**PREVALENSI INFEKSI DENGUE BERDASARKAN**

**HASIL PEMERIKSAAN NS1 ANTIGEN PADA PASIEN**

**DI NIKI DIAGNOSTIC CENTER TAHUN 2011-2012**

**D.P.G. Jananuraga Maharddhika1 dan I Wayan Putu Sutirta Yasa2**

1. Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

2. Departemen/SMF Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

**ABSTRAK**

Dengue merupakan penyakit akibat infeksi virus dengue yang penularannya melalui nyamuk dan menyebabkan berbagai manisfestasi klinis, baik mulai dari asimtomatik maupun simtomatik ringan hingga berakibat fatal. Untuk mendiagnosis secara cepat dan tepat, pemeriksaan awal sangat diperlukan. Protein nonstruktural 1 (NS1) antigen sebagai biomarker dalam diagnosis awal infeksi dengue, merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang penting dilakukan karena sudah dapat dideteksi sebelum antibodi terbentuk. Penelitian menggunakan rancangan studi retrospektif dengan mengambil data pasien yang melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue di Niki Diagnostic Center tahun 2011-2012. Pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling.* Hasil yang didapat dari catatan medis tersebut kemudian dijabarkan secara deskriptif dengan tabel dan narasi. Pasien yang melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue di Niki Diagnostic Center pada tahun 2011 berjumlah 140 orang dengan lelaki 63 orang (45,0%) dan perempuan 77 orang (55,0%), sedangkan pada tahun 2012 berjumlah 285 orang dengan lelaki 166 orang (58,2%) dan perempuan 119 orang (41,8%). Untuk kelompok umur yang paling banyak melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue adalah masa balita 0-5 tahun dengan jumlah 74 orang (52,9%) pada tahun 2011 dan 161 orang (58,2%) pada tahun 2012. Pada pemeriksaan NS1 antigen dengue tahun 2011 didapatkan hasil positif infeksi dengue sebanyak 18 dari 140 orang (12,9%) dengan kelompok terbanyak terjadi infeksi dengue adalah perempuan 66,7% dan masa dewasa 18-40 tahun 27,8%. Pada tahun 2012 didapatkan hasil positif infeksi dengue sebanyak 34 dari 285 orang (11,9%) dengan kelompok terbanyak terjadi infeksi dengue adalah lelaki 61,8% dan masa dewasa 18-40 tahun 47,1%.

**Kata Kunci***: infeksi virus dengue, NS1 antigen*

**PREVALENCE OF DENGUE INFECTION BASED ON**

**NS1 ANTIGEN EXAMINATION IN PATIENTS AT**

**NIKI DIAGNOSTIC CENTER DURING 2011-2012**

**ABSTRACT**

Dengue is a disease caused by infection with dengue virus, which is transmitted by mosquitoes and can cause a variety of clinical manifestation, either asymptomatic or mild symptomatic to fatal. To diagnose accurately, early examination is needed. Nonstructural protein 1 (NS1) antigen is one examination that is used as a new biomarker in the early diagnosis of dengue infection. Several studies have been conducted expressing the importance of NS1 antigen as a biomarker because it can be detected before antibodies are formed. The study design was retrospective study by taking the data of patients undergoing examination dengue NS1 antigen in Niki Diagnostic Center in 2011-2012. The sample selection is done by consecutive sampling. The results obtained from the medical records are then presented descriptively with tables and narration. Patients who did a dengue checkup of NS1 antigen in Niki Diagnostic Center in 2011 amounted to 140 people with 63 men (45.0%) and 77 women (55.0%), whereas in 2012 amounted to 285 people with 166 men (58.2%) and 119 women (41.8%). For the age group with the most number of examination of dengue NS1 antigen is infant 0-5 years consists of 74 persons (52.9%) in 2011 and 161 people (58.2%) in 2012. On examination of dengue NS1 antigen in 2011, resulted in positive dengue infection as many as 18 of the 140 people (12.9%) with the largest group of dengue infection consists of 66.7% women and 27.8% adulthood 18-40 years. In 2012 examination dengue NS1 antigen positive results obtained dengue infection as many as 34 of 285 people (11.9%) with the largest group of dengue infection of 61.8% male and 47.1% adulthood 18-40 years.

