

PEMERIKSAAN CRYPTOCOCCAL ANTIGEN ANTARA METODE SISTEM AGLUTINASI LATEKS ANTIGEN KRIPTOKOKUS DAN LATERAL FLOW ASSAY DI PASIEN AIDS

(*Cryptococcal Antigen of Acquired Immune Deficiency Syndrome with Lateral Flow Assay and Cryptococcus Antigen Latex Agglutination System*)

Artiti Aditya¹, Indrati AR², Ganiem AR³

ABSTRACT

Cryptococcosis is the fourth most common opportunistic infection among Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) patients. About 100% mortality has been reported within two weeks in patient with cryptococcal meningitis but without specific treatment. The aim of the study was to compare Cryptococcal antigen (CrAg) detection between Cryptococcus Antigen Latex Agglutination System (CALAS) and Lateral Flow Assay (LFA) among AIDS patients. This research was designed as comparative analytic with cross sectional study on 56 serum derived from AIDS patient who visited Teratai Clinic before ARV therapy initiation and who had never been diagnosed as Cryptococcal meningitis. Each sample was tested for CrAg with CALAS and LFA according to the manufacturer instructions. This study was conducted in the Clinical Pathology Laboratory at Dr. Hasan Sadikin Hospital/Centre Research Unit (CRU) Medical Faculty, Padjajaran University between December 2012-March 2013. The statistical analysis was done using Chi square test. The result showed that there was no significant difference between CALAS and LFA method with $p=0.596$ ($p>0.05$), the positive probability of CrAg detection using LFA was 0.75 times compared to the CALAS method. For the CrAg detection in the AIDS patients there was no significant difference between CALAS and LFA and the positive probability of CrAg for LFA was detected about 0.75 times compared to the CALAS method.

Key word: AIDS, CALAS, CrAg, LFA

ABSTRAK

Kriptokokosis merupakan infeksi oportunistik terbanyak keempat di pasien *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS). Kematian pasien meningitis Kriptokokus dilaporkan 100% terjadi dalam dua minggu tanpa pengobatan. Tujuan kajian ini adalah untuk mengetahui bandingan periksaan *Cryptococcal antigen* (CrAg) antara *Cryptococcus Antigen Latex Agglutination System* (CALAS) dan *Lateral Flow Assay* (LFA) di pasien AIDS. Penelitian ini merupakan analisis perbandingan dengan rancangan potong silang terhadap 56 serum pasien AIDS yang berobat di klinik Teratai RSUP Dr. Hasan Sadikin yang belum mendapat pengobatan anti retroviral (ARV) dan belum didiagnosis meningitis Kriptokokus. Pemeriksaan untuk mendeteksi CrAg dilakukan dengan aglutinasi CALAS (Meredien, EIA) dan LFA (IMMY,USA) di setiap sampel. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Dr. Hasan Sadikin/Laboratorium Penelitian Pengabdian Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran (LPPM FK UNPAD) pada masa waktu antara bulan Desember 2012-Maret 2013. Analisis statistik menggunakan uji X^2 (*chi-square*). Pada pemeriksaan antara metode CALAS dan LFA tidak terdapat perbedaan bermakna [$p=0,596$ ($p>0,05$)] dan peluang mendapat hasil positif untuk mendeteksi CrAg dengan yang metode LFA 0,75 kali dibandingkan dengan cara yang pertama. Dalam kajian pemeriksaan CrAg antara menggunakan metode CALAS dan LFA tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Di samping itu pemeriksaan LFA memiliki peluang untuk mendapatkan hasil positif dalam mendeteksi CrAg 0,75 kali dibandingkan dengan metode CALAS untuk serum pasien AIDS.

Kata kunci: AIDS, CALAS, CrAg, LFA

PENDAHULUAN

Kriptokokosis adalah infeksi jamur yang disebabkan oleh ragi berkapsul. Kasus terbanyak disebabkan karena jamur *Cryptococcus neoformans*. Jamur ini terdapat luas di alam dan banyak ditemukan dalam debu atau tanah yang tercemar kotoran burung merpati yang sudah mengering. Penyakit kriptokokosis di manusia biasanya berkaitan dengan fungsi imun

yang menurun atau keganasan. Pasien dengan kelainan sel T, yang menengahi pertahanan tubuh, memiliki bahaya yang lebih tinggi terhadap infeksi jamur ini.¹

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) merupakan faktor predisposisi terhadap kriptokokosis dan sebanyak kurang lebih antara 7–15% pasien AIDS yang terinfeksi Kriptokokus. Infeksi kriptokokosis biasanya terjadi melalui penghirupan, sehingga

¹ PPDS Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran, Bandung. E-mail: artititarti@gmail.com

² Departemen/UPF Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran.

