

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Desember 2019, terdapat temuan kasus pneumonia yang belum diketahui sebabnya di kota Wuhan, provinsi Hubei, Cina. Penyakit tersebut kemudian diketahui disebabkan oleh corona virus jenis beta corona virus tipe baru dan diberi nama SARS-CoV-2 karena kemiripan genetik dengan virus SARS-CoV penyebab SARS. Penyakit yang disebabkan tersebut disebut COVID-19 (Pangestu, 2020) .

Pandemi COVID-19 telah menimbulkan kekhawatiran secara global. WHO telah menyatakannya sebagai darurat kesehatan global pada 30 Januari 2020. Menurut WHO 11 Februari 2022, 404.910.528 kasus COVID-19 telah dikonfirmasi dan 5.783.776 orang telah meninggal (Damo, Porotu'o, Rambert, & Rares, 2021).

Di Indonesia sendiri sesuai dengan data WHO tertanggal 11 Februari 2022 ada 4.708.043 kasus terkonfirmasi dan 144.958 kasus meninggal. Dalam rangka upaya penanggulangan dini wabah COVID-19, Menteri Kesehatan Republik Indonesia telah mengeluarkan Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/ 104/2020 tentang Penetapan Infeksi Novel Coronavirus (Infeksi 2019-nCoV) sebagai Jenis Penyakit Yang Dapat Menimbulkan Wabah dan Upaya Penanggulangannya. Penetapan didasari atas pertimbangan bahwa Infeksi 2019-nCoV telah dinyatakan WHO sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (Damo et al., 2021).

Jumlah pasien yang positif terjangkit virus corona atau Covid-19 di Sumatera Utara masih cukup banyak. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 Sumatera Utara memperbarui data pasien positif virus corona di wilayahnya. Pada 12 Februari 2022, jumlah pasien terkonfirmasi 4.728 orang. Sedangkan 2.907 pasien positif corona dilaporkan meninggal dunia (Afifah Fadhlia, 2020).

Pengetahuan merupakan informasi yang ditemui dan diperoleh oleh manusia melalui pengamatan akal untuk mengenali suatu benda atau kejadian yang belum pernah dilihat atau dirasakan sebelumnya. Pengetahuan dan pemahaman terkait COVID-19 bukanlah perkara ringan. Perlu adanya sumber data dan informasi yang valid mengenai COVID-19. Selain itu, perlu juga kehati-hatian setiap lembaga yang berwenang dalam menyampaikan informasi yang benar dan berguna untuk meningkatkan kepedulian (awareness) dan kewaspadaan masyarakat. Sebaliknya yang terjadi antar lembaga pemerintah dalam menyampaikan informasi seringkali cenderung berseberangan atau tidak sejalan. Pada kenyataannya, informasi mengenai COVID-19 sangat masif beredar di berbagai lini masa namun tidak semua informasi tersebut benar karena tidak jarang adalah informasi hoax. Oleh karena itu, Knowledge Management diperlukan untuk menciptakan pengetahuan baru mengenai COVID-19 yang dapat dipertanggung jawabkan (Afifah Fadhla, 2020).

Beberapa teknik pemeriksaan yang dilakukan untuk pemeriksaan infeksi COVID-19 yaitu tes molekuler (RT-PCR), tes deteksi antigen, tes deteksi antibodi. Namun, diantara teknik pemeriksaan ini, pemeriksaan lini pertama yang dianjurkan untuk mengonfirmasi adanya infeksi COVID-19 yaitu pemeriksaan molekuler. Namun, pemeriksaan molekuler memerlukan alat khusus serta diperlukan keterampilan laboratorium yang baik (Abdul-hamid, Wahongan, & Tuda, 2021).

Berdasarkan hasil penelitian dari literatur-literatur yang direview, menunjukkan bahwa penegakkan diagnostik COVID- 19 dalam pemeriksaan laboratorium mikrobiologi klinik adalah dengan PCR. Penelitian Smithgall et al tahun 2020 di kota New York menunjukkan bahwa pemeriksaan molekuler yang sering digunakan adalah RT-PCR yang mana teknik ini sering dilakukan di laboratorium mikrobiologi untuk mendeteksi RNA yang spesifik terhadap virus patogen di saluran napas (Damo et al., 2021).

Salah satu uji antigen yang sering digunakan saat ini yaitu RDT antigen. Salah satu alat yang digunakan yaitu COVID- 19 Ag Respi-Strip (Coris BioConcept, Gembloux, Belgium). Pemeriksaan ini dilakukan dengan mendeteksi presensi dari

protein virus (antigen) COVID-19 pada sampel yang berasal dari saluran pernapasan seseorang. Jika konsentrasi antigen sasaran pada sampel cukup, antigen tersebut akan mengikat antibodi yang terdapat pada strip uji dan akan menghasilkan tanda visual, hasil biasanya didapatkan dalam waktu 15 menit. Antigen yang terdeteksi hanya bisa diekspresikan saat virus aktif bereplikasi. Oleh karena itu, tes ini paling baik digunakan untuk mengidentifikasi infeksi pada fase akut atau tahap awal infeksi (Yanti, Ismida, & Sarah, 2020).

Masyarakat Indonesia juga mengenal pemeriksaan lain yang tidak memerlukan keahlian khusus dan dapat dilakukan di fasilitas pelayanan kesehatan dasar, yaitu pemeriksaan antibodi menggunakan rapid diagnostic test berbasis deteksi antibodi. Pemeriksaan dengan metode ini akan memberikan informasi adanya antibodi berupa IgM, IgG, ataupun keduanya dalam darah. Tenaga medis seringkali menggunakan metode pemeriksaan ini untuk membuat dugaan awal infeksi SARS-CoV-2. Tetapi, di samping kemudahannya WHO tidak merekomendasikan pemeriksaan ini sebagai gold standar infeksi SARS-CoV-2 serta manajemen klinis pasien COVID-19 (Abdul-hamid et al., 2021).

Berdasarkan referensi di atas peneliti tertarik untuk mengetahui Gambaran pengetahuan mahasiswa FK UISU terhadap peran pemeriksaan PCR, antigen dan antibodi sebagai parameter dalam mendeteksi Covid 19.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin meneliti dengan rumusan masalah: Untuk mengetahui gambaran pengetahuan mahasiswa FK UISU terhadap peran pemeriksaan PCR, antigen dan antibodi sebagai parameter dalam mendeteksi Covid 19.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui Gambaran pengetahuan mahasiswa FK UISU terhadap peran pemeriksaan PCR, antigen dan antibodi sebagai parameter dalam mendeteksi Covid 19.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui Gambaran pengetahuan mahasiswa FK UISU terhadap peran pemeriksaan PCR sebagai parameter dalam mendeteksi Covid-19.
2. Untuk mengetahui Gambaran pengetahuan mahasiswa FK UISU terhadap peran pemeriksaan antigen sebagai parameter dalam mendeteksi Covid-19.
3. Untuk mengetahui Gambaran pengetahuan mahasiswa FK UISU terhadap peran pemeriksaan antibodi sebagai parameter dalam mendeteksi Covid-19.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Bagi Mahasiswa**

1. Sebagai sumber informasi bagi mahasiswa dan mahasiswi untuk mengetahui tentang peran pemeriksaan PCR, antigen dan antibodi sebagai parameter dalam mendeteksi Covid-19.
2. Menambah pengetahuan dan wawasan mahasiswa dan mahasiswi untuk mengetahui peran pemeriksaan PCR, antigen dan antibodi sebagai parameter dalam mendeteksi Covid-19.

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat**

Sebagai informasi tentang peran pemeriksaan PCR, antigen dan antibodi sebagai parameter dalam mendeteksi Covid-19.

### **1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan serta wawasan bagi peneliti mengenai tentang peran pemeriksaan PCR, antigen dan antibodi sebagai parameter dalam mendeteksi Covid-19.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pengetahuan**

##### **2.1.1 Definisi Pengetahuan**

Pengetahuan merupakan hasil dari tahu, dan ini terjadi setelah orang melakukan pengindraan terhadap suatu objek tertentu. Pengindraan terjadi melalui pancaindra manusia, yakni indra penglihatan, pendengaran, penciuman, rasa, dan raba. Sebagian besar pengetahuan manusia diperoleh melalui mata dan telinga. Pengetahuan atau ranah kognitif merupakan domain yang sangat penting dalam membentuk tindakan seseorang (overt behavior) (Prof. Dr. Soekidjo Notoatmodjo, 2020).

