

Article Review

Kontroversi Metode Deteksi COVID-19 di Indonesia

Mariana Wahjudi^{1*}¹ Prodi Biologi dan Magister Bioteknologi, Fakultas Teknobiologi, Universitas Surabaya, Surabaya-Indonesia* corresponding author: mariana_wahjudi@staff.ubaya.ac.id

Abstract—The governance of COVID-19 cases in Indonesia is carried out in accordance with the WHO directions. Serological tests, often mentioned as rapid antibody tests, are used for mass screening testing while the polymerase-chain-reaction (PCR)-based tests are performed for routine confirmation of COVID-19 infection cases. PCR test is one of nucleic acid amplification tests (NAAT) for detection of viral RNA. The management of the COVID-19 detection caused controversies at the beginning of pandemic period. It seems that the controversies occurred due to misperception regarding the tests, as well as misunderstanding caused by differences in individual immune responses, viral dynamics in human bodies and clinical outcomes. In response to community opinion controversies, this paper discuss the following topics, i.e. a glimpse about COVID-19, the characteristics of SARS-CoV-2, viral dynamics in human body, the dynamics of human immune response to SARS-CoV-2, basic explanation about COVID-19 and SARS-CoV-2 testing, and the last part explained the occurred controversies.

Keywords: indonesia, polymerase chain reaction, rapid test, SARS-CoV-2, serology

Abstrak— Penetapan pelaksanaan deteksi kasus COVID-19 di Indonesia dilaksanakan sesuai arahan WHO. Uji serologis atau *rapid test* antibodi digunakan untuk test atau skrining massal sedangkan untuk uji berbasis *polymerase-chain-reaction* (PCR) digunakan untuk konfirmasi rutin kasus infeksi COVID-19. Uji molekuler secara PCR merupakan salah satu metode *nucleic acid amplification tests* (NAAT), untuk mendeteksi RNA virus. Penatalaksanaan deteksi Coronavirus disease 2019 (COVID-19) ini di awal masa pandemik menimbulkan berbagai kontroversi di masyarakat. Kontroversi terjadi terutama karena pemahaman yang berbeda dari masyarakat mengenai prinsip pengujian dan adanya salah pengertian akibat adanya perbedaan respon imun antar individu, dinamika virus COVID-19 dalam tubuh orang terinfeksi, dan luaran klinis pasien. Menanggapi kontroversi pendapat di masyarakat maka pada tulisan ini dibahas tentang sekilas COVID-19, karakteristik SARS-CoV-2, dinamika virus dan pembentukan antibodi dalam tubuh manusia, penjelasan prinsip pengujian COVID-19 dan SAR-CoV-2 serta ulasan tentang kontroversi yang terjadi.

Kata kunci: indonesia, polymerase chain reaction, rapid test, SARS-CoV-2, serology

PENDAHULUAN

Sejak diketahui pertama kali di Wuhan tanggal 30 Desember 2020, COVID-19 menjadi sumber masalah kesehatan di seluruh dunia hingga menjadi pandemik saat ini. Tiap negara menerapkan strategi pencegahan dengan cara tersendiri. Di Indonesia, kasus ini pertama kali dideteksi pada tanggal 2 Maret 2020 pada dua pasien di Jakarta, yang diikuti dengan penyebaran virus COVID-19 yang begitu cepat dan meluas ke seluruh daerah di Indonesia [1]. Berkaitan dengan pencegahan ini, beberapa pemerintah daerah di Indonesia menerapkan sistem *lock down*. Memasuki kondisi era baru, pemerintah menghimbau masyarakat untuk menerapkan cara hidup yang baru untuk mencegah penularan lebih luas sekaligus mencegah tidak terinfeksi, yaitu mengenakan masker, menjaga jarak, menjaga kebersihan terutama tangan.

Berbagai kontroversi muncul di masyarakat Indonesia tentang metode uji COVID-19 dan kebijakan yang diterapkan pemerintah terkait dengan hal ini. Saat angka kasus COVID-19 di Indonesia semakin meningkat, masyarakat mendesak pemerintah untuk melakukan *rapid test* seperti di Korea Selatan. Di lain pihak, Juru Bicara Pemerintah untuk Penanganan Corona, Achmad Yurianto, menyatakan bahwa *rapid test* di Indonesia yang dilaksanakan saat itu berbeda dari *rapid test* di Korea Selatan [2]. Kontroversi tentang deteksi Corona juga terlihat di masyarakat, seperti saat pasien COVID-19 dijemput paksa petugas untuk dibawa ke pusat karantina atau rumah sakit [3]. Mereka menolak dengan alasan hasil *rapid test* awal mereka negatif dan tidak bisa diterima di akal kalau mereka kemudian dinyatakan positif oleh tenaga medis. Mereka berasumsi bahwa sekali hasil ujinya negatif maka hasil uji selanjutnya seharusnya juga akan negatif. Ada kecurigaan di masyarakat bahwa hasilnya tidak konsisten, di samping adanya ketakutan untuk dikarantina dan dikucilkan dari lingkungan sosialnya. Selama

