

TEKNIK LATERAL FLOW ASSAY LD-BIO UNTUK DETEKSI ANTIBODI SPESIFIK ASPERGILLUS SPP. PADA PASIEN TERDUGA ASPERGILOSIS PARU KRONIK (APK)

Winda Sofvina¹, Nurhayati Adnan Prihartono²
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia
Email: windasofvina2706@gmail.com

ABSTRAK

Kata kunci:

apk, lfa ldbio, antibodi aspergillus

Indonesia merupakan negara dengan beban Tuberkulosis (TB) paru yang tinggi. Tuberkulosis paru dapat dicegah dan diobati, namun pasien dengan TB paru tetap memiliki risiko untuk mengalami penyakit paru lain pasca pengobatan. Infeksi paru dapat terjadi, salah satunya adalah infeksi jamur Aspergillus dalam bentuk Aspergilosis Paru Kronik (APK). Dapat dikatakan bahwa beban APK akan sejalan dengan beban TB. Penegakkan diagnosis APK harus memenuhi kriteria klinis, radiologis, dan laboratorium. Kriteria laboratorium dapat berupa deteksi antibodi dan atau kultur specimen saluran napas. Kriteria serologi yang diharapkan untuk diagnosis cepat adalah alat diagnostic dengan biaya terjangkau, metode kerja yang sederhana dan dapat diaplikasikan pada area dengan sumber daya terbatas. Studi literatur ini membahas akurasi teknik Lateral Flow Assay (LFA) LdBio sebagai alternatif untuk deteksi antibodi Aspergillus. Pada studi ini ditemukan bahwa berbagai penelitian melaporkan sensitivitas dan spesifisitas LFA Ldbio cukup tinggi.

Keywords:

cpa, lfa ldbio, antibody aspergillus

Indonesia is a country with a high burden of pulmonary tuberculosis (TB). Pulmonary tuberculosis can be prevented and treated, but patients with pulmonary TB still have the risk of developing other lung diseases after treatment. Lung infections can occur, one of which is Aspergillus fungus infection in the form of Chronic Pulmonary Aspergillosis (CPA). It can be said that the CPA burden will be in line with the TB load. The diagnosis of CPA must include clinical, radiological, and laboratory criteria. Laboratory criteria can include antibody detection and/or culture of respiratory tract specimens. The desired serological criteria for rapid diagnosis are diagnostic tools that are affordable and work methods that are simple and can be applied in areas with limited resources. This literature study discusses the accuracy of the LdBio Lateral Flow Assay (LFA) technique as an alternative for Aspergillus antibody detection. In this study, it was found that various studies reported the sensitivity and specificity of LFA Ldbio to be quite high.

*Ini adalah artikel akses terbuka di bawah lisensi [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).
This is an open access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.*

PENDAHULUAN

Aspergilosis Paru Kronik (APK) merupakan penyakit destruktif karena infeksi pada paru, yang disebabkan oleh jamur genus *Aspergillus*, terutama *Aspergillus fumigatus*, yang memengaruhi pasien imunokompromi, maupun imunokompeten, terutama pada individu yang memiliki kerusakan paru sebelumnya atau memiliki penyakit paru yang mendasari, seperti tuberkulosis (TB) paru. (Bongomin et al., 2023).

Aspergilosis paru kronik diperkirakan mempengaruhi lebih dari 3 juta orang di seluruh dunia (Zarif et al., 2021). Insidens APK meningkat di Prancis dari 3,41 per 100.000 penduduk pada tahun 2013 menjadi 3,97 per 100.000 penduduk pada tahun 2018 ($p=0,04$). (Bongomin et al., 2020) Di India, kejadian tahunan APK pada pasien TB paru tahun 2019 diperkirakan sebesar 363.601 kasus dengan 42.766 kematian, hal ini setara dengan 10,5% total kematian TB paru. (Denning et al., 2023) Kasus APK sangat jarang terjadi di negara barat, penyakit ini lebih banyak ditemukan di negara berpenghasilan rendah hingga menengah, karena terdapat lebih banyak faktor risiko. (Maitre et al., 2021).

Diagnosis APK dapat menjadi sebuah tantangan, karena gejala yang tidak spesifik dan mirip dengan kondisi gangguan pernapasan lain. Hal ini dapat mengakibatkan keterlambatan pengobatan, bahkan selama bertahun-tahun, dan memburuknya kondisi pasien. (Antonio et al., 2022) Pada tahap awal, APK biasanya tidak menunjukkan gejala klinis, gejala dapat muncul setelah 2-10 tahun. (Olum et al., 2021) Diagnosis APK melibatkan kombinasi gambaran klinis, temuan radiologis, dan hasil mikrobiologis. (Takazono & Izumikawa, 2018).