Menurut Notoatmodjo (2020) terdapat beberapa cara memperoleh pengetahuan, yaitu (Prof. Dr. Soekidjo Notoatmodjo, 2020):

##### **2.1.2 Cara Memperoleh Pengetahuan**

Menurut Notoatmodjo (2020) terdapat beberapa cara memperoleh pengetahuan, yaitu (Prof. Dr. Soekidjo Notoatmodjo, 2020):

###### **1. Cara kuno atau non modern**

Cara kuno atau tradisional dipakai untuk memperoleh kebenaran pengetahuan, sebelum ditemukannya metode ilmiah, atau metode penemuan statistik dan logis. Cara-cara penemuan pengetahuan pada periode ini meliputi:

- a. Cara coba salah (trial and error) Cara ini dilakukan dengan menggunakan kemungkinan dalam memecahkan masalah dan apabila kemungkinan tersebut tidak bisa dicoba kemungkinan yang lain.
- b. Pengalaman pribadi  
Pengalaman merupakan sumber pengetahuan untuk memperoleh kebenaran pengetahuan.
- c. Melalui jalan pikiran Untuk memperoleh pengetahuan serta kebenarannya manusia harus menggunakan jalan pikirannya serta

penalarannya. Banyak sekali kebiasaan-kebiasaan dan tradisi-tradisi yang dilakukan oleh orang, tanpa melalui penalaran apakah yang dilakukan baik atau tidak. Kebiasaan-kebiasaan seperti ini biasanya diwariskan turun-temurun dari generasi ke generasi berikutnya. Kebiasaan-kebiasaan ini diterima dari sumbernya sebagai kebenaran yang mutlak.

## 2. Cara modern

Cara baru atau modern dalam memperoleh pengetahuan lebih sistematis, logis, dan alamiah. Cara ini disebut “metode penelitian ilmiah” atau lebih populer disebut metodologi penelitian, yaitu:

### a. Metode induktif

Mula-mula mengadakan pengamatan langsung terhadap gejala-gejala alam atau kemasyarakatan kemudian hasilnya dikumpulkan atau diklasifikasikan, akhirnya diambil kesimpulan umum.

### b. Metode deduktif

Metode yang menerapkan hal-hal yang umum terlebih dahulu untuk seterusnya dihubungkan dengan bagian-bagiannya yang khusus.

## 2.2 COVID-19

### 2.2.1 Definisi COVID-19

Coronavirus adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Ada setidaknya dua jenis Coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti MERS dan SARS. COVID-19 adalah sebuah penyakit infeksius yang disebabkan oleh Coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia (Darwis & Perdani, 2019).

SARS-CoV-2 yang dikenal dengan COVID-19 adalah penyakit yang baru dan telah menyebar dengan cepat dari Wuhan (provinsi Hubei) ke provinsi lain di Cina

dan seluruh dunia termasuk Indonesia. COVID19 disebabkan oleh jenis Coronavirus 2019-nCoV yang kemudian penyebutannya diubah menjadi SARS-CoV-2 (WHO, 2020). Virus Corona adalah zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia). Penelitian menyebutkan bahwa SARS ditransmisikan dari kucing luwak (civet cats) ke manusia dan MERS dari unta ke manusia. Adapun, hewan yang menjadi sumber penularan COVID-19 ini masih belum diketahui (Darwis & Perdani, 2019).

### **2.2.2 Epidemiologi COVID-19**

Hingga 30 Maret 2020, jumlah pasien terkonfirmasi positif di Indonesia mencapai 1,414 kasus dengan 122 (8.6%) pasien meninggal. Sementara di seluruh dunia mencapai 786,925 kasus dengan angka kematian sebesar 37,840 (4.5%). Secara umum, COVID-19 adalah penyakit akut yang bisa sembuh tetapi juga mematikan, dengan case fatality rate (CFR) sebesar 4%. Spektrum klinis pneumonia COVID-19 berkisar dari kondisi ringan sampai dengan berat. Onset penyakit yang berat dapat menyebabkan kematian karena kerusakan alveolar yang masif dan kegagalan pernapasan progresif (Hasanah et al., 2020).

Kasus pertama COVID-19 dimulai pada Desember 2019, sejak 18 Desember 2019 hingga 29 Desember 2019, lima pasien diverifikasi di rumah sakit dengan gejala klinis gangguan saluran napas akut dan salah satu dari pasien ini meninggal. Pada 2 Januari 2020, sebanyak 41 pasien di rumah sakit telah diverifikasi memiliki infeksi COVID-19 berdasarkan hasil laboratorium, tingkat kerentanan terinfeksi virus ini juga bergantung apakah pasien memiliki penyakit yang mendasarinya, termasuk diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular (Nguyen, 2019).

Pada 27 Februari 2020, menurut data terbuka dari CDC Cina, COVID-19 telah menyebabkan 82.623 kasus dikonfirmasi dan 2858 kematian secara global. Total tingkat fatalitas kasus adalah 3,46% seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1, Karena COVID-19 dimulai dari Wuhan, ibu kota provinsi Hubei dengan populasi besar hampir 14 juta orang, 58,3% kasus terjadi di Wuhan. Sebanyak 1932 petugas kesehatan telah terinfeksi di Wuhan saja, yang membanjiri sistem kesehatan setempat dan menghasilkan tingkat fatalitas kasus tertinggi (4,42%). Tidak termasuk provinsi



Hubei, seluruh Cina memiliki 13.045 kasus, 109 kematian (0,84%). Di luar Cina, COVID-19 telah menyebar ke 46 negara dan telah menyebabkan 3664 infeksi dan 67 kematian (1,83%). Secara keseluruhan, tingkat fatalitas kasus COVID-19 sejauh ini jauh lebih rendah daripada SARS (9,6%) atau MERS (34,5%) (Wang, Wang, Chen, & Qin, 2020).

Pada 23 Februari, 14 kasus COVID-19 telah didiagnosis di enam negara bagian Amerika Serikat berikut: Arizona (satu kasus), California (delapan), Illinois (dua), Massachusetts (satu), Washington (satu), dan Wisconsin (satu). Dua belas dari 14 kasus ini terkait dengan perjalanan ke Tiongkok, dan dua kasus terjadi melalui penularan dari orang ke orang untuk menutup kontak rumah tangga seseorang dengan COVID-19 yang dikonfirmasi. Terdapat 39 kasus tambahan dilaporkan di antara warga negara AS yang dipulangkan, penduduk, dan keluarga mereka yang kembali dari provinsi Hubei, Cina (tiga), dan dari kapal pesiar Putri Berlian yang berlabuh di Yokohama, Jepang. Dengan demikian, ada 53 kasus di Amerika Serikat dan tidak ada kematian yang dilaporkan di Amerika Serikat (Jernigan, 2020).

Di Indonesia, pada tanggal 2 Maret 2020, Indonesia telah melaporkan 2 unit COVID-19 yang dikonfirmasi. Pada 29 Maret 2020, kasus ini meningkat menjadi 1.285 kasus di 30 provinsi. Lima provinsi tertinggi dalam 19 kasus adalah Jakarta (675), Jawa Barat (149), Banten (106), Jawa Timur (90), dan Jawa Tengah (63) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Peningkatan jumlah kasus terjadi cukup cepat dan telah terjadi penyebaran antar negara. Menanggapi hal itu, WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi.

### **2.2.3 Struktur SARS-CoV-2**

Coronavirus termasuk dalam subfamili Coronavirinae di dalam famili Coronaviridae dengan ordo Nidovirales. Subfamili ini meliputi empat genus: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, dan Deltacoronavirus. Gen dari CoV adalah positive-sense single-stranded RNA (ssRNA(+)) (sekitar 30kb) dengan struktur kapsul pada 5' dan ekor poly-A pada 3'. Gen RNA dipakai sebagai pola untuk langsung mentranslasi polyprotein (pp) 1a/1ab, yang menyandikan Non-

structural Protein (NSP) untuk membentuk Replication Transcription Complex (RTC) di dalam sebuah Double-Membrane Vesicle (DMV). Selanjutnya, sekumpulan dari subgenomic RNA (sgRNA) disatukan oleh RTC dengan cara transkripsi terputus-putus. mRNA subgenomic ini mempunyai urutan kepala pada 5' dan akhir pada 3'. Penghentian transkripsi dan perolehan berikutnya dari sebuah RNA kepala terjadi pada Transcription Regulatory Sequence (TRS), yang terletak di antara Open Reading Frames (ORF). RNA subgenomic untai negatif ini berperan sebagai pola untuk pembuatan mRNA subgenomic (Chen, Liu, & Guo, 2020).

Gen dan subgen dari CoV mengandung sekurangnya 6 ORF. ORF pertama (ORF1a/b), sekitar dua per tiga dari panjang gen, menyandikan 16 NSP (NSP1– 16), kecuali Gammacoronavirus yang tidak mempunyai NSP1. Terdapat sebuah pergeseran langka -1 antara ORF1a dan ORF1b, menuju pada penghasilan dua polipeptida: pp1a dan pp1ab. Polipeptida ini akan diproses oleh Chymotrypsin-Like Protease (3CLpro) yang dikodekan dengan virus atau Main protease (Mpro) dan satu atau dua Papain-Like Protease (PLP) menjadi 16 NSP. ORF lain pada sepertiga gen yang dekat dengan ujung 3' menyandikan sekurangnya empat protein struktural utama: Spike (S), Membrane (M), Envelope (E), dan Nucleocapsid (N). Selain empat protein struktural utama ini, CoV yang berbeda menyandikan protein struktural dan tambahan khusus, seperti protein HE, protein 3a/b, protein 4a/b, dan lain-lain. Seluruh protein struktural dan tambahan ditranslasikan dari RNA subgenomic dari CoV (Chen et al., 2020).