bulan Mei – Juni 2020, berita di televisi dan media masa diwarnai dengan beberapa kasus pasien COVID-19 dan jenazah dibawa paksa pulang oleh keluarganya. Keluarga dan masyarakat yang terlibat di dalamnya beranggapan bahwa keluarganya hanyalah orang tanpa gejala (OTG) atau si pasien bukanlah penderita COVID-19 [4,5]. Pendapat-pendapat tersebut di sisi lain disanggah oleh aparat kesehatan terkait yang memberikan informasi bahwa pasien terkonfirmasi positif COVID-19 pada uji *swab* pertama atau kedua. Pada 15 Juli 2020 Menteri Kesehatan mengeluarkan peraturan Nomor HK.01.07/MENKES/413/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Virus Corona (Covid-19), yang melarang penggunaan *rapid test* untuk deteksi coronavirus. Di sisi lain, banyak ahli kesehatan menyetujui dasar ilmiah di balik alasan tersebut tetapi menyangkan pelaksanaan praktis di lapangan yang menetapkan *rapid test* sebagai syarat perjalanan [6].

Dari kejadian-kejadian yang ada di masyarakat, maka kontroversi yang sering muncul adalah apakah uji *swab* secara *polymerase chain reaction* (PCR) atau mPCR sama dengan *rapid test*? Apakah uji *swab* akan memberikan hasil yang sama dengan *rapid test*? Apakah *rapid test* merupakan uji yang tepat untuk COVID-19? Uji manakah yang tepat untuk COVID-19? Menanggapi kontroversi pendapat tersebut, maka pada tulisan ini akan dibahas mengenai uji deteksi COVID-19 ditinjau dari sudut pandang keilmuan biologi. Pada tulisan ini akan dibahas tentang sekilas COVID-19, virus SARS-CoV-2 dan karakteristiknya, dinamika virus dan pembentukan antibodi dalam tubuh manusia, penjelasan tentang prinsip dasar pengujian COVID-19 dan SAR-CoV-2 dan ulasan tentang kontroversi yang terjadi.

Sekilas Tentang COVID-19

Kasus penyakit COVID-19 (singkatan dari *Coronavirus disease 2019*) pertama kali dilaporkan di Wuhan pada 30 Desember 2019 dengan kematian pasien COVID-19 pertama terjadi tanggal 11 Januari 2020. Penyebaran penyakit ini terjadi sangat cepat, dimulai dari Wuhan, kemudian dilaporkan di Thailand pada 13 Januari 2020, di Jepang pada 15 Januari 2020, dan Korea Selatan tanggal 20 Januari 2020 [7]. Penyebaran ini terjadi begitu cepat dan menyebar ke berbagai negara sehingga pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemik karena telah menyangkut 114 negara di berbagai benua [8]. Per tanggal 31 Juli 2020, tercatat setidaknya ada 17 106 007 kasus di 216 negara dengan 668 910 angka kematian, sedangkan di Indonesia tercatat ada 106 336 kasus dengan angka kematian sebanyak 5 058 kasus [9].

COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus yang dinamakan SARS-CoV-2. COVID-19 merupakan penyakit infeksi akut saluran napas. Gejala COVID-19 umumnya ditandai dengan demam, batuk, napas pendek sakit tengorokan [10,11]. Gejala lain yang bisa terjadi adalah kelelahan, nyeri otot produksi sputum, sakit kepala, haemoptysis dan diarrhoea [12–14], [10], [15]. Kondisi/bentuk klinis ditandai dengan hasil CT scan sebagai pneumonia [12]. Seseorang dikatakan pasien COVID-19 bila uji laboratorium secara PCR menyatakan gejala kasus penyakit ini walaupun tanpa adanya manifestasi radiologis. Banyak pasien terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan gejala demam dan/atau tanda sakit pernafasan seperti di atas, tetapi sebagian besar pasien tidak menunjukkan adanya gejala sama sekali atau pasien sakit dengan gejala ringan [16], [14].

Rute penyebaran COVID-19 pada manusia terutama berasal dari penularan orang-ke-orang walaupun inang asli dari coronavirus ini adalah kelelawar [17]. Kasus penularan antar manusia diketahui berdasarkan pada kasus pasien pertama di Vietnam dan US [18], [12] yang tertular selama berada di Wuhan tanpa pernah kontak fisik dengan Seafood Wholesale Market yang menjadi awal penyebaran virus SARS-CoV-2 [19]. Penyebaran virus dari orang-ke-orang terjadi terutama melalui kontak langsung antar-anggota keluarga atau orang-orang terdekat seperti rekan bisnis. Penyebaran juga bisa melalui udara saat pasien berbicara atau melalui droplets yang tersebar dari seseorang yang terinfeksi ketika batuk atau bersin. Selain itu penyebaran juga bisa terjadi saat orang menyentuh suatu benda atau permukaan yang padanya terdapat virus dan kemudian menyentuh mulut, hidung dan/atau matanya

menggunakan tangan yang terkontaminasi [14]. Pasien dengan atau tanpa gejala dapat menyebarkan infeksi. Pasien tanpa gejala sangat beresiko menjadi sumber penularan karena pasien yang demikian tidak menunjukkan gejala. Periode inkubasi COVID-19 rata-rata $5 \pm 2-9$ hari dari mulainya gejala hingga terdeteksi, sedangkan waktu rata-rata dari awal gejala hingga kematian $9,5 \pm 4,8-13$ hari [20].

