteksi NS1 dan juga RT-PCR (Blacksell *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2019; Lu *et al.*, 2019). Setelah akhir fase akut IgG dan IgM mulai dapat dideteksi (Tanzilia *et al.*, 2020)

## KESIMPULAN

Pasien dengan suspek DBD yang positif dengan uji NS1 terdapat 23,25% dengan gejala umum yaitu demam, mual, sakit kepala dan nyeri pada persendian. Tidak ada hubungan antara deteksi IgG, IgM dan NS1 dengan jenis kelamin dan gejala klinis yang timbul.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) BLU Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Riset dan Teknologi Universitas Tadulako Nomor: 2653/UN28/KU/2024 yang mendanai penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akinsulie, O. C., & Idris, I. (2024). *Global re-emergence of dengue fever: The need for a rapid response and surveillance. The Microbe*, 4, 100107. <https://doi.org/10.1016/J.MICROB.2024.100107>
- Andreato-Santos, R., Pereira, S. S., Pereira, L. R., Félix, A. C., Romano, C. M., & Ferreira, L. C. de S. (2020). *Specificity of NS1-based immunochromatographic tests for dengue virus with regard to the Zika virus protein. International Journal of Infectious Diseases*, 95, 276–278. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.012>
- Blacksell, S. D., Jarman, R. G., Bailey, M. S., Tanganuchitcharnchai, A., Jenjaroen, K., Gibbons, R. V., Paris, D. H., Premaratna, R., De Silva, H. J., Lalloo, D. G., & Day, N. P. J. (2011). *Evaluation of six commercial point-of-care tests for diagnosis of acute dengue infections: The need for combining NS1 antigen and IgM/IgG antibody detection to achieve acceptable levels of accuracy. Clinical and Vaccine Immunology*, 18(12), 2095–2101. <https://doi.org/10.1128/CVI.05285-11>
- de Souza, L. J., Bastos Pessanha, L., Carvalho Mansur, L., Assed de Souza, L., Barbosa Tâmega Ribeiro, M., do Vale da Silveira, M., & Damian Souto Filho, J. T. (2013). *Comparison of clinical and laboratory characteristics between children and adults with dengue. Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 17(1), 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.08.020>
- Dinas Kesehatan Kota Palu, Iva Nur Anifa, Sk., ANGGOTA Asrul Sy Deluma, S., Listi Sintiadewi, S., Rusnah KONTRIBUTOR Bidang Pencegahan Pencegahan Penyakit, Mk., Kesehatan Masyarakat, B., Pelayanan Kesehatan, B., Pelayanan, B., Daya Kesehatan di Lingkup Dinas Kesehatan Kota Palu Puskesmas se-Kota Palu Badan Pusat Statistik Kota