## Struktur Coronavirus

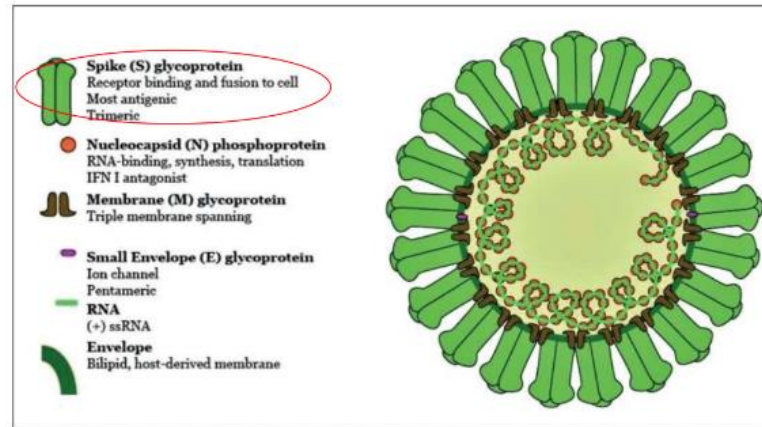


Figure 1. Coronavirus schematic diagram. (Courtesy from Dr. Jan M Mackay, Ph.D.)

Kannan et al, 2020. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2020; 24: 2006-2011

### Gambar 2.1. Struktur Virion Coronavirus

Penjajaran gen CoV menunjukkan 58% identitas dari wilayah penyandi NSP dan 43% identitas dari wilayah penyandi protein struktural di antara Coronavirus berbeda, dengan 54% pada keseluruhan tingkat gen, memberi kesan NSP lebih terlindungi dan protein struktural mempunyai lebih banyak perbedaan untuk menyesuaikan lingkungan yang berbeda. Karena tingkat mutasi pada replikasi virus RNA lebih tinggi daripada virus DNA, gen virus RNA biasanya kurang dari 10K nukleotida. Ukuran gen CoV (sekitar 30kb) adalah yang terbesar di antara seluruh virus RNA. Pemeliharaan ukuran gen raksasa dari CoV mungkin berhubungan dengan sifat khusus dari RTC CoV, yang mengandung banyak enzim pemroses RNA, seperti eksoribonuklease 3'-5' dari NSP14. Eksoribonuklease 3'-5' khas pada CoV di antara seluruh virus RNA, dan terbukti untuk berfungsi sebagai bagian koreksi cetakan percobaan pada RTC. Analisis rangkaian menunjukkan bahwa 2019-nCoV mempunyai sebuah struktur khas gen Coronavirus dan termasuk dalam kelompok Betacoronavirus yang meliputi Bat-SARS-Like (SL) ZC45, Bat-SL ZXC21, SARS-CoV, dan MERS-CoV (Chen et al., 2020).

#### **2.2.4 Cara Penularan COVID-19**

Virus COVID-19 dapat ditularkan dari orang ke orang terutama melalui tetesan/percikan (droplets) pernapasan. Penularan melalui tetesan/percikan (droplets) terjadi ketika seseorang berada dalam kontak dekat (dalam jarak 1m) dengan penderita COVID-19 yang memiliki gejala pernapasan seperti batuk atau bersin sehingga mukosa mulut dan hidung atau konjungtiva mata beresiko terkena tetesan/percikan (droplet) pernapasan yang berpotensi menyebabkan infeksi.

Penularan juga dapat terjadi melalui benda di lingkungan sekitar orang yang terinfeksi (fomites). Tetesan atau percikan (droplet) dari penderita COVID-19 dapat mendarat di benda dan permukaan sekitar, seperti meja, gagang pintu dan pegangan tangga. Seseorang dapat terinfeksi dengan menyentuh benda atau permukaan ini, kemudian menyentuh mata, hidung atau mulut mereka.

Penularan melalui udara dapat mungkin terjadi dalam keadaan dan pengaturan tertentu di mana prosedur atau perawatan pendukung yang menghasilkan aerosol dilakukan; yaitu, intubasi endotrakeal, bronkoskopi, penyedotan terbuka, pemberian pengobatan nebulisasi, ventilasi manual sebelum intubasi, ventilasi tekanan positif non-invasif, trakeostomi, dan resusitasi kardio pulmoner (WHO, 2020b).

#### **2.2.5 Etiologi COVID-19**

Coronavirus pertama kali diidentifikasi pada akhir tahun enam puluhan dan dikenal sebagai jenderal patologi pada sebagian besar infeksi saluran pernapasan dan pilek biasa lainnya. Coronaviruses, anggota RNA indra-positif berpelindung tunggal keluarga, milik subfamili Coronavirinae dalam keluarga Coronaviridae memesan Nidovirales, di mana mereka termasuk empat genera (genus alphacoronavirus, genus betacoronavirus, genus gammacoronavirus, dan genus deltacoronavirus) Hingga pecahnya coronavirus sindrom pernafasan akut yang parah (SARS-CoV) pada tahun 2003 dan coronavirus sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS-CoV) pada 2012 ilmuwan menyadari bahwa mereka sangat patogen terhadap manusia dan dapat menyebabkan wabah.

COVID-19 di Wuhan milik genera-betacoronavirus, diselubungi dengan partikel bulat atau bola dengan diameter 60 - 140nm dan memberikan tipikal struktur genetik coronavirus. Analisis genom mencatat bahwa COVID-19 lebih dekat terkait dengan bat-SARS-like (SL) -ZC45 dan bat- SL-ZXC21. Sebuah penelitian menunjukkan identitas dekat antara COVID-19 dan dua kelelawar seperti CoV (bat-SL-CoV ZC45 dan bat-SL-CoV ZXC21), terutama identitas urutan gen E di bat-SL-CoV ZC45 menjadi 98,7% di antara 13 wilayah gen. Dengan analisis data dikumpulkan dari wabah awal, urutan COVID-19 berbagi urutan 79,5% mengidentifikasi untuk SARS-CoV melalui analisis genom lengkap, kata mereka sinkron yang dibandingkan dengan gen SARS-CoV dan MERS-CoV, COVID-19 memiliki protein lonjakan yang lebih panjang dan filogeni relatif relatif lengkap. Gen RNA polimerase tergantung RNA serta jarak genetika yang tampak oleh Urutan dan analisis filogenetik. Hasil ini menunjukkan bahwa COVID-19 adalah betacoronavirus baru, bukan rumor SARS-CoV yang dilaporkan baru-baru ini. Meskipun demikian, COVID-19 dan SARS memiliki kesamaan leluhur yang sama dengan kelelawar Virus corona HKU9-1 (Zhou et al., 2020).

### **2.2.6 Patogenesis COVID-19**

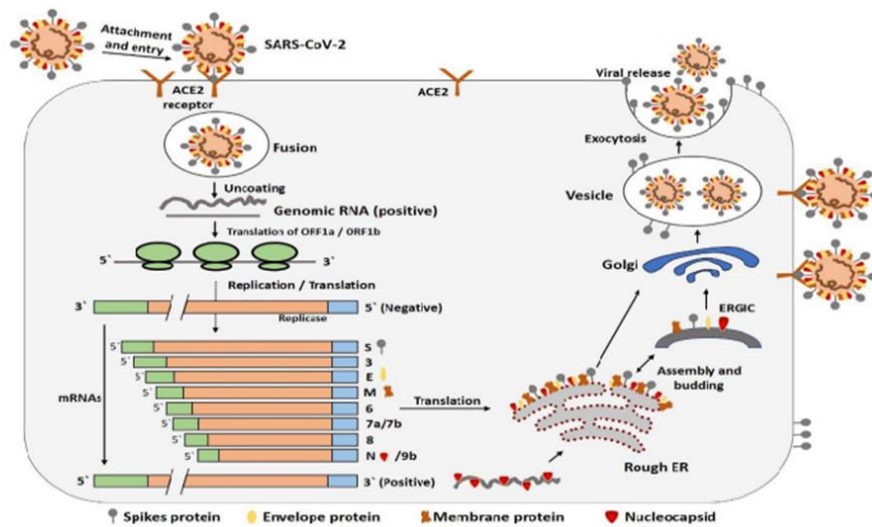
SARS-CoV 2 menyerang sel manusia melalui reseptor angiotensin converting enzyme II (ACE2). Sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli (sel alveolar tipe II) memiliki ekspresi ACE2 dan menjadi sel target utama selama infeksi SARS-CoV2 pada manusia (Zou et al., 2020). Selain itu SARS-CoV-2 juga membutuhkan TMPRSS2 untuk memproses protein spike dengan baik dan memfasilitasi pemasukan sel inang. Pada amplop spike virus SARS-CoV 2 terdapat glikoprotein (glikoprotein S ) yang akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2. Setelah pengikatan ke reseptor, terjadi perubahan bentuk dalam protein S yang memfasilitasi fusi amplop virus dengan membran sel melalui jalur endosom. Kemudian SARS-CoV-2 masuk dan melepaskan genom RNA ke dalam sitoplasma sel. Di dalam sel, terjadi duplikasi materi genetik dan sintesis protein-protein yang dibutuhkan virus. Genom RNA virus akan diterjemahkan menjadi dua poliprotein (pp1a dan pp1ab) dan protein struktural.

Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Protein virus dan genom RNA kemudian dirakit menjadi virion di retikulum endoplasma dan Golgi dan kemudian diangkut melalui vesikel dan dilepaskan keluar dari sel (Susilo et al., 2020).

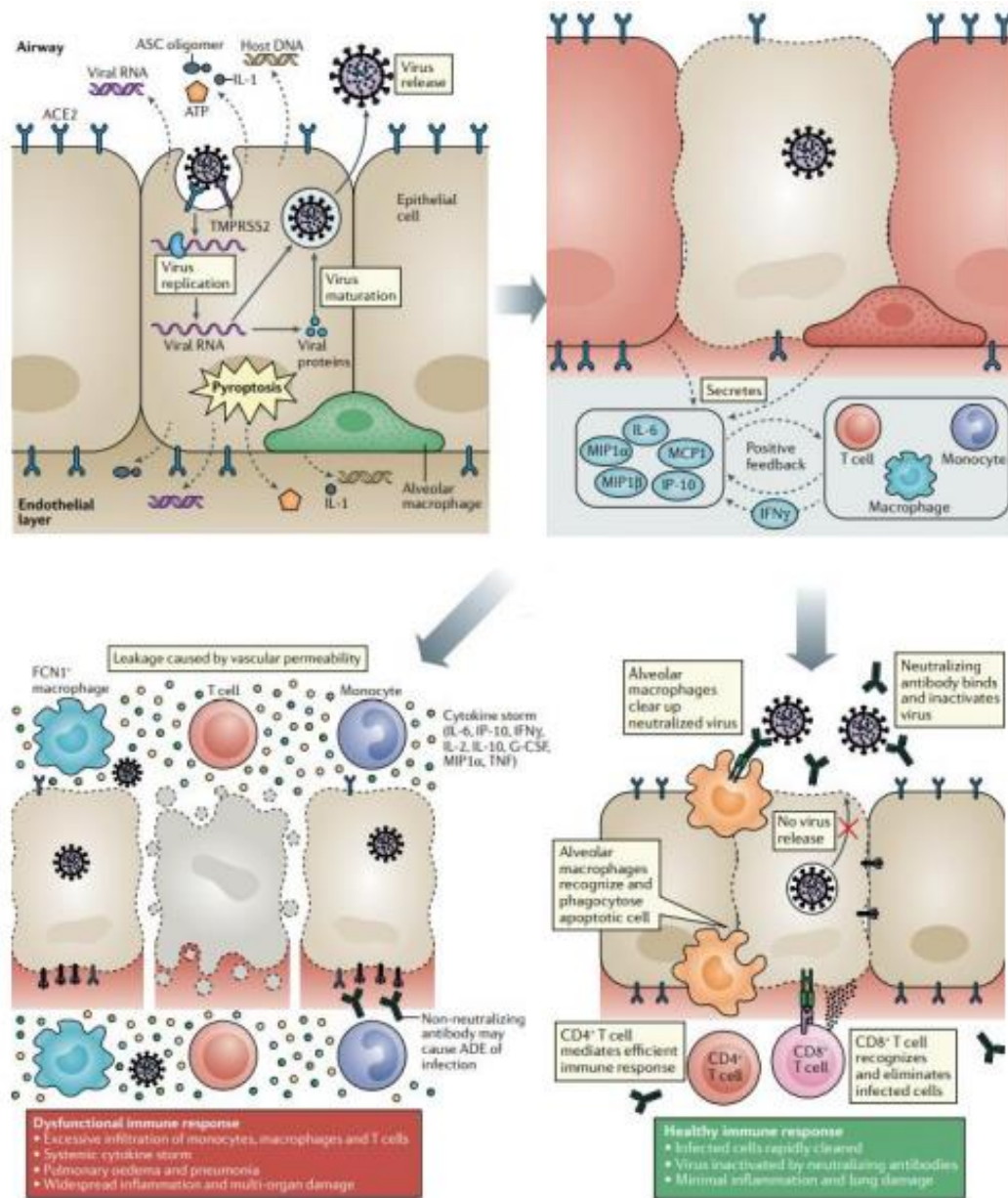
Infeksi SARS-CoV-2 dan adanya penghancuran sel paru-paru memicu respons imun lokal merekrut makrofag dan monosit yang merespons infeksi, melepaskan sitokin, dan respons imun sel T dan B yang adaptif. Dalam respon imun yang sehat, peradangan awal menarik sel T spesifik virus ke tempat infeksi, di mana mereka dapat menyingkirkan sel yang terinfeksi sebelum virus menyebar. Antibodi yang menetralisasi pada individu-individu ini dapat memblokir infeksi virus, dan makrofag alveolar mengenali virus yang dinetralkan dan sel yang mengalami apoptosis lalu membersihkannya dengan fagositosis. Secara keseluruhan, proses-proses ini menyebabkan pembersihan virus dan kerusakan paru-paru yang minimal, menghasilkan pemulihan (Tay, Poh, Rénia, MacAry, & Ng, 2020)

Namun, dalam beberapa kasus, respons imun yang disfungsi terjadi, yang dapat menyebabkan penyakit paru-paru yang parah dan bahkan menyebabkan patologi sistemik. Ketika SARS-CoV-2 menginfeksi sel-sel yang mengekspresikan reseptor permukaan angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dan TMPRSS2, replikasi aktif dan pelepasan virus menyebabkan sel inang mengalami pyroptosis dan melepaskan pola molekul yang terkait dengan adanya kerusakan, termasuk ATP, asam nukleat dan ASC oligomers. Hal ini kemudian dikenali oleh sel epitel, sel endotel dan makrofag alveolar yang bersebelahan, yang memicu pembentukan sitokin dan kemokin pro inflamasi (termasuk IL-6, IP-10, protein inflamasi makrofag  $1\alpha$  (MIP1 $\alpha$ ), MIP1 $\beta$ , dan MCP1). Protein-protein ini menarik monosit, makrofag, dan sel T ke lokasi infeksi, mendorong peradangan lebih lanjut (dengan penambahan IFN $\gamma$  yang diproduksi oleh sel T) dan membentuk loop umpan balik pro-inflamasi. Pada respon imun yang cacat ini dapat menyebabkan akumulasi sel imun lebih lanjut di paru-paru, yang menyebabkannya kelebihan produksi sitokin pro-inflamasi, yang akhirnya merusak infrastruktur paru-paru. Badai sitokin yang dihasilkan bersirkulasi

ke organ lain, yang menyebabkan kerusakan multi-organ. Selain itu, antibodi nonnetralisasi yang diproduksi oleh sel B dapat meningkatkan infeksi SARS-CoV-2 melalui peningkatan yang tergantung pada antibodi, yang memperburuk kerusakan organ lebih lanjut (Tay et al., 2020).



**Gambar 2.2.** Siklus hidup SARS-CoV-2 di dalam sel



Gambar 2.3. Patogenesis COVID-19 (Tay et al., 2020).



### 2.2.7 Manifestasi Klinis COVID-19

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam, batuk dan sesak nafas. Selain itu dapat disertai dengan sesak nafas yang memberat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala pernafasan lainnya. Setengah dari pasien mengalami sesak dalam satu minggu. Pada kasus yang berat, perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa pasien, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis baik dan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020)

Berikut sindrom klinis yang muncul jika terinfeksi.

a. Tidak berkomplikasi

Kondisi ini adalah kondisi ringan. Gejala yang muncul merupakan gejala yang tidak spesifik. Gejala utama tetap muncul seperti demam, batuk, dapat disertai dengan nyeri tenggorok, kongesti hidung, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot. Perlu diperhatikan bahwa pada pasien dengan lanjut usia dan pasien immunocompromises presentasi gejala menjadi tidak khas atau atipikal. Selain itu, pada beberapa kasus tidak disertai dengan demam dan gejala relatif ringan. Pada kondisi ini pasien tidak memiliki gejala komplikasi diantaranya dehidrasi, sepsis atau napas pendek.

b. Pneumonia ringan Gejala utama dapat muncul seperti demam, batuk, dan sesak. Namun tidak ada tanda pneumonia berat. Pada anak-anak dengan pneumonia tidak berat ditandai dengan batuk atau susah bernapas atau tampak sesak disertai napas cepat atau takipneu tanpa adanya tanda pneumonia berat.

Definisi takipnea pada anak:

- 1) < 2 bulan :  $\geq 60$ x/menit

2) 2-11 bulan :  $\geq 50$ x/menit

3) 1-5 tahun :  $\geq 40$ x/menit

c. Pneumonia berat

Dalam menentukan pneumonia berat ini diagnosis dilakukan dengan diagnosis klinis, yang mungkin didapatkan hasil penunjang yang tidak menunjukkan komplikasi.

Pada pasien dewasa:

- 1) Gejala yang muncul diantaranya demam atau curiga infeksi saluran napas
- 2) Tanda yang muncul yaitu takipnea (frekuensi napas:  $> 30$ x/menit), distress pernapasan berat atau saturasi oksigen  $< 90\%$  udara luar.