Virus SARS-CoV-2 dan Karakteristiknya

Virus penyebab penyakit COVID-19 disebut SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus strain ke-2*). SARS-CoV-2 termasuk ke dalam ordo *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, genus *Betacoronavirus* [21]. Struktur genom RNA virus berbentuk melingkar (heliks), dibungkus oleh nukleoprotein (N) sehingga nukleokapsid ini berbentuk seperti tabung melingkar. Di sebelah luar nukleokapsid terdapat membran pembungkus (protein *envelope*, E) yang membungkus nukleokapsid. Walaupun nukleokapsid berbentuk tabung melingkar, *envelope* membungkus seluruh nukleokapsid dengan bentuk akhir partikel virus seperti bola. Diameter partikel coronavirus ini berkisar 80-220 nm. Seperti coronavirus lainnya, partikel virus memiliki duri (*spike*) pada membran *envelope* di sebelah luarnya. Pada pengamatan di bawah mikroskop electron, struktur *envelope* dengan duri-durinya tampak seperti mahkota (*corona of the sun*) [22].

Genom SARS-CoV adalah RNA untai tunggal-positif (+ssRNA), dengan panjang antara ~26–32 kb. Pada genom virus terdapat 5 gen penting, pengkode protein struktural N, E, M dan S serta gen untuk replikasi/transkripsi virus (*RNA dependent RNA polymerase*, RdRp). Struktur genom virus juga sedemikian rupa dengan urutan yang serupa di antara golongan coronavirus, yaitu 5'-RdRp-S-E-M-N-3' [22]. Urutan basa genom virus secara keseluruhan sangat penting untuk identifikasi virus sedangkan urutan basa yang unik dan spesifik diperlukan untuk deteksi virus secara molekular berbasis asam nukleat.

Pada partikel virus terdapat lima protein struktural penting dan beberapa protein asesoris. Nukleoprotein (N) merupakan protein yang membungkus RNA virus. Matriks (M) merupakan glikoprotein yang menancap dalam *envelop* dan berperan dalam pembentukan intraseluler partikel virus. *Spike* (S) merupakan glikoprotein yang terdapat pada membran *envelope* partikel virus. S berperan penting untuk penempelan virus pada protein penerima (reseptor) sel inang yaitu *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) dan memfasilitasi virus masuk ke dalam sel inangnya. Pada beberapa betacoronavirus terdapat *hemagglutinin esterase* (E) atau *hem agglutinin-esterase*. Selain itu terdapat protein yang penting untuk replikasi dan transkripsi virus yaitu *RNA dependent RNA polymerase*, RdRp [22,23].

Dinamika Replikasi SARS-CoV-2 dan Respon Immun

Seperti virus pada umumnya, SARS-CoV-2 hanya memperbanyak diri dalam sel hidup yang menjadi inangnya, salah satunya manusia. Di luar sel inangnya, partikel virus bersifat seperti benda mati. Seperti virus pada umumnya, SARS-CoV-2 memiliki "jalan" masuk ke dalam tubuh inangnya. *Spike* merupakan bagian virus yang berperan untuk penempelan virus dengan protein ACE2. Reseptor ACE2 berada dalam jumlah banyak pada permukaan sel paru-paru dan permukaan sel usus halus dan endotelium vaskular manusia. Berdasarkan metode transmisinya yang lewat udara dan keberadaan reseptor ini pada sistem pernafasan, maka infeksi coronavirus biasanya terlihat sebagai gejala sakit pernafasan [24]. Dengan bantuan protease TMPRSS2, virus dapat masuk ke dalam sel dan memulai proses infeksi pada manusia [25].

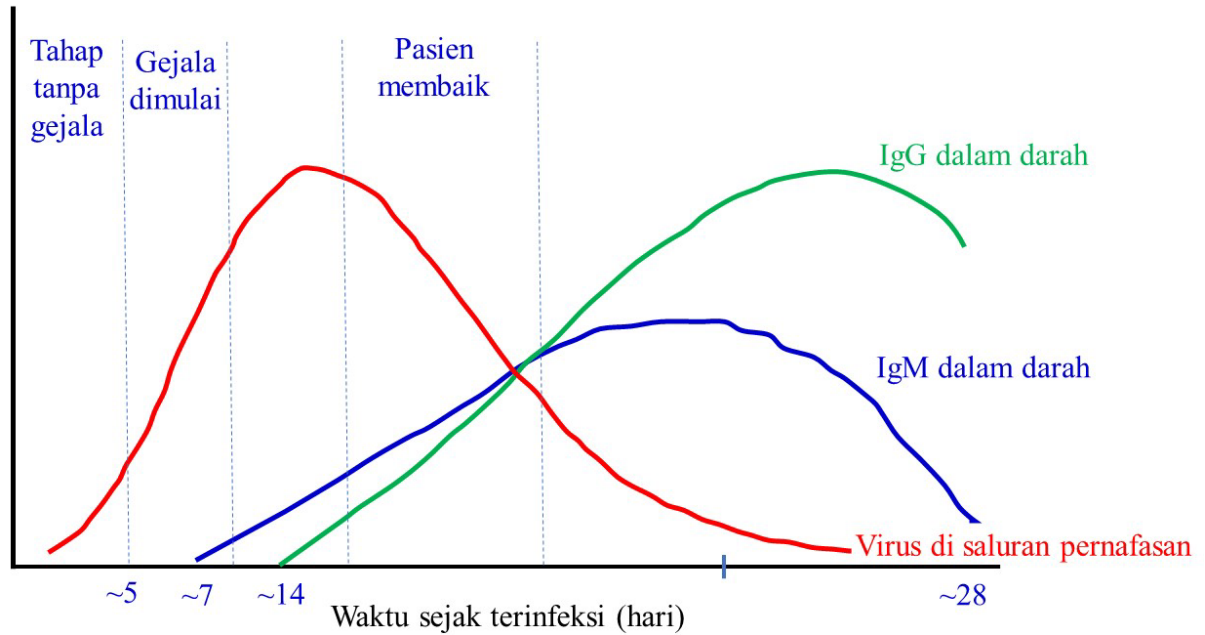
Di dalam sel, selubung virus dilepaskan sehingga genom virus dapat ditranskripsi dan ditranslasi. Proses translasi genom virus terjadi di dalam sel inang dengan bantuan sistem seluler sel inang. Protein struktural dan non-struktural virus dihasilkan untuk membentuk virus baru. Selain itu, terjadi proses transkripsi untuk produksi genom virus dalam jumlah banyak. Dengan cara seperti ini, virus dapat diperbanyak dalam sel inang sebelum virus-virus anakan (virion) dilepaskan dari sel inang dan siap menginfeksi sel inang baru [23].