³ Departemen/UPF Ilmu Penyakit Syaraf Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran RSUP Dr Hasan Sadikin, Bandung

terbentuk fokus primer di paru dan biasanya tidak bergejala dan dapat sembuh secara spontan. Fokus primer ini dapat menyebabkan penyebaran melalui peredaran darah ke tulang, visera dan otak pada kondisi immunosupresif.^{2,3}

Meningitis *Kriptokokus* merupakan infeksi oportunistik keempat paling umum yang ditemukan di pasien AIDS di Afrika dan Asia Selatan, dengan angka kejadian sebesar 15-30%. Kejadian meningitis *Kriptokokus* di Indonesia yang telah dilaporkan yaitu Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) adalah sebesar 21,9% di pasien AIDS tahun 2004. Terdapat 30% pasien AIDS yang mengidap meningitis kriptokokal di Bandung pada tahun 2008.⁴

Pemeriksaan jamur *Kriptokokus* yang terkandung dalam cairan *Liquor Cerebrospinalis* (LCS), biasanya dilakukan dengan perwarnaan tinta india. Pemeriksaan yang lebih sederhana adalah dengan pemeriksaan getah lateks dan imunokromatografi cepat. Pemeriksaan imunokromatografi cepat dan getah lateks dapat mendeteksi antigen kapsul polisakarida *Kriptokokus* dalam serum atau LCS. Pemeriksaan ini paling baik dilakukan untuk menentukan meningitis yang disebabkan jamur *Kriptokokus* dengan kepekaan 94% dan kekhasan 100% dengan metode *Cryptococcus Antigen* (CrAg) *Latex Agglutination System* (CALAS). Kekhasan 100% dan kepekaan 100% terdapat pada pemeriksaan dengan metode *Lateral Flow Assay* (LFA).^{3,4}

Pemeriksaan yang teliti dan cepat sangat diperlukan untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian pasien meningitis *Kriptokokus*. Oleh karena itu perlu diketahui kajian kedua pemeriksaan cepat tersebut lewat penelitian perbandingannya.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penyebaran pada banyak orang terkait penyakit kriptokokosis di pasien pengidap AIDS. Penelitian ini membandingkan dua macam pemeriksaan untuk mendeteksi antigen *Kriptokokus* antara metode CALAS dan LFA di sejumlah sel limfosit T CD4⁺ yang berbeda dan terdapat di serum pasien AIDS.

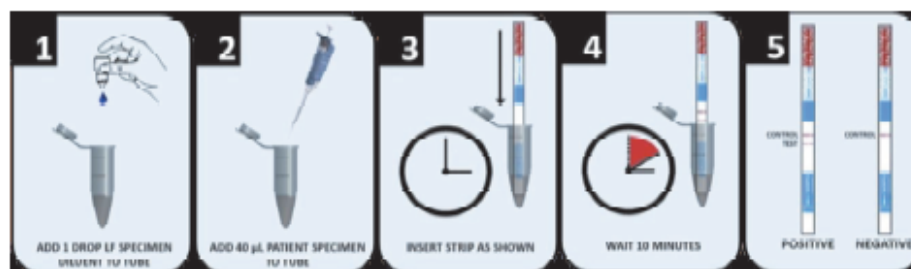
METODE

Penelitian ini merupakan kajian analisis perbandingan dengan rancangan potong silang di subjek yang diteliti, yaitu pasien AIDS yang berobat di klinik Teratai RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan CD4⁺ <200 sel/mm³. Penelitian dilakukan di laboratorium Subbagian Imunologi Klinik UPF/Bagian Patologi Klinik FKUP/RSUP. Dr. Hasan Sadikin/LPPM FK UNPAD Bandung pada masa waktu bulan Desember 2012–Maret 2013. Seluruh sampel serum ditapis untuk mendeteksi antigen *Kriptokokus* dengan metode CALAS dan LFA. Patokan kesertaan yaitu pasien AIDS dengan CD4⁺ <200 sel/mm³, mereka belum mendapatkan pengobatan ARV dan tidak didiagnosis meningitis.