Kultur spesimen saluran napas merupakan metode dasar untuk mendiagnosis APK, namun memiliki beberapa batasan, dengan tingkat positif sangat bervariasi, yaitu 11,8-81,0%. (Zhu et al., 2023) Penafsiran hasil kultur harus berhati-hati, karena spesies *Aspergillus* merupakan organisme yang terdapat di mana-mana, beberapa di antaranya adalah jamur saprofit dan bukan target pengobatan. (Carrillo-Bilbao, 2024) Tes serologis memainkan peran penting dalam diagnosis APK, yaitu deteksi antibodi *Aspergillus*, tetapi tidak dapat ditafsirkan tanpa konfirmasi radiologis. (Rajpurohit et al., 2023) Pada pasien yang menunjukkan *Aspergillus* di saluran pernapasan, deteksi antibodi serum spesifik membedakan infeksi dari kolonisasi, dengan nilai prediksi positif 100% untuk identifikasi infeksi. (Wilopo et al., 2019).

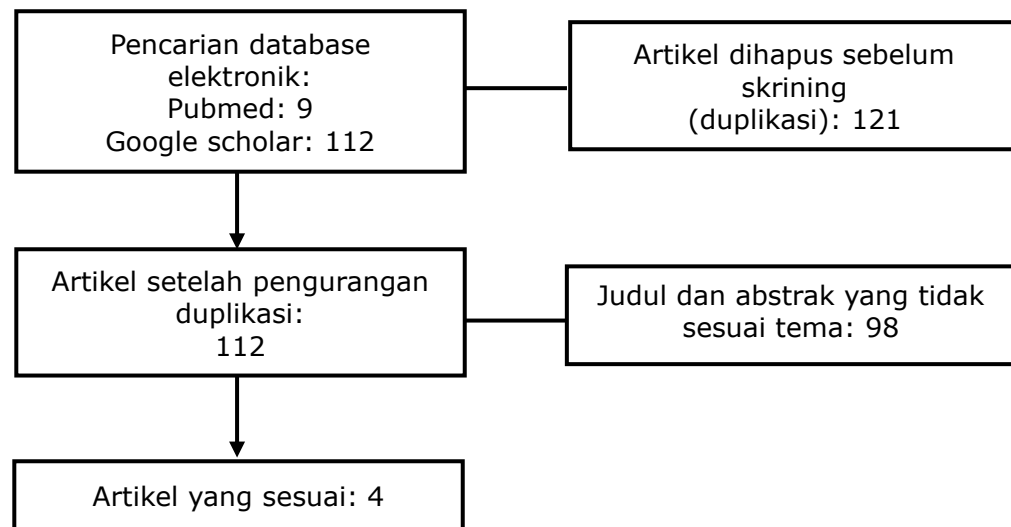
Awalnya, antibodi terhadap *Aspergillus fumigatus* ditentukan dengan mendeteksi presipitin menggunakan uji imunodifusi ganda atau teknik counterimmunoelectrophoresis (CIE) dengan sensitivitas 89,3% dan spesifisitas 100%. Teknik-teknik ini membutuhkan banyak waktu, tenaga, dan *A. fumigatus* yang relatif besar dan ekstrak serum pasien, dan hanya menghasilkan hasil semikuantitatif. (Stucky Hunter et al., 2019) Metode yang paling banyak digunakan saat ini adalah *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), dengan sensitivitas 86%-98% dan spesifisitas 90%-99%. (Rozaliyani et al., 2021) Serologi memiliki keunggulan dibandingkan kultur rutin karena deteksi antibodi menunjukkan bahwa, terdapat infeksi yang menginduksi produksi antibodi, dan mengesampingkan keberadaan jamur sebagai kontaminan. (Stucky Hunter et al., 2019) Meskipun banyak tes serologi untuk APK tersedia, namun tidak semua fasilitas kesehatan memiliki alat diagnostik tersebut. (Ray et al., 2022)

Tes serologi yang ada sering kali membutuhkan biaya dan sumber daya yang intensif dan tidak kompatibel dengan laboratorium dengan sumber daya terbatas. LDBio Diagnostics baru-baru ini mengkomersialkan *lateral flow assay* berdasarkan teknologi imunokromatografi yang mendeteksi antibodi *Aspergillus* (IgG dan IgM) dalam waktu kurang dari 30 menit, dan membutuhkan peralatan laboratorium minimal. (Sehgal et al., 2024)