**Keywords** : *dengue virus infection, NS1 antigen*

**PENDAHULUAN**

Dengue merupakan penyakit akibat infeksi virus dengue (DENV) yang penularannya melalui nyamuk dan cepat menyebar di dunia. Setiap tahunnya, diperkirakan 50 juta orang terinfeksi dengue dengan 1/5 jumlah penduduk dunia atau sekitar 2,5 miliar orang tinggal di daerah endemik dengue. Dengue di daerah endemik menimbulkan beban kesehatan, ekonomi, dan sosial yang signifikan.1

Jumlah kasus demam dengue dan demam berdarah dengue meningkat setiap tahunnya di seluruh dunia, yakni 479.848 kasus pada tahun 1990-1999 menjadi 925.896 kasus pada tahun 2000-2007.1 Hal ini sama terjadi di Indonesia, angka kejadian demam dengue dan demam berdarah dengue relatif meningkat dari tahun 2000-2003, yaitu 15,9; 21,66; 19,24; dan 23,87 per 100.000 penduduk.2,3

Infeksi dengue secara terus-menerus menjadi masalah kesehatan yang sangat berbahaya di berbagai negara tropis di dunia, salah satunya Indonesia.2,3 Penularan virus dengue ke manusia dengan perantara vector yaitu nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang telah terinfeksi virus dengue melalui gigitannya. Faktor lingkungan memiliki peranan dalam perkembangbiakan nyamuk tersebut.2,4

Virus dengue adalah virus RNA rantai tunggal yang termasuk ke dalam famili flaviviridae, genus flavivirus dan memiliki 4 jenis serotipe virus, yakni DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4 yang seluruhnya terdapat di Indonesia. Genom virus dengue memiliki ukuran molekul 11 kb yang mengkode 3 protein struktural, yakni C (*core protein*), M (*membrane protein*), dan E (*envelope protein*). Selain itu, genom virus dengue juga mengkode 7 protein nonstruktural (NS), yakni NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, dan NS5.5

Infeksi dengue ini dapat menyebabkan berbagai manisfestasi klinis, baik tanpa gejala (asimtomatik) maupun dengan berbagai gejala (simtomatik) berupa gejala dari yang ringan hingga berakibat fatal. Adapun gejala-gejala tersebut, mulai dari demam ringan yang tidak spesifik (*undifferentiated febrile illness*), demam dengue (DD) hingga dalam bentuk yang lebih berat berupa demam berdarah dengue (DBD) dan sindrom syok dengue (SSD).6,7

Untuk mendiagnosis secara tepat, pemeriksaan yang wajib dilakukan adalah anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Selain itu, dalam mendiagnosis dibutuhkan pemahaman mengenai imunopatogenesis infeksi dengue terkait manifestasi klinis, pemeriksaan laboratorium yang tepat dan interpretasi hasil pemeriksaan laboratorium guna melengkapi manifestasi klinis yang ada. Saat ini pemeriksaan laboratorium yang sering dilakukan adalah pemeriksaan hematologi rutin/darah lengkap untuk melihat adanya trombositopenia dan peningkatan kadar hematokrit. Selain pemeriksaan tersebut, untuk memastikan diagnosis pemeriksaan penunjang yang bersifat konfirmatif juga diperlukan, seperti NS1 antigen dengue, serologis antibodi IgG, IgM atau serotipe virus. 8

Saat ini, NS1 antigen digunakan sebagai biomarker baru dalam diagnosis awal infeksi dengue. Beberapa studi yang telah dilakukan menyatakan pentingnya NS1 antigen sebagai biomarker karena sudah dapat dideteksi sebelum antibodi terbentuk.9,10

Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui prevalensi infeksi dengue berdasarkan hasil pemeriksaan NS1 antigen dengue di Niki Diagnostic Center tahun 2011-2012.