Pasien gejala: batuk atau tampak sesak, ditambah satu diantara kondisi berikut:

- 1) Sianosis central atau SpO<sub>2</sub>
- 2) Distress napas berat (retraksi dada berat)
- 3) Pneumonia dengan tanda bahaya (tidak mau menyusu atau minum; letargi atau penurunan kesadaran; atau kejang)

d. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Perburukan gejala respirasi dalam 1 minggu setelah diketahui kondisi klinis. Derajat ringan beratnya ARDS berdasarkan kondisi hipoksemia. Hipoksemia didefinisikan tekanan oksigen arteri (PaO<sub>2</sub>) dibagi fraksi oksigen inspirasi (FIO<sub>2</sub>) kurang dari  $< 300$  mmHg. Pemeriksaan penunjang yang penting adalah pencitraan toraks seperti foto toraks, CT Scan toraks atau USG paru. Pada pemeriksaan pencitraan dapat ditemukan: opasitas bilateral, tidak menjelaskan oleh karena efusi, lobar atau kolaps paru atau nodul. Sumber dari edema tidak sepenuhnya dapat dijelaskan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan,

dibutuhkan pemeriksaan objektif lain seperti ekokardiografi untuk mengeksklusi penyebab hidrostatis penyebab edema jika tidak ada faktor risiko. Penting dilakukan analisis gas darah untuk melihat tekanan oksigen darah dalam menentukan tingkat keparahan ARDS serta terapi. Berikut rincian oksigenasi pada pasien ARDS.

Pada Pasien Dewasa:

- 1) ARDS ringan :  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  (dengan PEEP atau CPAP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  atau tanpa diventilasi)
- 2) ARDS sedang :  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$  dengan PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  atau tanpa diventilasi
- 3) ARDS berat :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$  dengan PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  atau tanpa diventilasi
- 4) Tidak tersedia data  $\text{PaO}_2$  :  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$  diduga ARDS (termasuk pasien tanpa ventilasi) Anak:
- 5) Bilevel NIV atau CPAP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  melalui masker full wajah :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  atau  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$
- 6) ARDS ringan (ventilasi invasif):  $4 \leq \text{oxygenation index (OI)} < 8$  or  $5 \leq \text{OSI} < 7.5$
- 7) ARDS sedang (ventilasi invasif):  $8 \leq \text{OI} < 16$  atau  $7.5 \leq \text{oxygenation index using SpO}_2 \text{ (OSI)} < 12.3$
- 8) ARDS berat (ventilasi invasif):  $\text{OI} \geq 16$  atau  $\text{OSI} \geq 12.3$

e. Sepsis

Sepsis merupakan suatu kondisi respons disregulasi tubuh terhadap suspek infeksi atau infeksi yang terbukti dengan disertai disfungsi organ. Tanda disfungsi organ perubahan status mental, susah bernapas atau frekuensi napas cepat, saturasi oksigen rendah, keluaran urin berkurang, frekuensi nadi meningkat, nadi teraba lemah, akral dingin atau tekanan darah rendah, kulit mottling atau terdapat bukti laboratorium koagulopati, trombositopenia, asidosis, tinggi laktat atau

hiperbilirubinemia. Skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) dapat digunakan untuk menentukan diagnosis sepsis dari nilai 0-24 dengan menilai 6 sistem organ yaitu respirasi (hipoksemia melalui tekanan oksigen atau fraksi oksigen), koagulasi (trombositopenia), liver (bilirubin meningkat), kardivaskular (hipotensi), system saraf pusat (tingkat kesadaran dihitung dengan Glasgow coma scale) dan ginjal (luaran urin berkurang atau tinggi kreatinin). Sepsis didefinisikan peningkatan skor Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assesment (SOFA)  $\geq 2$  poin. Pada anak-anak didiagnosis sepsis bila curiga atau terbukti infeksi dan  $\geq 2$  kriteria systemic inflammatory Response Syndrom (SIRS) yang salah satunya harus suhu abnormal atau hitung leukosit.

f. Syok septik

Definisi syok septik yaitu hipotensi persisten setelah resusitasi volum adekuat sehingga diperlukan vasopressor untuk mempertahankan MAP  $\geq 65$  mmHg dan serum laktat  $> 2$  mmol/L. Definisi syok septik pada anak yaitu hipotensi dengan tekanan sistolik  $<$  persentil 5 atau  $> 2$  SD dibawah rata rata tekanan sistolik normal berdasarkan usia atau diikuti dengan 2-3 kondisi berikut :

- 1) Perubahan status mental
- 2) Bradikardia atau takikardia
- 3) Pada balita: frekuensi nadi 160x/menit
- 4) Pada anak-anak: frekuensi nadi 150x/menit<sup>26</sup>
- 5) Capillary refill time meningkat ( $> 2$  detik) atau vasodilatasi hangat dengan bounding pulse
- 6) Takipnea
- 7) Kulit mottled atau petekia atau purpura
- 8) Peningkatan laktat
- 9) Oliguria

## 10) Hipertemia atau hipotermia

### **2.3 Pemeriksaan PCR, Antigen, Dan Antibodi dalam Mendeteksi COVID-19**

#### **2.3.1 Tes PCR (Polymerase Chain Reaction)**

Pemeriksaan secara molekuler adalah dengan alat PCR, yaitu suatu pemeriksaan untuk mendeteksi materi genetik (DNA/ Deoxyribonucleic Acid dan RNA/ Ribonucleic Acid) dari suatu virus atau bakteri. Materi genetik ini di deteksi melalui suatu proses amplifikasi, sehingga dapat menghasilkan suatu diagnosis untuk penyakit tersebut, termasuk COVID-19 (Letícia, Toledo, Nogueira, & Carvalho, 2020).

Virus Corona merupakan virus RNA, dengan bantuan Enzim Reverse-Transcriptase akan di ubah menjadi DNA, yang kemudian akan di deteksi dengan PCR dan di sebut sebagai Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). Dalam satu siklus PCR ada tiga tahapan yang dikerjakan, yakni : denaturasi (peleburan), annealing (penempelan) dan elongasi (pemanjangan). RT-PCR adalah standar emas (baku emas) untuk deteksi SARS-CoV-2 dan merupakan pemeriksaan pilihan untuk diagnosis penderita simptomatik terutama pada fase akut (Letícia et al., 2020).

Diagnosis COVID-19 dengan real time RT-PCR menggunakan RNA yang di ekstrak dari sampel saluran pernapasan, seperti usap nasofaring, orofaring, aspirasi trakea, sputum dan Broncho Alveolar Lavage (BAL) (Zhang et al., 2020) (Yin & Wunderink, 2018). Keandalan hasil tes RT-PCR juga tergantung faktor lainnya, seperti : pengambilan bahan sampel dengan cara usap dilakukan pada tahap infeksi, sehingga memungkinkan identifikasi patogen (biasanya viral load lebih tinggi pada minggu pertama dari onset penyakit). Penanganan, penyimpanan dan transportasi sampel juga harus diperlakukan secara baik dan tepat selama sampel tersebut masih belum dikerjakan (Letícia et al., 2020).

Menurut Wang et al, sensitivitas sampel dari usap orofaring sebesar 32%, usap nasofaring sebesar 63%, sputum sebesar 72% dan BAL sebesar 93%.

RT-PCR memiliki dua sistem (Ri, 2020):

a. *Close System*

Maksud dari close system adalah alat yang di produksi oleh satu pabrik, hanya bisa memakai reagen atau cartridge dari pabrik tersebut (tidak bisa memakai reagen atau cartridge yang di produksi oleh pabrik lain). Ada dua macam, yaitu : RT-PCR dengan cartridge (GeneXpert/ TCM), RT-PCR tanpa cartridge.

b. *Open System*

Adalah alat yang di produksi oleh satu pabrik, bisa memakai reagen yang diproduksi oleh pabrik lain. Sementara yang ada RT-PCR tanpa cartridge.

Indikasi pemeriksaan RT-PCR (Kemenkes RI, 2020):

- a. Kasus ISPA & riwayat dari negara/ transmisi local
- b. Orang dengan salah satu gejala ISPA & riwayat kontak dengan pasien terkonfirmasi COVID-19
- c. ISPA berat yang perlu perawatan di RS & tidak ada penyebab lain
- d. Petugas Kesehatan yang melakukan kontak erat dengan pasien konfirmasi/  
probable COVID-19
- e. Kasus konfirmasi dengan gejala berat yang memerlukan follow up

Interpretasi PCR (WHO, 2020a):

- a. Positif SARS-Cov-2 ( terinfeksi COVID-19 ).
- b. Negatif SARS-Cov-2 ( tidak terinfeksi COVID-19 ).
- c. Inconclusive, maka harus di ulang dengan sampel baru (penyebab : load virus sedikit, adanya masalah dalam reaksi PCR & mutase virus).

### **2.2.3 Tes Antigen**

Tes Rapid ini mendeteksi antigen virus pada sampel saluran nafas, yaitu protein Nukleokapsid (N) dan protein Spike (S). Pemeriksaan ini paling tepat dilakukan saat awal infeksi/ pada fase akut dikarenakan antigen terdeteksi saat virus

aktif bereplikasi. Sampel yang di pakai adalah dari swab nasofaring dan orofaring (World Health Organization, 2020).