Pemeriksaan serologi deteksi antibodi spesifik *Aspergillus* di Indonesia yang telah digunakan adalah teknik ELISA, sementara teknik *lateral flow assay* Ld-Bio belum digunakan dalam menegakkan diagnosis APK (Page et al., 2019).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian studi literatur yang merangkum hasil penelitian yang telah dilakukan mengenai teknik lateral flow assay Ld-Bio untuk deteksi antibodi spesifik *Aspergillus* spp. pada pasien terduga APK. Data base yang digunakan pada penelitian ini bersumber dari Pubmed dan Google Scholar. Pencarian literatur dilakukan menggunakan kata kunci, “Ld-Bio”, “*antibody Aspergillus*”, dan “*chronic pulmonary aspergillosis*”. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah penelitian yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Sedangkan penelitian dengan desain *systematic review* atau *study protocol* dijadikan sebagai kriteria eksklusi. Pemilihan artikel ditapis dengan membaca judul, kemudian meninjau abstrak dan seluruh teks untuk menilai kesesuaian tema penelitian.



Gambar 1. Diagram alur pemilihan artikel

Hasil

No	Judul Penelitian, Tahun, Nama Penulis	Tujuan Penelitian	Desain Penelitian	Populasi Sampel	Hasil
1	<i>Performance of LDBio Aspergillus WB and ICT Antibody Detection in Chronic Pulmonary Aspergillosis</i> Rozaliyani et al J. Fungi (Basel). 2021. ¹⁴	Membandingkan kinerja <i>Western Blot</i> (WB) dan imunokromatografi untuk diagnosis APK di Indonesia dan diharapkan berlaku untuk negara-negara lain yang memiliki keterbatasan fasilitas seperti Indonesia	Potong lintang	Pasien pasca TB periode April 2019-Februari 2020 yang berasal dari poli paru Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta, Indonesia yang memiliki gejala setelah terapi TB. 18 serum pasien pasca-TB diuji oleh ICT dan WB dari serum orang dewasa (>18 tahun) yang berasal dari klinik pernapasan (Rumah Sakit Rujukan Nasional Persahabatan, Jakarta, Indonesia dan Rumah Sakit MH Thamrin, Jakarta,	Hasil positif ICT dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 72,1%. Terdapat perbedaan yang signifikan dari hasil positif ICT pada kelompok APK dan non-APK (85% vs. 28%, p< 0,001)

				Indonesia) setelah terapi TB	
2	<i>Evaluation of LDBio Aspergillus ICT Lateral Flow Assay for IgG and IgM Antibody Detection in Chronic Pulmonary Aspergillosis</i> Stucky Hunter et al. J Clin Microbiol 2019. ¹⁵	Kami membandingkan uji ini dengan tes serologis rutin kami (ImmunoCAP Aspergillus-specific IgG EIA), yang digunakan bersama kriteria diagnostik APK lainnya, serta LDBio Aspergillus Western blot (WB) uji imunoblot dan menentukan potensi interpretasi kuantitatif dari hasil tes TIK	Potong lintang	Pasien APK yang diidentifikasi di Pusat Aspergilosis Nasional (Manchester, Inggris Raya). Serum dari sampel rutin dikumpulkan pada periode September 2016 dan Januari 2019 (>90% sampel dikumpulkan setelah 1 Januari 2018) dan disimpan pada suhu -80°C hingga digunakan	Pada kelompok pasien APK, 141 positif ICT dengan sensitivitas 91,6% (95% CI, 86,0%-95,4%). Pada kelompok kontrol yang sehat, 145 dari 150 serum negatif ICT dengan spesifisitas 98,0% (95% CI, 94,2% - 99,6%)
3	<i>Efficacy of LD Bio Aspergillus ICT Lateral Flow Assay for Serodiagnosis of Chronic Pulmonary Aspergillosis</i> Ray et al. ¹⁶ J Fungi (Basel) 2022	Mengevaluasi kinerja diagnostik tes ICT di negara endemik TB dengan beban APK yang signifikan dan untuk membandingkannya dengan kriteria diagnostik yang ada termasuk ImmunoCAP Asp IgG.	Potong lintang	Februari 2020-Desember 2021, pasien klinik pernapasan unit perawatan tersier di India Utara dengan gejala pernapasan (batuk, hemoptisis, demam, sesak napas, nyeri dada, dll.) dengan durasi lebih dari empat minggu Kriteria eksklusi: pasien dengan diagnosis non-APK, seperti keganasan paru atau pasien yang	Sensitivitas dan spesifisitas LDBio LFA untuk diagnosis APK pada subyek penelitian dengan gejala pernapasan \geq 4 minggu adalah 67,6% (95% CI: 55,7-78%) dan 81% (95% CI: 71,9-88,2%), Pada populasi dengan riwayat tuberkulosis, sensitivitas 73,3% (95% CI: 60,3-83,9%) dan spesifisitas dan 83,9%