Bahan Pemeriksaan (BP) adalah serum subjek penelitian. Serum yang diperoleh dari pengolahan sampel darah subjek, kemudian dikumpulkan dan disimpan dalam tabung krio pada suhu -80°C sampai diperiksa. Pembacaan periksaan deteksi antigen dilakukan oleh tiga orang.

Tatalangkah pemeriksaan CALAS meliputi: pelabelan spesimen pembanding dan pasien yang diteliti, dicatat di kartu disposibel; penambahan satu (1) tetes reagen pembanding positif ke dalam dua (2) bulatan yang telah disediakan; penambahan 25 µL pembanding antibodi dan negatif ke dalam setiap bulatan; penambahan 25 µL spesimen pasien di setiap bulatan yang telah disediakan tersebut; penambahan satu (1) tetes reagen *detection latex* ke dalam setiap bulatan; penambahan satu tetes reagen pembanding getah lateks ke dalam setiap bulatan yang sesuai, menggunakan batang aplikator yang berbeda; pencampuran isi setiap bulatan. Tindakan terakhir adalah *slide* digoyang menggunakan tangan atau diletakkan di pemutar dengan kecepatan 125 ± 25 rpm selama lima (5) menit. Kemudian hasilnya dibaca. Hasil dinilai sesuai dengan skala yang berkisar mulai dari -4 sampai +4.

Tatalangkah pemeriksaan dengan metode LFA meliputi: Penambahan satu (1) tetes sampel di luen



Gambar 1. Tatalangkah pemeriksaan dengan metode LFA. Dikutip dari: IMMY⁶

ke dalam aliquot; penambahan 40 μ L sampel dan homogenisasi dengan diluen, selanjutnya dimasukkan strip antigen *Kriptokokus* ke dalam suspensi tersebut, lalu diinkubasi selama 10 menit. Tindakan tahap terakhir yaitu pembacaan hasilnya. Tatalangkah pemeriksaan tersebut dapat dilihat di Gambar 1.

Hasil uji dianggap positif jika terdapat dua (2) garis di strip pembanding dan yang diuji. Hasil uji dianggap negatif jika terdapat hanya satu (1) garis di strip pembanding.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama kurun waktu Desember 2012 sampai Maret 2013, didapatkan 56 sampel pasien yang memenuhi patokan kesertaan. Penapisan untuk mendeteksi antigen *Kriptokokus* dilakukan dengan metode CALAS dan LFA terhadap seluruh sampel.

Tabel 1. Perbandingan ciri deteksi antigen kriptokokus serum pasien AIDS

	Antigen Kriptokokus		Nilai p
	Positif (n=13)	Negatif (n=43)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	10 (17,85%)	30(53,57%)	0,617*
Perempuan	3 (5,36%)	13(23,22%)	
Usia (kuartil)			
<25	3 (5,36%)	10 (17,85%)	0,508**
26-31	8 (14,28%)	22 (39,28%)	
>31	2 (3,57%)	11(19,64%)	

Keterangan: * uji ** uji Mann Whitney

Berdasarkan Tabel 1 dapat ditunjukkan bahwa jumlah perbandingan laki-laki dengan hasil positif terhadap antigen *Kriptokokus* lebih besar (17,85%) dibandingkan dengan perempuan (5,36%). Uji analisis statistik χ^2 (*chi square*) dilakukan untuk melihat perbedaan positifitas deteksi antigen *Kriptokokus* terhadap jenis kelamin. Hasil uji χ^2 menunjukkan hasil kemaknaan ($p=0,617$ ($p > 0,05$)), sehingga dapat diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan.

Analisis ciri subjek penelitian berdasarkan usia terhadap antigen *Kriptokokus* menggunakan uji Mann Whitney menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok usia yang berantigen kriptokokus [$p = 0,508$ ($p > 0,05$)].

