

Saran penggunaan tes imunodiagnostik di fasyankes (*point of care*) untuk COVID-19

Pernyataan keilmuan

8 April 2020



Sebagai jawaban terhadap terus berkembangnya pandemi dan kurangnya kapasitas serta reagen untuk tes laboratorium molekuler COVID-19, berbagai produsen tes diagnostik telah mengembangkan dan menjual berbagai alat tes cepat yang mudah digunakan untuk memfasilitasi pelaksanaan tes di luar laboratorium. Jenis-jenis tes sederhana ini didasarkan pada deteksi protein virus COVID-19 pada sampel dari saluran pernapasan (seperti sputum dan apusan tenggorokan) atau deteksi antibodi di dalam darah atau serum manusia yang dihasilkan sebagai respons terhadap infeksi.

WHO menghargai upaya dan inovasi para pengembang alat tes dalam menanggapi kebutuhan masyarakat.

Namun, sebelum dapat direkomendasikan, jenis-jenis alat tes ini harus divalidasi pada populasi dan tempat yang sesuai. Tes yang tidak cukup baik bisa melewatkan pasien positif infeksi (negatif palsu) atau keliru menetapkan pasien mengalami penyakit ini padahal tidak demikian (positif palsu), sehingga semakin menghalangi upaya pengendalian penyakit. Saat ini, dari bukti yang ada, WHO merekomendasikan penggunaan tes imunodiagnostik hanya untuk kepentingan penelitian. Tes ini tidak disarankan untuk digunakan di tempat kepentingan lain, termasuk untuk pengambilan keputusan klinis, sebelum terdapat bukti yang mendukung penggunaannya untuk indikasi-indikasi tertentu.

WHO terus mengevaluasi tes imunodiagnostik COVID-19 yang tersedia dan akan memperbarui rekomendasi berdasarkan bukti ilmiah yang tersedia.

Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antigen

Salah satu jenis tes diagnostik cepat (RDT) adalah dengan mendeteksi adanya protein virus (antigen) COVID-19 pada sampel dari saluran pernapasan seseorang. Jika konsentrasi antigen sasaran pada sampel cukup, antigen tersebut akan mengikat antibodi tertentu yang terdapat pada strip kertas terbungkus plastik dan akan menghasilkan tanda visual, biasanya dalam waktu 30 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.

Kinerja alat tes dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti waktu mulai munculnya gejala penyakit, konsentrasi virus pada spesimen, kualitas spesimen yang diambil dan cara pemrosesannya, serta formulasi reagen pada alat tes. Berdasarkan pengalaman penggunaan RDT berbasis antigen untuk penyakit-penyakit saluran pernapasan lain seperti influenza, di mana konsentrasi virus pada sampel dari saluran pernapasan pasien sebanding dengan COVID-19, sensitivitas jenis-jenis tes ini diperkirakan berkisar dari 34% sampai 80%.¹

Informasi ini menandakan bahwa tes jenis ini kemungkinan akan melewatkan setengah atau lebih jumlah pasien terinfeksi COVID-19, tergantung grup pasien yang diperiksa. Asumsi-asumsi ini perlu segera diteliti lebih lanjut untuk memahami tingkat keakuratan tes jenis ini. Selain itu, hasil positif palsu – yaitu hasil tes yang menunjukkan bahwa seseorang terinfeksi padahal sebenarnya tidak – kemungkinan dapat terjadi jika antibodi pada strip uji juga bereaksi terhadap antigen virus selain COVID-19, seperti tipe coronavirus manusia penyebab batuk pilek. Jika alat-tes deteksi antigen yang dikembangkan atau dijual menunjukkan kinerja yang memadai, maka alat tes tersebut dapat digunakan untuk uji triase yang mampu dengan cepat mengidentifikasi pasien yang kemungkinan besar

terinfeksi COVID-19, sehingga dapat mengurangi atau menghapuskan kebutuhan akan tes konfirmasi molekuler yang berbiaya yang besar.