Proses infeksi dan perbanyak virus dimulai sejak virus berhasil masuk ke dalam sel inangnya. Jumlah virus di dalam tubuh orang yang terinfeksi akan semakin meningkat seiring dengan lamanya waktu hingga mencapai jumlah maksimum dan kemudian akan menurun seiring dengan peningkatan jumlah antibodi (Gambar 1). Pada pasien yang menunjukkan gejala parah, virus terdapat dalam jumlah 60 kali lebih banyak dibandingkan pada pasien dengan kasus sedang. Pada kasus dengan gejala sedang, hilangnya virus dari tubuh lebih cepat sedangkan pada kasus yang parah jumlah virus cenderung lebih banyak dan periode penyebaran virus lebih lama [26].

Sejak virus menginfeksi hingga munculnya gejala penyakit pada pasien disebut periode inkubasi. Pada periode ini, SARS-CoV-2 berkembang biak, terutama pada sistem pernafasan. Periode inkubasi SARS-CoV-2 sangat bervariasi antar individu, berkisar 2 hari hingga 14 hari setelah paparan [14]; [16], dengan rata-rata sekitar 5 hari [27–31]. RNA virus terdeteksi dalam pasien dengan gejala sedang (*moderate*) setidaknya 1 minggu setelah gejala penyakit terlihat, sedangkan untuk pasien dengan gejala berat lebih dari 2 minggu [32]. Penentuan periode inkubasi penting untuk pengawasan dan pengendalian penyakit infeksi walaupun data yang diperoleh seringkali merupakan perhitungan secara kasar.

Untuk dapat ditularkan/disebarkan ke orang lain, diperlukan jumlah virus yang cukup. Perkiraan jumlah ini sulit ditentukan karena dipengaruhi oleh beberapa faktor (Chen dan Li, 2020) [33]. Penularan virus ini bisa terjadi sebelum individu terinfeksi menunjukkan gejala. Pada umumnya diperlukan waktu sekitar 3 hari sejak virus masuk dan berkembang biak dalam tubuh orang terinfeksi sampai mencapai jumlah yang siap ditularkan. Periode ini disebut sebagai periode laten [32]. Setelah masa laten maka masa berikutnya merupakan masa seseorang dapat menularkan penyakit ini pada orang lain dengan sangat mudah (*infeksious*), selama sekitar 4 hari setelah masa laten [32].

Di sisi lain, antibodi (IgM dan IgG) terhadap COVID-19 akan dibentuk oleh tubuh sebagai respon terhadap infeksi SARS-CoV-2. Pembentukan antibodi ini dimulai 7 – 14 hari setelah tubuh terinfeksi [34]. Jumlah antibodi akan meningkat seiring dengan waktu hingga mencapai jumlah maksimum dan akan tetap dipertahankan keberadaannya dalam darah hingga beberapa waktu lamanya. Dinamika SARS-CoV-2 dalam tubuh pasien dan pembentukan antibodi sebagai respon infeksi menunjukkan suatu pola umum (Gambar 1). Diduga antibodi yang dibentuk tersebut dapat melindungi tubuh terhadap re-infeksi oleh SARS-CoV-2. Berdasarkan penelitian dengan coronavirus lainnya (terutama SARS-CoV-1), antibodi kemungkinan bertahan dalam tubuh orang yang sudah sembuh selama satu hingga dua tahun [29]. Walaupun antibodi telah terbentuk, tidak ada jaminan bahwa virus tidak dapat ditularkan ke individu lain.



Gambar 1. Dinamika SARS-CoV-2 dalam tubuh orang terinfeksi dan pembentukan anti-SARS-CoV-2 dalam tubuh manusia. Keterangan: grafik berasal dari pasien yang menunjukkan gejala ringan atau sedang, dan merupakan perhitungan kasar dan dapat bervariasi antar individu. Sumber: [35], [34].