Perbandingan deteksi antigen *Kriptokokus* serum pasien dengan jumlah sel limfosit T $CD4^+ < 100$ sel/ mm^3 dan yang $100 \leq CD4^+ < 200$ sel/ mm^3 dapat dilihat di Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2 dapat diketahui bahwa ada perbedaan yang bermakna antara deteksi antigen *Kriptokokus* serum pasien dengan jumlah sel limfosit T $CD4^+ < 100$ sel/ mm^3 dan yang $100 \leq CD4^+ < 200$ sel/ mm^3 dengan [$p=0,002$ ($p \leq 0,05$)]. Berdasarkan perhitungan *Ratio Prevalens* (RP) didapatkan bahwa pengidap dengan jumlah limfosit T $CD4^+ < 100$ sel/ mm^3 memiliki peluang untuk mendapatkan hasil positif pemeriksaan antigen *Kriptokokus* 1,87 kali lebih besar dibandingkan dengan serum yang bersangkutan, yaitu jumlah limfosit T $100 \leq CD4^+ < 200$ sel/ mm^3 .

Tabel 3 dapat menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pemeriksaan antigen kriptokokus dengan metode CALAS dan LFA [$p=0,596$ ($p > 0,05$)], serta RP pada pemeriksaan

Tabel 2. Perbandingan deteksi antigen kriptokokus serum pasien yang terdapat jumlah limfosit T $CD4^+ < 100$ sel/ mm^3 dan $100 \leq CD4^+ < 200$ sel/ mm^3

	Jumlah $CD4^+$		Jumlah keseluruhan	RP	Nilai P
	$CD4^+ < 100$ sel/ mm^3 (n=36)	$100 \leq CD4^+ < 200$ sel/ mm^3 (n=20)			
Deteksi					
Positif	13 (23,22%)	0 (0%)	13(100%)	1,87 (1,42-2,47)	0,002*
Negatif	23 (41,07%)	20 (35,72%)	43 (100%)		

Keterangan: RP = Ratio Prevalens * uji χ^2

Tabel 3. Perbandingan pemeriksaan antigen *Kriptokokus* dengan metode CALAS dan LFA

	Hasil memeriksa Antigen CALAS		RP	Nilai p
	Negatif	Positif		
Pemeriksaan antigen LFA			0,75	0,596*
	Negatif	43 (76,78%)		
	Positif	1 (1,78%)	3 (5,36%)	9 (16,07%)

Keterangan : RP =Ratio Prevalens * uji χ^2

dengan yang LFA memiliki peluang mendapatkan hasil positif pemeriksaan antigen *Kriptokokus* 0,75 kali dibandingkan dengan metode yang pertama untuk serum pasien AIDS.

Berdasarkan ciri jenis kelamin terhadap antigen *Kriptokokus*, terdapat jumlah perbandingan laki-laki dengan hasil positif lebih besar (17,85%) dibandingkan dengan perempuan (5,36%). Namun tidak terdapat perbedaan bermakna antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan dihubungkan dengan positifitas di deteksi antigen kriptokokus [$p=0,617$ ($p > 0,05$)]. Hasil ini sesuai dengan telitian sebelumnya yang dilakukan oleh Cachay dkk⁶ yang menunjukkan jumlah pasien AIDS dengan infeksi *Kriptokokus* lebih banyak di laki-laki dibandingkan dengan perempuan.

Ciri subjek penelitian berdasarkan usia dengan uji statistik Mann whitney menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok usia dan serum antigen *Kriptokokus* pasien [$p=0,508$ ($p > 0,05$)]. Berdasarkan beberapa data kepustakaan bahwa infeksi kriptokokosis menunjukkan dapat terjadi di pasien AIDS di semua kelompok usia. Telitian ini memperlihatkan bahwa jumlah pasien di kelompok usia antara 25–31 tahun adalah yang terbanyak, dengan jumlah CrAg positif 14,28% dan negatif 39,28%. Pasien AIDS tertinggi adalah pada usia produktif, yang terjadi karena penggunaan narkoba dengan jarum suntik secara bersama-sama dan berulang yang biasanya terjadi di kelompok usia ini. Sebagian besar pasien infeksi HIV di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tertular melalui jarum suntik pada pemakaian narkoba.^{7,8}

Perbandingan antara deteksi antigen *Kriptokokus* dan jumlah sel limfosit T CD4⁺ di serum pasien terdapat perbedaan bermakna dengan CD4⁺100 sel/mm³ dan di yang berlimfosit T 100≤CD4⁺<200 sel/mm³. Pasien yang memiliki jumlah limfosit T CD4⁺<100 sel/mm³ berpeluang untuk mendapatkan hasil positif pemeriksaan antigen kriptokokus 1,87 kali lebih besar dibandingkan serum pasien yang mempunyai 100≤CD4⁺<200 sel/mm³. Hal ini sesuai dengan teori sebelumnya, yaitu pasien AIDS dengan kriptokokosis biasanya memiliki jumlah CD4 < 100 sel/uL dan kurangnya respons inflamasi.^{4,9} Pasien datang dengan gejala sakit kepala, malaise, demam, gangguan penglihatan yang dapat disertai dengan meningismus, papiledema, kelumpuhan saraf VI bila terjadi peningkatan tekanan endokranial.²