- Palu Dinas Kependudukan, S., & Sipil Kota Palu BMKG Kota Palu REDAKSI Dinas Kesehatan Kota Palu Jalan Balai, C. (2021). *Profil Kesehatan Kota Palu*.
- Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah. (2021). *Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Tengah*. <http://dinkes.sultengprov.go.id>
- Flórez, J. E. S., Velasquez, K. M., Cardona, Á. M. S., Jaramillo, B. N. R., Díaz, Y. E. O., Cardona, L. S. G., & Naranjo, M. A. (2024). Clinical Manifestations of Dengue in Children and Adults in a Hyperendemic Region of Colombia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *110*(5), 971–978. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.23-0717>
- Fujimoto, D. E., & Koifman, S. (2014). Clinical and laboratory characteristics of patients with dengue hemorrhagic fever manifestations and their transfusion profile. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, *36*(2), 115–120. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20140027>
- Hunsperger, E. A., Sharp, T. M., Lalita, P., Tikomaidraubuta, K., Cardoso, Y. R., Naivalu, T., Khan, A. S., Marfel, M., Hancock, W. T., Tomashek, K. M., & Margolis, H. S. (2016). Use of a rapid test for diagnosis of dengue during suspected dengue outbreaks in resource-limited regions. *Journal of Clinical Microbiology*, *54*(8), 2090–2095. <https://doi.org/10.1128/JCM.00521-16>
- Lee, H., Ryu, J. H., Park, H. S., Park, K. H., Bae, H., Yun, S., Choi, A. R., Cho, S. Y., Park, C., Lee, D. G., Lim, J., Lee, J., Lee, S., Shin, S., Park, H., & Oh, E. J. (2019). Comparison of Six Commercial Diagnostic Tests for the Detection of Dengue Virus Non-Structural-1 Antigen and IgM/IgG Antibodies. *Annals of Laboratory Medicine*, *39*(6), 566–571. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.6.566>
- Lima, M. R. Q., Nunes, P. C., & Santos, F. B. Dos. (2022). Serological Diagnosis of Dengue. *Methods in Molecular Biology*, *2409*, 173–196.
- Lu, Y., Sengvilaipaseuth, O., Chanthongthip, A., Phonemixay, O., Vongsouvath, M., Phouminh, P., Blacksell, S. D., Newton, P. N., & Dubot-Pérès, A. (2019). Comparison of two commercial ELISA kits for the detection of anti-dengue IgM for routine dengue diagnosis in Laos. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, *4*(3). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4030111>
- Minh Lam, H., Thi Phuong, H., Ha Thao Vy, N., Thi Le Thanh, N., Ngoc Dung, P., Thi Ngoc Muon, T., Van Vinh Chau, N., Rodríguez-Barral, I., T Cummings, D. A., Wills, B. A., Boni, M. F., Rabaa, M. A., & Clapham, H. E. (2019). *Serological inference of past primary and secondary dengue infection: implications for vaccination*. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0207>
- Raafat, N., Blacksell, S. D., & Maude, R. J. (2019a). A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control. In *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (Vol. 113, Issue 11, pp. 653–660). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz068>
- Raafat, N., Blacksell, S. D., & Maude, R. J. (2019b). A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control. In *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (Vol. 113, Issue 11, pp. 653–660). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz068>
- Rai A, Azad S, Nautiyal S, & Acharya S. (2019). Correlation between hematological and serological parameters in dengue patients-an analysis of 2022 cases. *Original Research Article Pathology Update: Tropical Journal of Pathology & Microbiology Available Online at: Www.Medresearch.In*, *547*. <https://doi.org/10.17511/jopm.2019.i8.07>
- Redoni, M., Yacoub, S., Rivino, L., Giacobbe, D. R., Luzzati, R., & Bella, S. (2020). Dengue: Status of current and under-development vaccines. *Reviews in Medical Virology*, *20*(4).

- T Patil, S., K.L, Dr. V., & N. G, Dr. K. (2019). *A study of clinical manifestations and complications of dengue fever in medical college hospital. International Journal of Medical Research and Review*, 7(3), 224–230. <https://doi.org/10.17511/ijmrr.2019.i03.13>
- Tanzilia, M. F., Zuroidah, N., Ayu Eka Putri Sunari, I. G. A., Wrahatnala, B. J., Nisa, F. K., Hakim, Rohman, A., Wardhani, P., Husada, D., Tarmizi, S. N., & Aryati. (2020). *Comparative diagnostic value of anti-dengue IgG, anti-dengue IgM of two rapid tests in dengue virus infection. In International Journal of Pharmaceutical Research* (Vol. 12, Issue 4, pp. 1657–1664). Advanced Scientific Research. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.241>
- Wang, S. M., & Sekaran, S. D. (2010). *Early diagnosis of dengue infection using a commercial dengue duo rapid test kit for the detection of NS1, IGM, and IGG. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(3), 690–695. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0117>
- WHO. (2009). *Dengue guidelines, for diagnosis, treatment, prevention and control*. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf). Geneva: World Health Organization