Prinsip Pengujian COVID-19

Diagnosis COVID-19 didasarkan pada latar belakang pasien, hasil pemeriksaan laboratorium termasuk keberadaan protein dan RNA genomik virus, patologi dan radiografi [20]. Diagnosis pada tahap awal infeksi meliputi pengujian sampel saluran pernafasan secara PCR, uji serum untuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV-2, foto thoraks, pemeriksaan darah lengkap untuk abnormalitas limfopenia dan neutrofilia, dan uji fungsi hati [24].

Ada dua tipe uji untuk COVID-19 berdasarkan Food and Drug Administration (FDA), yaitu uji diagnostik dan uji antibodi. Uji diagnostic sendiri ada dua tipe, yaitu uji molekuler secara *reverse-real time-polymerase chain reaction* (*reverse-RT-PCR* atau sering disingkat sebagai RT-PCR saja) dan uji antigen. Uji antibody mendeteksi keberadaan antibody yang melawan coronavirus ini [36]. Masing-masing metode berbeda dari segi pengambilan sampelnya, elemen yang dideteksi, kecepatan dan kapasitas deteksi. Karena keterbatasan kapasitas uji di Indonesia maka uji diagnosa untuk orang terbukti atau terduga COVID-19 dilakukan sesuai skala prioritas.

Berdasarkan arahan dari WHO, konfirmasi rutin kasus COVID-19 didasarkan pada metode *nucleic acid amplification tests* (NAAT) yang mendeteksi urutan unik dari RNA virus. Salah satu metode NAAT adalah RT-PCR yang sering disebut sebagai uji molekuler. Uji serologis bukan metode yang direkomendasikan untuk deteksi kasus tetapi sangat diperlukan untuk penelitian dan *surveillance*. Begitu pula uji antigen untuk COVID-19 tidak direkomendasikan untuk diagnosis klinis [37]. Selain ketiga tipe uji tersebut, terdapat juga beberapa metode yang dikembangkan untuk diagnosis penyakit COVID-19 ini.

Uji molekuler secara RT-PCR

Konfirmasi rutin kasus COVID-19 dilakukan dengan metoda *nucleic acid amplification tests* (NAAT), seperti *reverse-transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR atau RT-PCR) sesuai rekomendasi oleh WHO. Bila diperlukan, konfirmasi dilanjutkan dengan sekuensing asam amino. Uji molekuler ini juga dikenal sebagai uji diagnostik, dan uji viral. Sampel untuk uji RT-PCR diambil dari sampel saluran pernafasan atas dan bawah nasofaringeal (sputum atau

apusan / *swab* / *aspirate*) [38]. Beberapa kit komersial diambil dari saliva (air liur). Pelaksanaan metode ini, seluruhnya harus dilakukan dalam suatu *biosafety cabinet* dengan fasilitas di laboratorium level 2 (BSL-2). Selain itu pelaksanaan uji memerlukan tenaga terlatih.

RT-PCR mendeteksi keberadaan RNA genom virus (SARS-CoV-2) dari lingkungan atau permukaan suatu benda, atau dari suatu sampel klinis (seperti sputum). Uji didasarkan pada keberadaan urutan spesifik dan unik dari RNA virus. Sebelum proses PCR dilakukan, RNA genom virus diekstraksi terlebih dahulu. RNA virus kemudian diubah menjadi *complementary DNA* (cDNA) karena pada reaksi PCR, hanya DNA yang dapat berfungsi sebagai cetakan. Dalam campuran reaksi PCR, salah satu komponen penting dalam campuran reaksi adalah probe, terdapat daerah tertentu pada genom virus diperbanyak sehingga jumlah potongan DNA ini cukup banyak untuk dideteksi dengan mudah. Perbanyakannya hanya dapat terjadi bila seseorang terinfeksi oleh *coronavirus target*. Daerah pada RNA virus yang umumnya menjadi target PCR adalah gen N, E, S dan RdRP [38].

Hasil uji molekuler sangat akurat. Metode PCR dari sampel *swab* saluran pernapasan atas akan memberikan hasil terpercaya hanya bila sampel diambil pada tahap awal infeksi. Kemudian seminggu setelah infeksi maka virus akan menghilang dari tenggorokan dan berkembang biak dalam paru-paru. Uji ini akan bermanfaat bila sampel berasal dari infeksi tahap awal, yaitu beberapa hari hingga 2 minggu setelah infeksi (Gambar 1). Pada pasien akut, keberadaan virus di saluran pernafasan atas ini bisa lebih lama. Pada pasien yang terinfeksi lebih dari 2 minggu, diperlukan pengambilan sampel dari saluran napas yang lebih dalam, dengan cara penyedotan dengan kateter (aspirasi) atau pengeluaran lewat batuk).

Pelaksanaan uji RT-PCR memerlukan waktu antara beberapa jam hingga 2 hari, bahkan seminggu. Oleh karena itu, uji lebih bermanfaat untuk konfirmasi keberadaan infeksi dibandingkan menunjukkan hilangnya virus. Uji ini juga memungkinkan identifikasi dan isolasi orang terinfeksi dan dengan demikian dapat memutus mata rantai penyebaran.

Ada beberapa kelemahan metoda RT-PCR.