Pertahanan primer di tubuh terhadap *Kriptokokus* adalah melalui fagositosis oleh sel Polimorfonuklear (PMN) atau neutrofil yang merupakan sel fagositik yang tepatguna pada masa penyakit awal infeksi. Makrofag memegang peranan penting dalam fagositosis saat terjadi infeksi kriptokokosis. Makrofag dapat memfagosit sel asing melalui hubungan dengan

reseptor antibodi Fc dan atau terkait C3 melalui jalur komplemen. Sel makrofag dan PMN menghasilkan *Reactive Oxygen Intermediates* (ROIs) serta memiliki mekanisme nonoksidatif yang mampu membunuh *Kriptokokus*. Sitokin yang berperan dalam infeksi ini adalah *Granulocytemacrophage* (GM-CSF) dan *Tumor Necrosis factor* (TNF- α) yang akan meningkatkan fagositosis *complement mediated*. Makrofag hanya dapat membunuh antara 1–2 sel *Kriptokokus* tanpa sitokin tersebut, sedangkan respons imun yang disertai perangsangan sitokin dapat membunuh antara 6–8 sel kriptokokus.¹⁰

Tiga mekanisme yang ada memungkinkan *Kriptokokus* melewati sawar darah otak, sehingga memasuki sistem saraf pusat yaitu: Melewati mekanisme lewat sel langsung, kriptokoki diinternalisasi oleh sel endotel; Mekanisme *Trojan Horse* yaitu kriptokoki diliputi oleh sel fagositik pada awal infeksi dan melalui sel pejamu ke sistem saraf pusat dan; Dialihkan langsung dari fagosit yang terinfeksi ke dalam sel endotel dan kemudian keluar melalui permukaan sel albumin.⁴

Telitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara metode CALAS dan LFA dalam mendeteksi antigen *Kriptokokus*. Pemeriksaan LFA memiliki peluang untuk mendapatkan hasil positif yang terkait antigen *Kriptokokus* 0,75 kali dibandingkan dengan cara CALAS. Hasil tersebut berbeda dengan telitian yang dilakukan oleh Clarke *et al.*,¹¹ Saha *et al.*,¹² Binnicker *et al.*¹³ Metode CALAS memiliki kepekaan 94% dan LFA 100%. Sedangkan untuk kekhasan, kedua macam metode tersebut memiliki 100% terhadap antigen *Kriptokokus* untuk serum.

Beberapa telitian sebelumnya (Boom *et al.*, 1985; Heelan *et al.*, 1991; Kornfeld & Worthington, 1980; MacKinnon *et al.*, 1978; Millon *et al.*, 1995; Sachs *et al.*, 1991; Stoeckli & Burman, 2001; Whittier *et al.*, 1994)¹² menyebutkan bahwa metode CALAS merupakan pemeriksaan yang peka, tetapi memiliki keterbatasan berupa positif palsu dan juga negatif.¹²

Pemeriksaan CALAS dapat menghasilkan pemeriksaan positif palsu yang disebabkan *Rheumatoid factor*, sehingga serum perlu dipanaskan dan diberi pronase terlebih dahulu. Hasil negatif palsu disebabkan oleh dampak prozon.^{14,15}

Lateral flow immunoassay merupakan salah satu metode memeriksa yang dapat digunakan untuk mendeteksi antigen *Kriptokokus*. *Lateral flow immunoassay* merupakan uji semikuantitatif untuk mendeteksi antigen kapsul polisakarida dari galur *Kriptokokus*. Perangkat LFA terdiri dari strip uji yang dilapisi oleh antibodi monoklon yang dapat mendeteksi empat (4) serotipe *Kriptokokus*, stabil pada suhu ruangan selama lebih dari satu (1) tahun.¹⁶