**MATERI DAN METODE**

Penelitian menggunakan rancangan studi retrospektif dengan mengambil data pasien yang melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue di Niki Diagnostic Center tahun 2011-2012. Pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu dengan memasukan setiap pasien yang telah melakukan pemeriksaan NS1 antigen di Niki Diagnostic Center pada tahun 2011-2012. Besar sampel pada penelitian ini adalah sebanyak pasien yang melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue pada tahun 2011-2012. Hasil yang didapat dari catatan medis tersebut kemudian dijabarkan secara deskriptif dengan tabel dan narasi.

**HASIL**

Pasien yang melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue di Niki Diagnostic Center berjumlah 140 orang pada tahun 2011 dan 285 orang pada tahun 2012 (Tabel 1). Pada tahun 2011, terdapat 63 orang lelaki (45,0%) dan 77 orang perempuan (55,0%).

Pada tahun 2012 terjadi peningkatan jumlah pasien yang melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue menjadi 285 orang dengan 166 orang lelaki (58,2%) dan 119 orang perempuan (41,8%). Untuk kelompok umur yang paling banyak melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue adalah masa balita 0-5 tahun dengan jumlah 74 orang (52,9%) pada tahun 2011 dan 161 orang (58,2%) pada tahun 2012.

**Tabel 1.** Karakteristik demografi pasien yang melakukan pemeriksaan NS1 antigen di Niki Diagnostic Center

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variabel** | **Tahun 2011** | | **Tahun 2012** | |
| **n** | **%** | **n** | **%** |
| **Jenis Kelamin** | | | | |
| Lelaki | 63 | 45,0 | 166 | 58,2 |
| Perempuan | 77 | 55,0 | 119 | 41,8 |
| Total | 140 | 100,0 | 285 | 100,0 |
|  |  |  |  |  |
| **Umur** | | | | |
| 0-5 th. | 74 | 52,9 | 161 | 56,5 |
| 6-11 th. | 19 | 13,6 | 44 | 15,4 |
| 12-17 th. | 8 | 5,7 | 11 | 3,9 |
| 18-40 th. | 21 | 15,0 | 48 | 16,8 |
| 41-65 th. | 16 | 11,4 | 16 | 5,6 |
| >65 th. | 2 | 1,4 | 5 | 1,8 |
| Total | 140 | 100,0 | 285 | 100,0 |

Pada pemeriksaan NS1 antigen dengue tahun 2011 didapatkan hasil positif infeksi dengue sebanyak 18 dari 140 orang (12,9%) dengan 6 orang lelaki (33,3%) dan 12 orang perempuan (66,7%), sedangkan hasil negatif sebanyak 122 dari 140 orang (87,1%) (Tabel 2). Dari yang positif infeksi dengue paling banyak terjadi pada masa dewasa 18-40 tahun sebanyak 5 dari 18 orang (27,8%). Namun, kecenderungan terjadi infeksi dengue terbanyak terdapat pada masa remaja 12-17 tahun dengan 4 positif dari 8 orang (50,0%) dan masa lanjut usia >65 tahun dengan 1 positif dari 2 orang (50,0%).

**Tabel 2.** Prevalensi infeksi dengue berdasarkan hasil pemeriksaan NS1 antigen dengue tahun 2011

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variabel** | **Positif** | | **Negatif** | | **Total** | |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| **Jenis Kelamin** | | | | | | |
| Lelaki | 6 | 33,3 | 57 | 46,7 | 63 | 45,0 |
| Perempuan | 12 | 66,7 | 65 | 53,3 | 77 | 55,0 |
| Total | 18 | 12,9 | 122 | 87,1 | 140 | 100,0 |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Umur** | | | | | | |
| 0-5 th. | 4 | 22,2 | 70 | 57,4 | 74 | 52,9 |
| 6-11 th. | 2 | 11,1 | 17 | 13,9 | 19 | 13,6 |
| 12-17 th. | 4 | 22,2 | 4 | 3,3 | 8 | 5,7 |
| 18-40 th. | 5 | 27,8 | 16 | 13,1 | 21 | 15,0 |
| 41-65 th. | 2 | 11,1 | 14 | 11,5 | 16 | 11,4 |
| >65 th. | 1 | 5,6 | 1 | 0,8 | 2 | 1,4 |
| Total | 18 | 12,9 | 122 | 87,1 | 140 | 100,0 |