- (a) Walaupun metode ini efektif, tetapi kelemahannya adalah bila pada proses pengambilan sampel *swab* virus tidak terambil maka uji akan negatif. Menurut literatur, ada sekitar 30% kejadian false negative. Selain itu penanganan dan pengiriman sampel yang tidak tepat juga dapat menyebabkan hasil negatif [38].
- (b) Kelemahan lainnya adalah bila sampel diambil di awal atau di akhir fase infeksi. Keberadaan virus selama proses infeksi COVID-19 terdeteksi sekitar 4 hari setelah terjadinya infeksi dan akan menghilang di akhir fase infeksi [39].
- (c) Hasil uji molekuler yang positif bukan indikasi bahwa terdapat partikel virus yang infeksius [29].
- (d) Adanya perubahan komposisi atau urutan basa RNA virus karena mutasi dapat menyebabkan hasil *false negative* [40].

Uji antigen

Deteksi keberadaan virus juga dapat dilakukan dengan uji deteksi antigen virus. Uji ini mendeteksi protein spesifik virus. Protein virus yang dapat digunakan untuk mendeteksi SARS-CoV pada umumnya adalah protein nukleokapsid. Nukleokapsid protein dapat dideteksi secara ELISA dalam spesimen aspirasi nasofaring dari hari ke 6 sampai dengan 24 hari; dalam spesimen urin dari hari ke 11 ke 31, dan dalam specimens fekal dari hari ke 8 ke 32 setelah sakit dimulai [41].

Uji antibodi

Uji antibodi sebaiknya diambil dari sampel darah (keseluruhan darah, serum atau plasma) orang terinfeksi setelah satu minggu sejak gejala menghilang. Uji ini sering disebut sebagai *Rapid Diagnostic Tests*. Keberadaan virus tidak dapat dideteksi dengan uji ini. Infeksi oleh virus, termasuk SARS-CoV-2, memicu respon imun tubuh baik *innate* maupun adaptif. Antibodi terhadap virus ini dapat dideteksi dari darah perifer. Dari sistem imun adaptif

dihasilkan antara lain antibodi IgM dan IgG yang dapat mengenali antigen SARS-CoV-2 terutama IgG. Pembentukan antibodi ini dihasilkan sekitar satu atau dua minggu setelah infeksi, yang akan melindungi tubuh dan memberikan immunitas terhadap SARS-CoV-2 setelah orang sembuh dari sakitnya. Diduga antibodi yang dibentuk tersebut dapat melindungi tubuh terhadap re-infeksi oleh SARS-CoV-2. Berdasarkan penelitian dengan coronavirus lainnya (terutama SARS-CoV-1), diduga antibodi bertahan dalam tubuh selama satu hingga dua tahun [29]. Antibodi IgM (Immunoglobulin M) dibentuk di awal infeksi (5-10 hari setelah infeksi) sebagai respon cepat tubuh. Antibodi IgG (Immunoglobulin G) terbentuk beberapa hari setelah IgM. IgG merupakan antibodi yang sangat spesifik melawan virus yang menginfeksi dan umumnya dapat dideteksi dalam sampel darah dalam waktu 14 hari setelah infeksi [34]. Hasil uji positif untuk IgM dan IgG menunjukkan bahwa infeksi terjadi dalam bulan pertama infeksi. Pada paparan berikutnya, maka IgG diduga segera diproduksi dalam waktu 24 – 48 jam untuk mencegah infeksi. Berbagai kit uji komersial yang ada di pasaran saat ini dapat membedakan IgM dan IgG.

Kepentingan pelaksanaan uji antibodi bagi individu terinfeksi adalah untuk identifikasi jika seseorang pernah terpapar dan terinfeksi oleh SARS-CoV-2. Selain itu dapat memberikan informasi fase infeksi (awal/saat sekarang vs tahap akhir/infeksi masa lalu). Kepentingan untuk *surveillance* adalah dapat digunakan untuk mengetahui dinamika penyebaran virus dalam komunitas dan mengetahui berapa banyak orang dalam suatu populasi telah menjadi kebal. Informasi dari uji antibodi bermanfaat dari segi epidemiologi sehingga sering disebut sebagai uji *surveillance* atau *sero-surveys*. Informasi keberadaan dan kuantitas antibodi juga memberikan informasi apakah seseorang berkualitas untuk mendonorkan darahnya yang dapat digunakan untuk produksi plasma konvalescen untuk pasien COVID-19 yang sangat parah [38].

Kontroversi Seputar Metode Deteksi COVID-19

Pembahasan berikut ini mengulas hal-hal seputar kontroversi metode deteksi COVID-19, yang ada di masyarakat. Dasar ilmiah yang mendasari pembahasan ini telah dijabarkan di atas. Kontroversi terjadi terutama karena pemahaman yang berbeda dari masyarakat mengenai prinsip pengujian dan adanya mis-komunikasi [3–6]. Selain itu, berdasarkan latar belakang teori, maka kontroversi dapat terjadi akibat adanya variasi antar individu berkaitan respon imun, periode inkubasi COVID-19 dalam tubuh orang terinfeksi, dan karakteristik klinis pasien.

Manakah metode yang tepat untuk COVID-19 di Indonesia?