Beberapa alat uji pendeteksi CrAg terdapat, tetapi tidak dianjurkan pemakaiannya, karena beberapa pemeriksaan memiliki keterbatasan yang menyebabkan kejadian yang tidak terdiagnosis dan mengakibatkan infeksi kriptokokosis lebih mematikan. Pemeriksaan metode LFA sangat dianjurkan untuk mendeteksi CrAg, karena memiliki kepekaan 100% yang telah diuji menggunakan serum yang tersimpan. Perbandingan dengan pemeriksaan bakuan emas, yaitu kultur darah dan juga cara LFA yang memiliki kesesuaian dengan *Cryptococcal Enzyme Immunoassay* (EIA). Kelebihan pemeriksaan metode LFA adalah waktu *Turn Around Time* (TAT) yang cepat dalam mendiagnosis, yaitu pada saat kedatangan pasien di klinik, sehingga pemberian pengobatan dapat dilakukan lebih dini. Sesuai dengan telitian sebelumnya yang dilakukan di Thailand.⁴⁶

Simpulan telitian ini ialah bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara metode CALAS dan LFA dalam mendeteksi antigen *Kriptokokus*. Pemeriksaan metode LFA memiliki peluang untuk mendapatkan hasil positif periksaan antigen *Kriptokokus* sebesar 0,75 kali dibandingkan dengan yang metode CALAS di pasien AIDS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prasetyo H, Rahmad A. Penyakit Yang disebabkan Mikrosporidiosis dan Blastosistosis. Dalam: Hadidjaja P Sri S M, penyunting. Dasar Parasitologi Klinik. pertama ed., Jakarta, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2011; 96-100.
2. Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS Journal*. 2007; 21(1): 2119-29.
3. Schop J. Protective immunity Against *Cryptococcus Neoformans* infection. *McGill J of Med*. 2007; 10 (1): 35-43.
4. Efrida, Desiekawati. Kriptokokal meningitis: Aspek klinis dan diagnosis laboratorium. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2012; 1 (1): 39-44.
5. Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay Performance Summary [database on the Internet]. www.IMMY.com. 2010 [cited 23 June 2013].
6. Cachay ER, Caperna J, Sitapati AM, Jafari H, dkk. Utility of Clinical Assessment, Imaging and Cryptococcal Antigen Titer to Predict AIDS-related Complicated Form of Cryptococcal Meningitis. *Biomed Central Journal*. 2010; 7 (29): 1-6.
7. Ditjen PPM & PL Depkes RI. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. Jakarta, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan: 2010; 1-15
8. Wicaksana R, Alisjahbana B, Crevel Rv, dkk. Challenges in Delivering HIV-care in Indonesia: Experience from a Referral Hospital. *Indo J Intern med*. 2009; 41 (5): 45-51.
9. Dzoyem J, Kechia F, Ngaba G, et a. Prevalence of cryptococcosis among HIV-infected patients in Yaounde, Cameroon. *African Health sciences*. 2012; 2 (12): 129-13.
10. Schop J. Protective Immunity Against *Cryptococcus Neoformans* Infection. *MJM*. 2007; 10 (1): 35-43.
11. Clarke S, Gibb R. Evaluation of The IMMY CrAg Lateral Flow Assay for Detection of Cryptococcal Antigen. 2011 diunduh tanggal 23 Januari 2014, tersedia dari www.IMMY.com
12. Saha DC, Xess I, Biswas A, Bhowmik DM, Padma MV. Detection of *Cryptococcus* by Conventional, Serological and Molecular Methods. *JMM*. 2009; 58 (2): 1098-105.
13. Biruvicker MJ, Jespersen DJ, Bestrom JE, Rollin KO. A Comparison of Four Assay for the Detection of Cryptococcal Antigen. *Clin Vaccine Immunol*. 2012; 10 (5): 1-12.
14. Thomas G, Mitchell, John R. Cryptococcosis in the Era of AIDS 100 years after the Discovery of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol*. 1995; 8 (4): 515-48.
15. Bennett J, Bailey J. Control for Rheumatoid Factor in Latex Test for Cryptococcosis. *Am J Clin Pathol*. 2004; 19 (7): 1-7.
16. Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, al e. Evaluation of Newly Developed Lateral Flow Immunoassay for the Diagnosis of Cryptococcosis. *Clin Infect Dis*. 2011; 53 (4): 321-5.
17. McMullan BJ, Halliday C, Sorrel T, Judd D, al e. Clinical Utility of the Cryptococcal Antigen lateral Flow Assay in a Diagnostic Mycology Laboratory *F10S One*. 2007; 7 (11):1-7.