				menolak persetujuan untuk dilakukan tes serologis	(95% CI: 71,7–92,4%) Pada subyek dengan riwayat TB dan dengan gejala >3 bulan, sensitivitas dan spesifisitas masing- masing adalah 74,1% (95% CI: 60,3–85%) dan 85% (95% CI: 70,2–94,3%)
4	<i>Sensitivity and specificity of LDBio Aspergillus ICT lateral flow assay for diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in adult asthmatics</i>	Untuk menilai keakuratan LDBio-LFA dalam mendiagnosis ABPA, dengan menggunakan kriteria ISHAM-ABPA yang dimodifikasi sebagai standar referensi. Tujuan sekunder adalah untuk membandingkan kinerja diagnostik antara LDBio-LFA dan A. <i>fumigatus</i> -spesifik IgG (cut-off, 27 dan 40 mgA/L),	Potong lintang	Subyek dewasa dengan asma dan ABPA	123 penderita asma dan 166 subjek ABPA, dengan rata-rata usia \pm SD 37,4 \pm 14,4 tahun. Sensitivitas dan spesifisitas LDBio-LFA dalam mendiagnosis ABPA adalah 84,9% dan 82,9%.

Pembahasan

Kejadian APK dianggap langka di negara berpenghasilan tinggi, sementara di negara- berpenghasilan rendah dan menengah, kejadian APK sejalan dengan insidens tuberkulosis paru (TB) yang tinggi.¹⁵ Mereka yang memiliki kavitas pada akhir pengobatan TB, biasanya ditemukan APK pada 22% hingga 35% kasus.¹⁸

Diagnosis yang kompleks dan terbatasnya sumber daya menjadikan APK sering mengalami keterlambatan diagnosis, sehingga terlambat untuk mendapat pengobatan yang adekuat. Tes serologi merupakan salah satu metode untuk mengkonfirmasi temuan klinis dan radiologis. Bukti serologis ini masih menjadi tantangan untuk negara dengan sumber daya terbatas, seperti Indonesia.

Metode ELISA yang selama ini digunakan sebagai teknik untuk deteksi antibodi *Aspergillus* membutuhkan biaya yang mahal dan tenaga terlatih, oleh karena itu, diperlukan metode deteksi antibodi *Aspergillus* dengan biaya yang lebih terjangkau dan proses kerja yang lebih sederhana. LdBio Diagnostic mengembangkan suatu metode deteksi antibodi *Aspergillus* dengan prinsip imunokromatografi. Teknik ini membutuhkan biaya yang lebih terjangkau, cara kerja yang lebih sederhana, dan dapat digunakan pada daerah dengan sumber daya terbatas, karena para laboran tidak membutuhkan pelatihan khusus.

Studi mengenai teknik LdBio masih terbatas, berdasarkan pencarian yang telah dilakukan, penulis mendapat 4 studi mengenai efektivitas LdBio yang telah dirangkum pada tabel. Sensitivitas dan spesifisitas LdBio *Aspergillus* bervariasi pada studi-studi tersebut, namun rata-rata mencapai angka >80%.

KESIMPULAN

Metode imunokromatografi untuk deteksi antibodi *Aspergillus* dapat menjadi alternatif pemeriksaan serologi untuk mengonfirmasi temuan klinis dan radiologis pada pasien terduga APK. Teknik ini belum digunakan secara komersil di Indonesia, dibutuhkan studi lebih lanjut dengan cakupan populasi yang lebih luas untuk mendukung temuan pada studi sebelumnya, sehingga dapat digunakan sebagai metode standar dalam deteksi antibodi *Aspergillus*.