Sering kali kontroversi muncul berkaitan dengan ketepatan pemilihan metode uji yang ditetapkan pemerintah saat ini. Pemerintah RI menerapkan prosedur *skrining* masal menggunakan *rapid test* berbasis antibodi, termasuk hasil non-reaktif sebagai salah satu syarat perjalanan. Kemudian diagnosa dan konfirmasi seseorang sebagai pasien COVID-19 ditetapkan berdasarkan metode NAAT untuk virus COVID-19. Prosedur yang ditetapkan Pemerintah RI tersebut merupakan prosedur standar yang telah ditetapkan WHO. *Rapid test* memang bukan uji untuk mendeteksi keberadaan virus SARS-CoV-2 tetapi uji untuk mendeteksi keberadaan antibodi terhadap SARS-CoV-2 dalam sampel darah orang terduga COVID-19. Penerapan *rapid test* berbasis antibodi sebagai skrining awal untuk mengetahui penyebaran virus ini di masyarakat sudah sesuai dengan arahan dari WHO. Secara epidemiologi, penggunaan metode *rapid test* sangat diperlukan karena prosesnya cepat, memberikan informasi fase infeksi saat itu, mengetahui dinamika penyebaran COVID-19 di komunitas dan jumlah orang yang telah kebal terhadap virus ini [38]. Sedangkan *rapid test* berbasis antigen virus.

Perluah uji masal dilakukan dengan uji molekuler?

Pengujian langsung setiap individu dengan uji molekuler memiliki keterbatasan. Pelaksanaan uji molekuler memerlukan biaya yang lebih mahal dibandingkan dengan *rapid test*

antibodi, memerlukan tenaga ahli, memerlukan fasilitas khusus dan laboratorium berstandar *biosafety level-2*, dan tahap pemrosesan yang lebih panjang sehingga membutuhkan waktu lebih lama. Berdasarkan kapasitas pengujian dan lama pengujian maka pengujian COVID-19 secara molekuler untuk mendeteksi penyebaran virus di masyarakat kurang efektif.

Apakah perlu dilakukan pengujian COVID-19 pada setiap penduduk?

Kementerian Kesehatan (Kemenkes) menerbitkan aturan baru Nomor HK.01.07/MENKES/413/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Virus Corona (Covid-19). Pada aturan baru ini dinyatakan bahwa *Rapid Test* COVID-19 hanya akan dilakukan untuk *skrining* pada populasi spesifik dan situasi khusus karena keterbatasan kapasitas pemeriksaan secara RT-PCR. Populasi spesifik ini misalnya orang yang melakukan perjalanan, termasuk Pekerja Migran Indonesia, terutama di wilayah Pos Lintas Batas Darat Negara (PLBDN). Situasi khusus misalnya untuk penguatan pelacakan kontak seperti di lapas, panti jompo, panti rehabilitasi, asrama, pondok pesantren, dan kelompok-kelompok rentan. WHO juga telah merekomendasikan penggunaan *Rapid Test* untuk tujuan penelitian epidemiologi atau penelitian lain. Untuk kepentingan diagnostik, pemerintah kini mengikuti WHO yang merekomendasikan pemeriksaan molekuler /NAAT, seperti pemeriksaan RT-PCR, hanya untuk seluruh pasien yang terduga terinfeksi COVID-19 [6].

Sesuai arahan WHO, prioritas diberikan kepada kelompok berikut ini: orang yang berisiko untuk mengembangkan penyakit parah dan populasi yang rentan, yang memerlukan rawat inap dan perawatan lanjutan untuk COVID-19; petugas kesehatan; dan individu pertama yang bergejala dalam lingkungan tertutup. Sedangkan masyarakat yang menjadi prioritas pemerintah Indonesia untuk tes massal adalah mereka yang mempunyai kontak secara langsung dengan pasien yang dinyatakan positif COVID-19; petugas kesehatan yang kontak setiap hari dengan pasien positif COVID-19 di instansi fasilitas kesehatan; dan berbasis pada wilayah sesuai kebijakan pemerintah pusat dan daerah atau sesuai kebutuhan [37].

Apakah hasil *rapid test* antibodi akan sama dengan hasil uji molekuler sampel swab?

Hasil *rapid test* belum tentu akan sama dengan hasil uji *swab* (molekuler). Keberadaan asam nukleat virus dalam tubuh terdeteksi sekitar 4-7 hari setelah infeksi tetapi tidak terdeteksi di awal dan akhir fase infeksi. Sedangkan antibodi mulai terdeteksi 7 hari setelah infeksi. Hasil uji *swab* negatif belum tentu menunjukkan tidak ada infeksi COVID-19. Kemungkinan yang terjadi pada hasil uji *swab* negatif adalah individu tidak terinfeksi coronavirus atau terinfeksi tetapi sampling dilakukan tidak pada fase infeksi yang tepat. Sedangkan *rapid test* antibodi negatif dapat menunjukkan kemungkinan individu tidak terinfeksi atau terinfeksi tetapi antibodi belum bahkan tidak terbentuk. Berdasarkan dinamika virus dalam tubuh orang terinfeksi dan dinamika pembentukan antibodinya maka hasil *rapid test* antibodi bisa sama dan bisa juga tidak sama dengan hasil uji molekuler sampel *swab*. Pada pasien dengan gejala COVID-19 maka penegakan status pasien COVID-19 lebih jelas, sedangkan pada kasus orang tanpa gejala maka diperlukan pengujian kedua untuk konfirmasi terutama pada pasien dengan latar belakang dan situasi khusus.