Prinsip kerja Tes Rapid Ag : spesimen yang mengandung Antigen SARS-CoV-2 akan berikatan dengan Antibodi Monoklonal anti SARS-CoV-2 yang terkonjugasi dengan partikel berwarna, sehingga membentuk kompleks partikel berwarna dari Antigen Antibodi (Ag-Ab). Kompleks ini akan bermigrasi secara kapiler melalui membran sampai area kontrol dan akan di tangkap oleh Antibodi Monoklonal anti SARS-CoV-2. Area uji akan muncul warna yang tergantung dari jumlah Antigen dalam spesimen. Garis kontrol digunakan sebagai prosedur kontrol dan harus selalu muncul jika pengujian dilakukan dengan benar dan Reagen berfungsi dengan baik.

Deteksi Antigen SARS-CoV-2 dapat dilakukan dengan Rapid Test / Immunochromatography, Fluorescence Immuno Assay (FIA) dan Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Hasil positif palsu dapat terjadi karena adanya reaksi silang dengan antigen virus lain (Wardani P., Maria IL., 2020).

Spesimen yang diperlukan menyesuaikan dengan insert kit yang digunakan, dapat berupa swab nasofaring dan swab orofaring. Cara pengambilan spesimen swab nasofaring (Indonesia, 2020):

- a) Gunakan APD sesuai standar
- b) Gunakan swab yang terbuat dari dakron/rayon steril dengan tangkai plastik atau jenis flocced swab (tangkai lebih lentur).
- c) Pastikan tidak ada obstruksi (hambatan pada lubang hidung).
- d) Masukkan secara perlahan swab ke dalam hidung, pastikan posisi swab pada septum bawah hidung, secara perlahan-lahan ke bagian nasofaring.
- e) Swab kemudian dilakukan gerak memutar secara perlahan.



**Gambar 2.4.** Pengambilan specimen swab nasofaring (Indonesia, 2020)

Cara pengambilan spesimen swab orofaring (Indonesia, 2020):

- a) Gunakan APD sesuai standar
- b) Gunakan swab yang terbuat dari dakron/rayon steril dengan tangkai plastik atau jenis flocced swab (tangkai lebih lentur). Jangan menggunakan swab kapas atau swab yang mengandung calcium alginat atau swab kapas dengan tangkai kayu, karena mungkin mengandung substansi yang dapat menghambat menginaktivasi virus dan dapat menghambat proses pemeriksaan secara molekuler.
- c) Lakukan swab pada lokasi yang diduga terdapat koplik spot/bercak koplik (biasanya belakang faring) dan hindarkan menyentuh bagian lidah.



**Gambar 2.5.** Lokasi swab orofaring(Indonesia, 2020).

Prosedur pemeriksaan menyesuaikan dengan insert kit yang digunakan, contoh prosedur tes antigen rapid (Indonesia, 2020):





**Gambar 2.6.** Prosedur Pemeriksaan Antigen (Indonesia, 2020),

Interpretasi tes rapid antigen (Indonesia, 2020):

a) Hasil deteksi antigen: positif

Pelaporan: Antigen SARS-CoV-2 positif

Saran:

1. Pemeriksaan konfirmasi dengan pemeriksaan RT-PCR
2. Lakukan karantina atau isolasi sesuai dengan kriteria
3. Menerapkan PHBS (perilaku hidup bersih dan sehat: mencuci tangan, menerapkan etika batuk, menggunakan masker saat sakit, menjaga stamina), dan physical distancing.

b) Hasil deteksi antigen: negatif

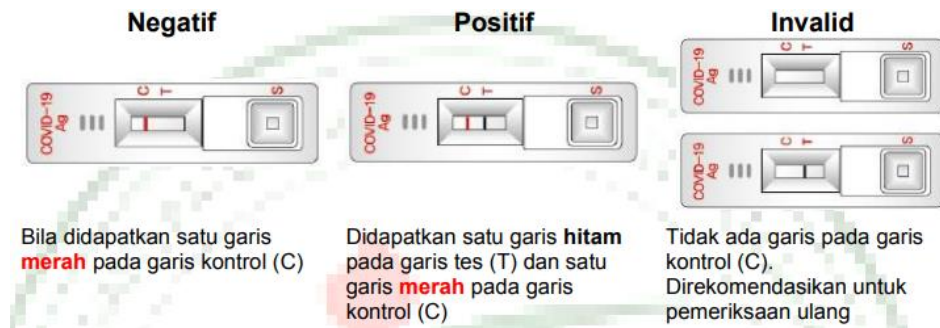
Pelaporan: Antigen SARS-CoV-2 negatif

Catatan:

1. Hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan terinfeksi SARS-CoV-2 sehingga masih berisiko menularkan ke orang lain, disarankan tes ulang atau tes konfirmasi dengan NAAT (nucleic acid amplification tests), bila probabilitas pretes relatif tinggi, terutama bila pasien bergejala atau diketahui memiliki kontak dengan orang yang terkonfirmasi COVID-19

2. Hasil negatif dapat terjadi pada kondisi kuantitas antigen pada spesimen di bawah level deteksi alat,

Lihat flowchart (poin 6) dengan mempertimbangkan NPN tinggi atau rendah



**Gambar 2.7.** Interpretasi Tes Rapid Antigen (Indonesia, 2020).

**Tabel 2.1 Kelebihan Dan Kekurangan Tes Rapid Antigen**

Kelebihan	Kekurangan
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mendeteksi komponen virus langsung</li> <li>• Baik untuk deteksi fase akut (<i>early case detection</i>)</li> <li>• Tidak membutuhkan masa inkubasi untuk timbul hasil positif</li> <li>• Tidak memerlukan spesifikasi laboratorium khusus untuk pengerjaan <i>rapid test</i></li> <li>• Tidak memerlukan keterampilan petugas secara khusus dalam pengerjaan <i>rapid test</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hanya dapat mendeteksi pada fase akut, sedangkan RT-PCR masih positif</li> <li>• Menggunakan sampel saluran nafas atas (<i>swab naso/orofaring</i>)</li> <li>• Keterampilan petugas dalam pengambilan specimen dapat mempengaruhi hasil</li> <li>• Membutuhkan APD level 3 untuk pengambilan specimen</li> <li>• Memerlukan perhatian khusus terhadap sensitivitas yang bervariasi</li> <li>• Uji validasi masih terbatas sehingga belum dapat menggantikan posisi RT-PCR</li> </ul>

### 2.2.3 Tes Antibodi

Tes ini mendeteksi antibody IgM dan IgG terhadap SARS-Cov-2 yang muncul dalam darah seseorang sebagai respon imun terhadap virus. Sampel yang dipakai adalah : darah kapiler, *whool blood*, serum dan plasma (Wardani P., Maria IL., 2020). Antibodi SARS-CoV-2 akan meningkat 7-14 hari setelah onset penyakit dan sebagian besar akan positif pada minggu ketiga setelah onset penyakit. Untuk itu, pemeriksaan antibodi SARS-CoV-2 dapat digunakan untuk mendeteksi infeksi yang terjadi 1-3 minggu setelah onset infeksi.

Rentang lamanya antibodi SARS-CoV-2 akan bertahan dalam tubuh masih belum diketahui dengan pasti. Pada mayoritas individu (penyintas maupun pasca vaksin) akan memiliki IgG (baik terhadap protein S maupun N) yang bertahan hingga beberapa bulan. Penyintas dengan gejala yang lebih berat menunjukkan respon antibodi yang lebih kuat dibandingkan penyintas tanpa gejala maupun yang bergejala ringan; kadar IgM, IgG dan IgA ditemukan pada titer yang lebih tinggi dan bertahan lebih lama dalam tubuh (PatKlin, 2021).

Pemeriksaan antibodi SARS-CoV-2 tidak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis infeksi akut sebagai pengganti pemeriksaan NAAT atau antigen. Pemeriksaan antibodi SARS-CoV-2 juga tidak dapat digunakan untuk tujuan contact tracing. Hingga saat ini pemeriksaan antibodi belum dapat digunakan untuk menilai efektivitas vaksin maupun untuk menentukan apakah seorang individu membutuhkan vaksin, dikarenakan masih terbatasnya hasil penelitian terkait hal tersebut (PatKlin, 2021).

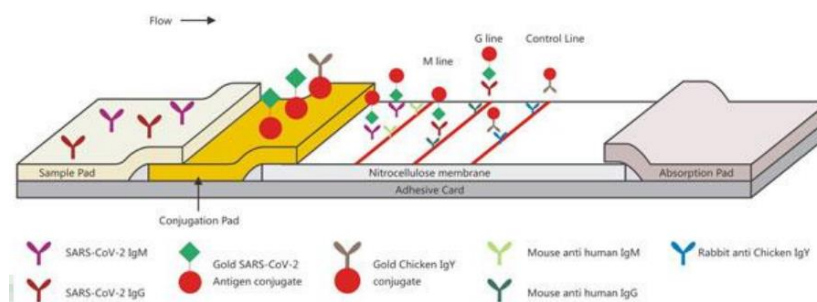
Ada beberapa jenis deteksi Antibodi anti- SARS-CoV-2, yaitu : *Rapid Test* atau *Immunochromatography*, ELISA, *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA), *Electro-chemiluminescence Immunoassay* (ECLIA), CLIA, *Microsphere immunoassay*, MIRA (*Multiplexed Immuno-Refractive Assay*), *Neutralizing antibodies*, *Single Molecule Array* (Simoa), *Indirect Immunofluorescence Assay*, *Flow Cytometry* dan *Nanosensor* (Wardani P., Maria IL., 2020) (Vashist, 2020).