Berbeda dengan tahun 2011, pada tahun 2012 pemeriksaan NS1 antigen dengue didapatkan hasil positif infeksi dengue sebanyak 34 dari 285 orang (11,9%) (Tabel 3). Hasil pemeriksaan ini berdasarkan jenis kelamin terdapat 21 orang lelaki (61,8%) dan 13 orang perempuan (38,2%), sebaliknya hasil negatif sebanyak 251 dari 285 orang (88,1%). Dari yang positif infeksi dengue paling banyak terjadi pada masa dewasa 18-40 tahun sebanyak 16 dari 34 orang (47,1%), dengan kecenderungan terjadi infeksi dengue terbanyak terdapat pada kelompok ini dengan 16 positif dari 48 orang (33,3%).

**Tabel 3.** Prevalensi infeksi dengue berdasarkan hasil pemeriksaan NS1 antigen dengue tahun 2012

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Variabel** | **Positif** | | **Negatif** | | **Total** | |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| **Jenis Kelamin** | | | | | | |
| Lelaki | 21 | 61,8 | 145 | 57,8 | 166 | 58,2 |
| Perempuan | 13 | 38,2 | 106 | 42,2 | 119 | 41,8 |
| Total | 34 | 11,9 | 251 | 88,1 | 285 | 100,0 |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Umur** | | | | | | |
| 0-5 th. | 3 | 8,8 | 158 | 62,9 | 161 | 56,5 |
| 6-11 th. | 9 | 26,5 | 35 | 13,9 | 44 | 15,4 |
| 12-17 th. | 3 | 8,8 | 8 | 3,2 | 11 | 3,9 |
| 18-40 th. | 16 | 47,1 | 32 | 12,8 | 48 | 16,8 |
| 41-65 th. | 2 | 5,9 | 14 | 5,6 | 16 | 5,6 |
| >65 th. | 1 | 2,9 | 4 | 1,6 | 5 | 1,8 |
| Total | 34 | 11,9 | 251 | 88,1 | 285 | 100,0 |

**PEMBAHASAN**

Infeksi dengue merupakan infeksi akibat virus dengue dengan spektrum klinis yang luas dari asimptomatik hingga simptomatik. Pada keadaan simptomatik, kondisi yang dapat terjadi baik dari ringan berupa demam dengue hingga berat berupa demam berdarah dengue (DBD) dan sindrom syok dengue (SSD). Untuk itu diperlukan cara mendiagnosis yang cepat dan tepat, guna mencegah perburukan infeksi berupa kebocoran plasma, perdarahan hingga syok.6,7

Protein NS1 yang disekresikan diawal terjadi infeksi dengue dapat mengikat sulfat heparin pada berbagai sel, seperti sel epitel, fibroblas, hepatosit, dan beberapa sel endotel. Pengikatan protein NS1 pada permukaan sel endotel dapat menginduksi aktivasi komplemen yang dapat berkontribusi dalam patogenesis terjadinya kebocoran pembuluh darah yang terjadi pada pasien DBD/SSD. Selain itu, kebocoran pembuluh darah disebabkan oleh protein NS1 yang mengikat protrombin dan menghambat aktivasi, sehingga terjadi kelaianan serta memperpanjang APTT dalam minggu pertama onset demam.5

Hasil pemeriksaan NS1 antigen dapat dideteksi di sirkulasi pasien yang telah terinfeksi dengue pada hari pertama demam dan bertahan hingga hari kesembilan dengan level dalam darah 0,01–50 µg/ml. Jika dibandingkan dengan IgM, NS1 antigen dapat dideteksi lebih awal, karena IgM baru muncul pada hari ketiga atau keempat demam, tetapi IgM dapat terus bertahan dalam sirkulasi hingga lebih dari hari kesebelas. Maka dari itu, pemeriksaan NS1 antigen merupakan alternatif pemeriksaan yang berguna terhadap metode yang telah ada saat ini dan memungkinkan diagnosis awal infeksi dengue.5,11

Pemeriksaan NS1 antigen dengue yang dilakukan di Niki Diagnostic Center pada tahun 2011 didapatkan prevalensi infeksi dengue adalah 18 positif dari 140 orang pasien (12,9 %). Dari hasil pemeriksaan yang positif, kelompok terbanyak terjadi infeksi dengue adalah perempuan 66,7% dan masa dewasa 18-40 tahun 27,8%.