SIMPULAN

Infeksi oleh virus SARS-CoV-2 dapat menyebabkan penyakit infeksi COVID-19. Penerapan pelaksanaan deteksi kasus COVID-19 di Indonesia dilaksanakan sesuai arahan WHO. Konfirmasi rutin kasus infeksi COVID-19 dilakukan secara molekuler berdasarkan metode *nucleic acid amplification tests* (NAAT) yang mendeteksi urutan unik dari RNA virus. Uji serologis atau *rapid test* antibodi digunakan untuk informasi fase infeksi dan untuk kepentingan *surveillance* yaitu mengetahui dinamika penyebaran virus dalam komunitas dan mengetahui berapa banyak orang dalam suatu populasi telah menjadi kebal. Kontroversi terjadi terutama karena pemahaman yang berbeda dari masyarakat mengenai prinsip pengujian dan adanya *mis-understanding* akibat adanya perbedaan respons imun antar-

individu, periode inkubasi COVID-19 dalam tubuh orang terinfeksi, dan karakteristik klinis pasien.

PUSTAKA ACUAN

1. Ihsanuddin. Fakta Lengkap Kasus Pertama Virus Corona di Indonesia. Kompas.com [Internet]. 2020 Mar 3; Available from: <https://nasional.kompas.com/read/2020/03/03/06314981/fakta-lengkap-kasus-pertama-virus-corona-di-indonesia?page=all>.
2. Prabowo D. Rapid Test di Indonesia Berdasarkan Tracing, Beda dengan Korea Selatan. Kompas.com [Internet]. 2020 Apr 3; Available from: <https://nasional.kompas.com/read/2020/04/03/12535711/rapid-test-di-indonesia-berdasarkan-tracing-beda-dengan-korea-selatan>
3. Aji P B. Kronologi Penjemputan Paksa Positif Covid-19 di Tasikmalaya. Republika [Internet]. 2020 May 15; Available from: <https://republika.co.id/berita/qadn02327/kronologi-penjemputan-paksa-positif-covid19-di-tasikmalaya>
4. Kurnia D. Ini Kronologi Jenazah Covid-19 Dibawa Paksa Keluarga. Republika [Internet]. 2020 Jun 10; Available from: <https://republika.co.id/berita/qbp0au335/ini-kronologi-jenazah-covid-19-dibawa-paksa-keluarga>
5. Saubani A. Polda Sulsel Tetapkan 10 Tersangka Penjemput Paksa Jenazah. Republika [Internet]. 2020 Jun 10; Available from: <https://republika.co.id/berita/qbpcg409/polda-sulsel-tetapkan-10-tersangka-penjemput-paksa-jenazah>
6. Sukri and Andiz. Menteri Kesehatan: Rapid Test Jangan Digunakan Lagi untuk Deteksi Corona. Pantau 24 jam [Internet]. 2020; Available from: <https://pantau24jam.com/2020/07/15/menteri-kesehatan-rapid-test-jangan-digunakan-lagi-untuk-deteksi-corona/>
7. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT - 1 21 JANUARY 2020 [Internet]. Geneva; 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
8. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. Geneva; 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
9. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Situation Report – 193 [Internet]. Geneva; 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200731-covid-19-sitrep-193.pdf?sfvrsn=42a0221d_4
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
11. Young BE, Ong SX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2020;323(15):1488–94. Available from: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2762688/jama_young_2020_oi_200030.pdf&hl=en&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=ARw6X8OQO82iygTWw4SACw&scsig=AAGBfm3p5nsiRfrrWDR-SJRAtO8SysRQww
12. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020;382(10):929–36.
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506.
14. Carlos GW, Cruz CS Dela, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-NCov) coronavirus.

- Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(4):P7–8.
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9.
 16. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
 17. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet [Internet].* 2020;395(10224):565–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 18. Phan L, Nguyen T V, Luong Q, Nguyen T V, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and Human-to-human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med [Internet].* 2020;February(Coorepondance):2008–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2001272>
 19. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(3):1–6.
 20. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753–66.
 21. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol [Internet].* 2020;5:536–44. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
 22. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; coronavirus disease-19). *Pediatr Infect Vaccine.* 2020;27(1):1–10.
 23. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;(xxxx):0–4.
 24. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hear Lung Transplant.* 2020;39(5):405–7.
 25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8.
 26. Liu YL, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2020;3099(20):30232–2. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
 27. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207.
 28. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung S, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med.* 2020;9(2):538.
 29. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med.* 2020;12(546):1–7.
 30. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577–82.
 31. Kucharski AJ, Eggo RM. Invisible spread of SARS-CoV-2 – Authors’ reply. *Lancet Infect Dis [Internet].* 2020;3099(20):30275. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30275-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30275-9)
 32. BAR-ON YM, FLAMHOLZ A, PHILLIPS, AND MILO R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *eLife* 2020 [Internet]. 2020;9(e57309):15. Available from: doi:

- <https://doi.org/10.7554/eLife.57309>
33. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, Lee HL, Loo JH, Chu CC, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet.* 2003;4(May 2014).
 34. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1269–74.
 35. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1070–6.
 36. Fda. Coronavirus Testing Basics. 2020;2019(July):2019–21. Available from: www.fda.gov
 37. WHO. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance, 22 March 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331509>
 38. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance 19 March 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 39. Thevarajan I, Nguyen OHT, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020;26:455–455. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095036/>
 40. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2020;83(May):104351. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>
 41. Lau SKP, Woo PCY, Wong BHL, Tsoi HW, Woo GKS, Poon RWS, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in SARS patients by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.* 2004;42(7):2884–9.