Pemeriksaan antibodi SARS-CoV-2 dapat dibagi berdasarkan jenis antibodi yaitu (PatKlin, 2021):

1. Binding antibody detection

Pemeriksaan ini menggunakan protein SARS-CoV-2 yang sudah dimurnikan (bukan virus hidup) dan dapat dilakukan di laboratorium dengan biosafety level-2 (BSL-2) atau kurang. Antibodi yang dapat dideteksi pada jenis pemeriksaan ini adalah IgG, IgM dan IgA. Jenis pemeriksaan ini terbagi lagi menjadi 2 berdasarkan proses pengerjaannya, yaitu:

- a. **Point-of-care test (POCT) atau Rapid Diagnostic Test (RDT)** yang umumnya berdasarkan prinsip lateral flow immunochromatography. Spesimen yang mengandung antibodi IgM dan/atau IgG akan berikatan dengan antigen spesifik SARS-CoV-2 yang terikat dengan colloidal gold sebagai indikator kolorimeter. Komplek antigen-antibodi-colloidal gold akan mengalir ke membran nitroselulosa dan berikatan dengan antibodi spesifik anti-human IgM atau IgG yang menyebabkan perubahan warna. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi IgG dan/atau IgM atau antibodi total secara kualitatif dengan spesimen berupa darah kapiler, plasma atau serum.



**Gambar 2.8.** Prinsip Lateral Flow (PatKlin, 2021)

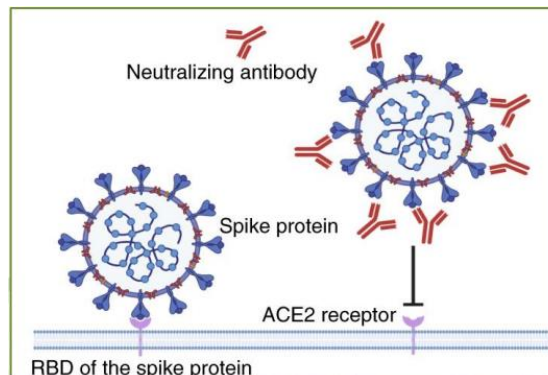
- b. **Laboratory based test** yang dilakukan menggunakan instrumen tertentu, umumnya membutuhkan tenaga laboratorium yang terlatih dan dapat memeriksa secara kualitatif, semikuantitatif dan kuantitatif. Pemeriksaan ini dapat menggunakan metode ELISA atau CLIA

dengan sampel berupa serum, plasma, whole blood, dan dried blood spots. Reagen yang tersedia saat ini dapat memeriksa kadar total antibodi, IgG dan/atau IgM terhadap protein S / N / S-RBD. Saat ini sudah tersedia reagen multiplex assay yang dapat mendeteksi antibodi terhadap protein immunodominant (protein N dan protein S). CDC (Centers for Disease Control and Prevention) merekomendasikan reagen untuk pemeriksaan metode ELISA dan CLIA minimal memiliki sensitivitas 96% dan spesifisitas 99%.

## 2. Neutralizing antibody detection

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi antibodi yang memiliki kemampuan netralisasi. Pemeriksaan ini terbagi menjadi 3, yaitu:

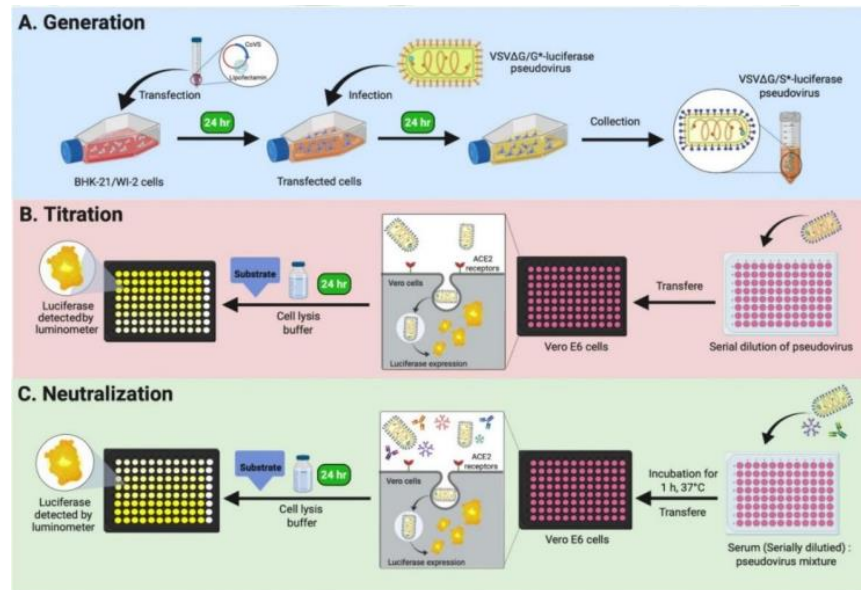
- a. Virus Neutralization Test (VNT) yang menggunakan virus SARS-CoV2 dari isolat klinis atau virus SARS-CoV-2 rekombinan yang mengekspresikan protein reporter (Gambar 7). Pemeriksaan ini meliputi plaque-reduction neutralization test (PRNT) dan mikroneutralisasi. Pemeriksaan dapat berlangsung hingga 5 hari.



**Gambar 2.9.** Prinsip Virus Neutralization Test (VNT) (PatKlin, 2021).

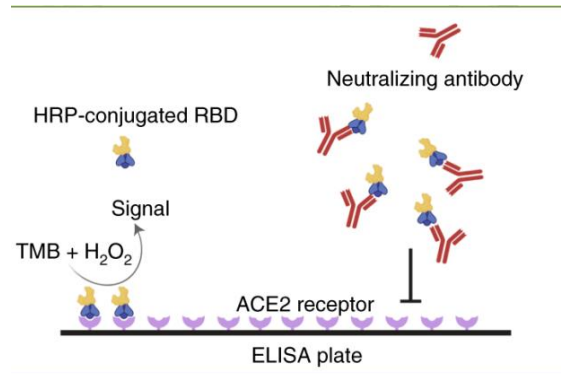
- b. **Pseudovirus Neutralization Test (pVNT)** menggunakan pseudovirus rekombinan (seperti virus vesicular stomatitis / VSV atau lentivirus) dengan protein S dari SARS-CoV-2. Tingkat biosafety level untuk

laboratorium yang akan melakukan pemeriksaan ini bergantung pada strain virus yang akan digunakan.



**Gambar 10.** Prosedur pVNT menggunakan pseudovirus VSV-protein S CoV (PatKlin, 2021).

- c. **Competitive Neutralization Test (cVNT) atau Surrogate Virus Neutralization Test (sVNT)** merupakan pemeriksaan binding antibody yang dirancang untuk menilai secara kualitatif dan semi kuantitatif dari kemampuan neutralizing antibody dalam menghambat ikatan RBD dengan reseptor ACE-2. Pemeriksaan ini meniru interaksi RBD dan ACE-2 pada metode ELISA; dimana kemampuan antibodi spesifik RBD dalam mengganggu ikatan RBD dan ACE-2 akan terdeteksi dalam bentuk penurunan sinyal (Gambar 9). Pemeriksaan ini dapat dilakukan di laboratorium BSL-2 karena tidak menggunakan virus hidup.



**Gambar 2.11.** Prinsip sVNT (PatKlin, 2021).

Interpretasi hasil Tes Rapid Antibodi sebagai berikut (Wardani P., Maria IL., 2020) (Laboratorium, 2020):

a. Non Reaktif

Tidak menyingkirkan seseorang tidak terinfeksi SARS-Cov-2 dan masih berisiko menularkan ke orang lain. Karena :

1. Seseorang belum/ tidak terinfeksi
2. *window period* (terinfeksi namun antibody belum terbentuk)
3. *Immunocompromised*
4. Kadar Antibodi di bawah kadar deteksi alat

Saran :

1. Bila pemeriksaan tes rapid ini adalah yang pertama, maka pemeriksaan harus di ulang 7 – 10 hari lagi.  
Bila merupakan pemeriksaan kedua atau ulangan, maka saat ini belum atau tidak terdeteksi Anti SARS-CoV-2.
2. Tetap melakukan *social distancing*
3. Menjaga Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS)

b. Reaktif

Belum dapat/ bisa memastikan infeksi SARS-Cov-2, karena :

1. Paparan/ infeksi SARS-Cov-2
2. Reaksi silang dengan Antibodi Corona virus lain/ virus lain yang menyerupai

Saran :

1. Lanjutkan dengan pemeriksaan PCR
2. Isolasi diri dengan tetap menjaga *physical distancing* & PHBS

Hasil positif palsu, dapat disebabkan karena :

1. Faktor internal, seperti : faktor rematoid, antibody heterofilik, sistem komplemen, anti-mouse antibody Ig, lisozim, reaksi silang antibodi dengan virus lain.
2. Faktor eksternal, seperti : sampel hemolisis, waktu penyimpanan terlalu lama, spesimen tidak membeku sempurna, pengaturan cut off hasil positif kurang sempurna.