Berbeda dengan tahun tahun 2011, pada tahun 2012 terjadi peningkatan pasien yang melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue dari 140 orang menjadi 285 orang. Berdasarkan hasil pemeriksaan NS1 antigen dengue tahun 2012, prevalensi infeksi dengue adalah 34 positif dari 285 orang pasien (11,9%). Dari hasil pemeriksaan tersebut didapatkan kelompok terbanyak terjadi infeksi dengue adalah lelaki 61,8% dan masa dewasa 18-40 tahun 47,1%.

Peningkatan pasien yang melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue kemungkinan disebabkan oleh semakin banyak pasien yang mengalami infeksi dengan keluhan demam yang merupakan gejala prodormal beberapa infeksi, salah satunya infeksi dengue. Selain itu, peningkatan tersebut kemungkinan disebabkan pemeriksaan NS1 antigen dengue yang mulai dikenal dan diyakini mampu menegakkan diagnosis infeksi dengue dengan didukung biaya yang dibutuhkan relatif tidak mahal dan hasil yang cepat keluar.

Masa balita 0-5 tahun merupakan kelompok yang paling banyak melakukan pemeriksaan NS1 antigen dengue, yakni 74 orang pada tahun 2011 dan 161 orang pada tahun 2012. Hal ini terjadi kemungkinan akibat balita yang rentan terinfeksi baik bakteri maupun virus dengan keluhan demam. Oleh karena itu, dilakukan pemeriksaan terhadap infeksi dengue karena infeksi ini harus segera ditegakkan atau disingkirkan karena kondisi ini sangat mudah berubah menjadi kondisi yang lebih buruk bahkan mengancam nyawa.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui sensitivitas dan spesifisitas dari pemeriksaan NS1 antigen dengue. Penelitian yang dilakukan Wang mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas SD dengue NS1 Ag ELISA adalah 76,76% dan 98,31%.12 Berbeda dengan Dussart yang meneliti sensitivitas Platelia Dengue NS1 Ag berdasarkan pada serotipe virus dengue dan onset demam.13 Sensitivitas Platelia Dengue NS1 Ag berdasarkan pada serotipe virus yang dideteksi dengan RT-PCR atau isolasi virus adalah sebagai berikut: DENV-1 90,5%; DENV-2 88,1%; DENV-3 87,9%; DENV-4 89,6%; dan total seluruh serotipe 88,7%.13 Untuk sensitivitas Platelia Dengue NS1 Ag berdasarkan pada onset demam sebagai berikut: hari 0 100,0%; hari 1 87,1%; hari 2 91,5%; hari 3 85,0%; hari 4 76,0%; hari 5 42,1%; hari 6 94,4%; hari ≥7 45,0%; dan total 81,6%.13 Selanjutnya Osorio memaparkan 5 tes antigen komersial, yakni Platelia™ Dengue NS1 Ag, Pan-E™ Dengue Early ELISA, SD Dengue NS1 Ag ELISA, Dengue NS1 Ag STRIP™, dan SD BIOLINE™ Dengue Duo (NS1/IgM/IgG) memiliki sensitivitas 51,0% - 81,7% dan spesifisitas 89,1% - 96,7%.14

Jadi pemeriksaan NS1 antigen dapat digunakan sebagai alat diagnosis dini infeksi dengue akut guna mencegah kondisi klinis yang lebih buruk seperti perdarahan dan syok. Pemeriksaan ini kurang baik dilakukan untuk memantau infeksi yang sudah berlangsung lama atau dalam fase demam konvalensi karena level serum NS1 antigen dalam darah mulai berkurang sejak terjadinya infeksi. Untuk itu diperlukan kombinasi pemeriksaan penunjang, baik dengan tes serologis ataupun isolasi virus.