DAFTAR PUSTAKA

- Antonio, M. L., Weiß, C. L., Gao, Z., Sawyer, S., Oberreiter, V., Moots, H. M., Spence, J. P., Cheronet, O., Zagorc, B., & Praxmarer, E. (2022). Stable population structure in Europe since the Iron Age, despite high mobility. *BioRxiv*, 2005–2022.
- Bongomin, F., Asio, L. G., Baluku, J. B., Kwizera, R., & Denning, D. W. (2020). Chronic pulmonary aspergillosis: notes for a clinician in a resource-limited setting where there is no mycologist. *Journal of Fungi*, 6(2), 75.
- Bongomin, F., Olum, R., Kibone, W., Namusoby, M., van Rhijn, N., & Denning, D. W. (2023). Prevalence of chronic pulmonary aspergillosis along the continuum of pulmonary tuberculosis care: A protocol for a living systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 18(12), e0294634.
- Carrillo-Bilbao, G. (2024). Detection of Blood Pathogens in Non-Human Primates of the Ecuadorian Amazon Using Non-Invasive Techniques. *Universite de Liege (Belgium)*.
- Denning, D. W., Cole, D. C., & Ray, A. (2023). New estimation of the prevalence of chronic pulmonary aspergillosis (CPA) related to pulmonary TB—a revised burden for India. *IJID Regions*, 6, 7–14.
- Maitre, T., Cottenet, J., Godet, C., Roussot, A., Carime, N. A., Ok, V., Parrot, A., Bonniaud, P., Quantin, C., & Cadranet, J. (2021). Chronic pulmonary aspergillosis: prevalence, favouring pulmonary diseases and prognosis. *European Respiratory Journal*, 58(2).
- Olum, R., Osaigbovo, I. I., Baluku, J. B., Stemler, J., Kwizera, R., & Bongomin, F. (2021). Mapping of chronic pulmonary aspergillosis in Africa. *Journal of Fungi*, 7(10), 790.
- Page, I. D., Byanyima, R., Hosmane, S., Onyachi, N., Opira, C., Richardson, M., Sawyer, R., Sharman, A., & Denning, D. W. (2019). Chronic pulmonary aspergillosis commonly complicates treated pulmonary tuberculosis with residual cavitation. *European Respiratory Journal*, 53(3).
- Rajpurohit, R., Wagh, P., Heda, M., Dubey, G., & Gujar, P. S. (2023). Prevalence of chronic pulmonary aspergillosis in fibrocavitary pulmonary tuberculosis patients. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 12(1), 106–110.
- Ray, A., Chowdhury, M., Sachdev, J., Sethi, P., Meena, V. P., Singh, G., Xess, I., Vyas, S., Khan, M. A., & Sinha, S. (2022). Efficacy of LD bio Aspergillus ICT lateral flow assay for serodiagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Journal of Fungi*, 8(4), 400.
- Rozaliyani, A., Setianingrum, F., Azahra, S., Abdullah, A., Fatril, A. E., Rosianawati, H., Burhan, E., Handayani, D., Arifin, A. R., & Zaini, J. (2021). Performance of LDBio Aspergillus WB and ICT antibody detection in chronic pulmonary aspergillosis. *Journal of Fungi*, 7(4), 311.
- Sehgal, I. S., Muthu, V., Dhooira, S., Prasad, K. T., Rudramurthy, S. M., Aggarwal, A. N., Garg, M., Gangneux, J., Chakrabarti, A., & Agarwal, R. (2024). Sensitivity and specificity of LDBio Aspergillus ICT lateral flow assay for diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in adult asthmatics. *Mycoses*, 67(2), e13700.
- Stucky Hunter, E., Richardson, M. D., & Denning, D. W. (2019). Evaluation of LDBio Aspergillus ICT lateral flow assay for IgG and IgM antibody detection in chronic pulmonary aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 57(9), 10–1128.
- Takazono, T., & Izumikawa, K. (2018). Recent advances in diagnosing chronic pulmonary aspergillosis. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1810.
- Wilopo, B. A. P., Richardson, M. D., & Denning, D. W. (2019). Diagnostic aspects of chronic pulmonary aspergillosis: present and new directions. *Current Fungal Infection Reports*, 13, 292–300.
- Zarif, A., Thomas, A., & Vayro, A. (2021). Focus: rare disease: chronic pulmonary aspergillosis: a brief review. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 94(4), 673.
- Zhu, R.-S., Zhou, L.-H., Cheng, J.-H., Luo, Y., Qiu, W.-J., Huang, J.-T., Jiang, Y.-K., Zhao, H.-Z., Wang, X., & Chen, Z.-Q. (2023). Diagnostic laboratory features and performance of an Aspergillus IgG lateral flow assay in a chronic pulmonary aspergillosis cohort. *Microbiology Spectrum*, 11(3), e00264-23.