Hasil negatif palsu, dapat disebabkan karena :

1. Laboratorium, seperti : kualitas reagen yang dipilih, kelembaban dan suhu dalam laboratorium, cara pengerjaan tes.
2. Klinis penderita, seperti : belum terbentuk antibodi saat pengambilan sampel, pasien dengan *immunocompromised*, kadar antibodi di bawah deteksi alat.

Hasil pemeriksaan antibodi IgG secara umum dapat diinterpretasikan sebagai berikut (PatKlin, 2021) :

- a. Pada individu yang belum pernah menerima vaksin, hasil IgG positif (terhadap protein N/S/RBD) menunjukkan infeksi alamiah sebelumnya;
- b. Pada individu yang pernah menerima vaksin:
  - 1) Hasil positif antibodi terhadap antigen dalam vaksin (protein S dan subunit S termasuk RBD) dan negatif untuk antigen lain mengindikasikan antibodi terbentuk akibat vaksin;



- 2) Hasil positif antibodi terhadap antigen non vaksin (seperti protein N) mengindikasikan riwayat infeksi SARS-CoV-2 sebelum vaksin

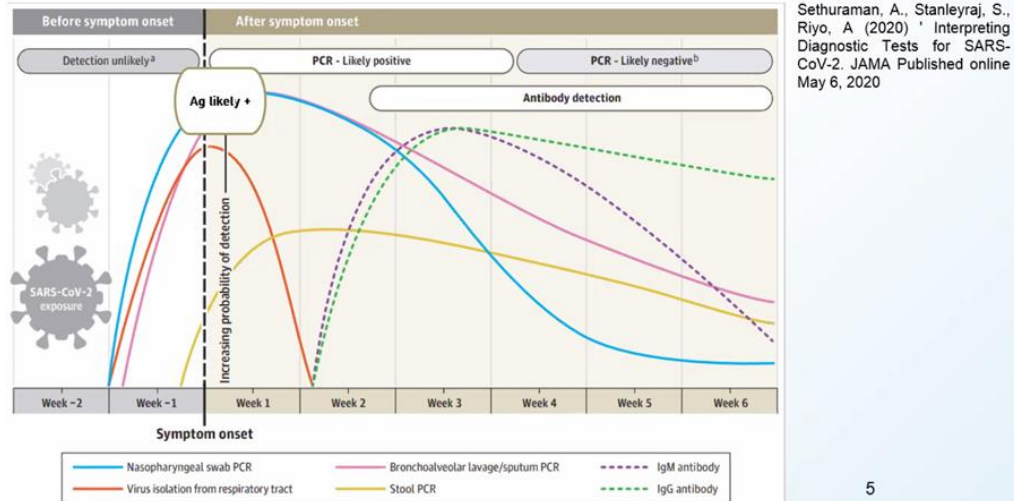
**Tabel 2.2 perbedaan kelebihan dan kekurangan RT-PCR dibandingkan dengan Tes Rapid Antibodi (MS, 2020).**

	RT-PCR	Tes Rapid Antibodi
Kelebihan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sensitivitas dan spesifitas cukup tinggi</li> <li>2. Deteksi asam nukleat virus secara langsung</li> <li>3. Mendeteksi sejak hari pertama terinfeksi (fase akut)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hasil pemeriksaan cepat</li> <li>2. Pengambilan sampel mudah</li> <li>3. Semua laboratorium mampu mengerjakan</li> </ol>
Kekurangan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Memerlukan tenaga terlatih dalam mengambil swab</li> <li>2. Memerlukan tenaga yang terampil dalam mengoperasikan PCR</li> <li>3. Memerlukan APD level 3</li> <li>4. Memerlukan spesifikasi laboratorium khusus</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sensitivitas dan spesifitas tidak tinggi</li> <li>2. Memerlukan pemeriksaan ulang/ bila hasil reaktif perlu di lanjutkan dengan pemeriksaan PCR</li> <li>3. Diperlukan interpretasi yang cermat</li> </ol>

**Tabel 2.3 Perbedaan Pemeriksaan PCR, Antigen, Antibodi** (Tonang Dwi Ardyanto, 2020)

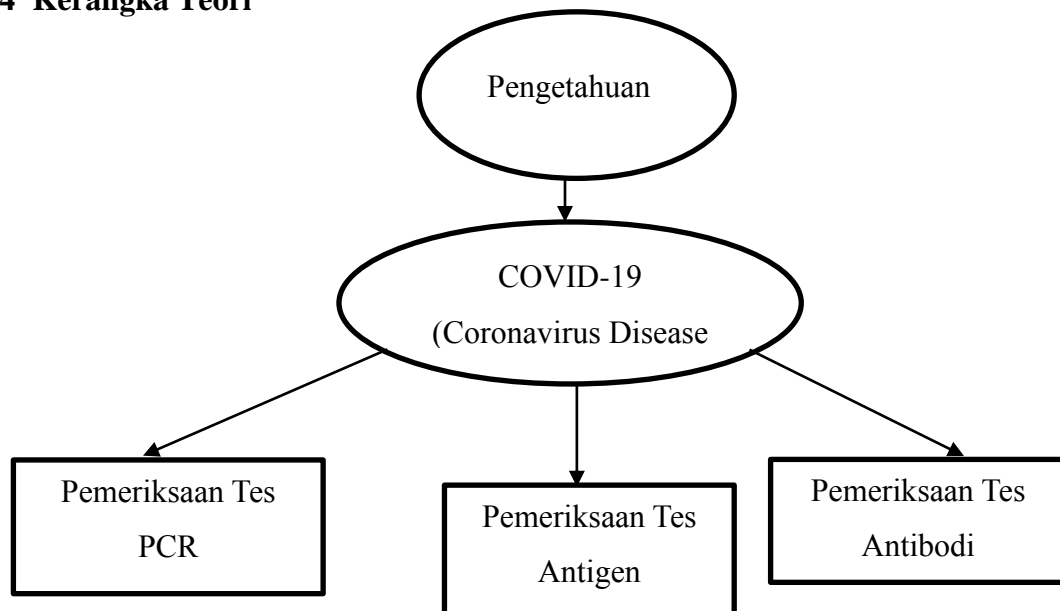
	PCR/TCM	RT Antigen	RT Antibodi
<b>Metode</b>	Molekuler	Serologi Antigen	Serologi Antibodi
<b>Sampel</b>	<b>Swab</b>	<b>Swab</b> (standar seperti PCR)	<b>Darah</b>
<b>APD pengambilan sampel</b>	Cover all, masker N95, goggle, face-shield	Cover all, masker N95, goggle, face-shield (standar seperti PCR)	Baju kerja (scrub) lengan panjang, face-shield, masker bedah, sarung tangan
<b>SDM</b>	Pelatihan khusus pengambilan sampel dan pemeriksaan	Pelatihan khusus untuk pengambilan sampel	Standar ahli teknologi laboratorium
<b>Waktu kerja</b>	± 6 jam (PCR) ± 1 jam (TCM) Di luar waktu pengerjaan sampel	± 20 menit (di luar waktu untuk swab)	± 15-20 menit (darah lengkap) ± 1 jam (serum sejak pengambilan sampel)
<b>Waktu pengambilan yang sesuai</b>	Tanpa, sebelum, atau sudah ada gejala	Tanpa atau sebelum ada gejala, perkiraan waktu kontak maksimal 7 hari sebelumnya	Setelah timbul gejala, perkiraan waktu kontak minimal 7 hari sebelumnya

### Estimasi Interval Waktu Pemeriksaan untuk Diagnosis SARS-CoV-2



**Gambar 2.12.** Estimasi Interval Waktu Pemeriksaan untuk Diagnosis SARS-CoV-2.

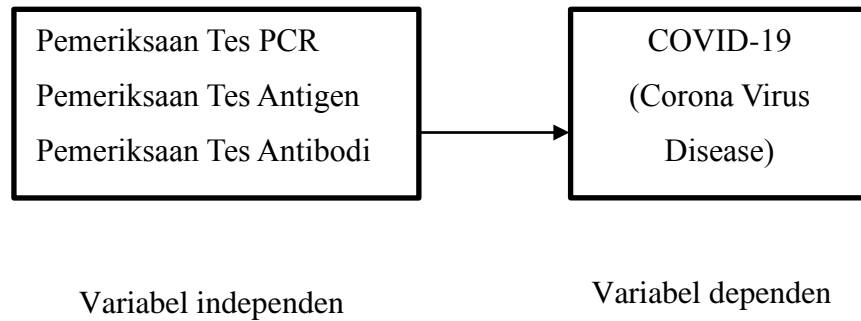
## 2.4 Kerangka Teori



**Gambar 2.13.** Kerangka Teori

## 2.5 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini dapat digambarkan secara skematis pada skema sebagai berikut :



**Gambar 2.14.** Kerangka Konsep