**SIMPULAN**

Jadi prevalensi infeksi dengue di Niki Diagnostic Center pada tahun 2011 adalah 18 positif dari 140 orang pasien (12,9 %). Dari hasil pemeriksaan yang positif, kelompok terbanyak terjadi infeksi dengue adalah perempuan 66,7% dan masa dewasa 18-40 tahun 27,8%. Prevalensi infeksi dengue di Niki Diagnostic Center pada tahun 2012 adalah 34 positif dari 285 orang pasien (11,9%). Dari hasil pemeriksaan tersebut didapatkan kelompok terbanyak terjadi infeksi dengue adalah lelaki 61,8% dan masa dewasa 18-40 tahun 47,1%. Pemeriksaan NS1 antigen ini dapat digunakan sebagai alat diagnosis dini infeksi dengue akut berdasarkan spesifisitas yang tinggi.

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih penulis sampaikan kepada Niki Diagnostic Center yang telah membantu dan memberi kesempatan dalam penggunaan data pasien sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. World Health Organization (WHO). Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. France: WHO. 2009.
2. Lestari, K. Epidemiologi dan Pencegahan Demam Berdarah Dengue (DBD) di Indonesia. *Farmaka* 2007; 5(3): 12-29.
3. Citraresmi, E. Diagnosis dan Tata Laksana Demam Berdarah Dengue pada Kejadian Luar Biasa Tahun 2004 di Enam Rumah Sakit di Jakarta. Jakarta: Tesis Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2006.
4. Hadi, UK., S. Soviana dan DD. Gunandini. Aktivitas Nokturnal Vektor Demam Berdarah Dengue di Beberapa Daerah di Indonesia. *Jurnal Entomologi Indonesia* 2012; 9(1): 1-6.
5. Chuang, YC., SY. Wang, YS. Lin, HR. Chen, and TM. Yeh. Re-Evaluation of the Pathogenic Roles of Nonstructural Protein 1 and Its Antibodies During Dengue Virus Infection. *Journal of Biomedical Science* 2013; 20(42): 1-7.
6. Deen, JL., E. Haris, B. Wills, et al. The WHO Dengue Classification and Case Definitions: Time for A Reassessment. *Lancet* 2006; 368: 170-3.
7. Carbbean Epidemilogy Centre (CAREC). Clinical and Laboratory Guidelines for Dengue Fever and Dengue Haemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome for Health Care Providers. America: Pan American Health Organization. 2000.
8. Aryati. Diagnosis Laboratoris DBD Terkini. Simposium Sehari Penanganan DBD Terkini. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. 2004.
9. Kassim, FM., MN. Izati, T. TgRogayah, YM. Apandi dan Z. Saat. Use of Dengue NS1 Antigen for Early Diagnosis of Dengue Virus Infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011; 42(3): 563-9.
10. Setiawan, M. Demam Berdarah Dengue dan NS1 Antigen untuk Deteksi Dini Infeksi Akut Virus Dengue. *Jurnal Saintika Medika* 2010; 6(12): 89-93.
11. Alcon, S., A. Talarmin, M. Debruyne, A. Falconar, V. Deubel, and M. Flamand. Enzyme-Linked Immuno-sorbent Assay Specific to Dengue Virus Type 1 Nonstructural Protein NS1 Reveals Circulation of the Antigen in the Blood during the Acute Phase of Disease in Patients Experiencing Primary or Secondary Infections. *Journal of Clinical Microbiology* 2002; 40(2): 376-81.
12. Wang, SM. and SD. Sekaran. Evaluation of a Commercial SD Dengue Virus NS1 Antigen Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Early Diagnosis of Dengue Virus Infection. *Journal of Clinical Microbiology* 2010; 48(8): 2793-7.
13. Dussart, P., B. Labeau, G. Lagathu, P. Louis, MRT. Nunes, SG. Rodrigues, CS. Herrmann, R. Cesaire, J. Morvan, M. Flamand, and L. Baril. Evaluation of an Enzyme Immunoassay for Detection of Dengue Virus NS1 Antigen in Human Serum. *Clinical and Vaccine Immunology* 2006; 13(11): 1185-9.
14. Osorio, L., M. Ramirez, A. Bonelo, LA. Villar, and B. Parra. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Commercial NS1-Based Diagnostic Tests for Early Dengue Infection. *Virology Journal* 2010; 7: 1-10.