Dengan keterbatasan data yang tersedia sampai saat ini, **WHO saat ini tidak merekomendasikan penggunaan tes diagnostik cepat berbasis deteksi antigen untuk perawatan pasien, tetapi sangat mendukung dilakukannya penelitian lanjutan untuk mengetahui kinerja dan potensi kegunaan diagnostiknya.**

Tes diagnostik cepat berbasis deteksi antibodi

Jenis tes diagnostik cepat COVID-19 lain yang umum dipakai dan diperjualbelikan adalah tes untuk mendeteksi keberadaan antibodi di dalam darah orang yang diyakini telah terinfeksi COVID-19.²⁻⁵ Antibodi akan dihasilkan setelah beberapa hari atau minggu setelah terjadinya infeksi virus. Kekuatan respons tubuh menghasilkan antibodi bergantung pada beberapa faktor, seperti usia, status nutrisi, tingkat keparahan penyakit, dan pengobatan atau infeksi tertentu seperti HIV yang melemahkan sistem imun.⁶⁻⁸ Pada sebagian pasien COVID-19 yang terkonfirmasi melalui tes molekuler (seperti reaksi berantai polimerase (RT-PCR)), respons antibodi dilaporkan lemah, terlambat, atau tidak terjadi.^{6,7,9} Penelitian mengindikasikan sebagian besar pasien baru memberikan respons antibodi pada pekan kedua setelah timbulnya gejala.^{2,6,7,10-14} Hal ini berarti diagnosis infeksi COVID-19 berbasis respons antibodi baru mungkin dilakukan pada fase pemulihan, di saat kesempatan intervensi atau interupsi klinis terhadap penularan penyakit telah lewat. Deteksi antibodi yang menyasar antibodi COVID-19 juga menghasilkan kemungkinan bereaksi silang dengan patogen-patogen lain seperti jenis-jenis coronavirus manusia yang lain^{7,15,16} sehingga memberikan hasil positif palsu. Selain itu, kemampuan deteksi antibodi oleh RDT untuk memprediksi apakah seseorang imun terhadap reinfeksi virus COVID-19 masih dalam penelitian.. Sampai saat ini belum ada bukti untuk mendukung hal ini.

Pelaksanaan tes untuk mendeteksi respons antibodi terhadap COVID-19 pada masyarakat sangat penting dilakukan untuk mendukung upaya penemuan vaksin, memperdalam pemahaman kita akan tingkat infeksi pada orang-orang yang tidak teridentifikasi pada penemuan kasus maupun surveilans aktif, mengukur tingkat serangan pada masyarakat, dan tingkat kematian infeksi ini. Namun, untuk diagnosis klinis, kegunaan tes cepat berbasis antibodi ini terbatas karena tidak dapat mendiagnosa dengan cepat suatu infeksi akut yang dapat dijadikan dasar untuk mengambil keputusan klinis. Beberapa tenaga medis telah menggunakan tes cepat berbasis antibodi untuk membuat diagnosis presumtif penyakit COVID-19 yang baru saja terjadi jika hasil tes molekul negatif tetapi terdapat kaitan epidemiologis yang kuat dengan infeksi COVID-19 dan sampel darah berpasangan (akut dan konvalesen) menunjukkan tingkat antibodi yang meningkat.

Berdasarkan data yang ada, **WHO tidak merekomendasikan penggunaan tes diagnostik cepat berbasis deteksi antibodi untuk perawatan pasien tetapi mendorong dilanjutkannya upaya menetapkan kegunaannya dalam surveilans penyakit dan [penelitian epidemiologis](#).**

Langkah-langkah berikutnya

- Tes molekuler (seperti PCR) dari sampel saluran pernapasan merupakan metode identifikasi dan konfirmasi laboratorium kasus COVID-19 yang disarankan. Kualitas dan keamanan produk-produk molekuler COVID-19 sedang dievaluasi melalui [WHO Prequalification Emergency Use Listing Procedures](#) (Prosedur Prakualifikasi Penggunaan Kedaruratan WHO) dan melalui kolaborasi dengan Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND). Dokumen-dokumen panduan WHO tentang deteksi COVID-19 sudah diterbitkan: Panduan WHO tentang [tes laboratorium untuk kasus suspek COVID-19 pada manusia](#). Selain itu, panduan tentang rasionalisasi penggunaan alat tes saat terjadi kekurangan reagen atau kurangnya kapasitas pelaksanaan uji mengharuskan populasi-populasi atau orang-orang tertentu diprioritaskan juga [tersedia](#).
- Untuk memandu kebijakan WHO tentang penggunaan tes cepat imunodiagnostik untuk COVID-19, WHO bekerja sama dengan jaringan pakar laboratorium global terus mengkaji hasil-hasil penelitian laboratorium dan klinis yang sedang direncanakan maupun yang sudah diimplementasikan oleh laboratorium, kelompok akademik, dan lembaga swadaya masyarakat sebagai referensi.

- Sedang dikembangkan profil target produk yang diinginkan sebagai alat diagnostik COVID-19 untuk memandu upaya penelitian dan pengembangan.
- WHO akan terus bekerja dengan kelompok-kelompok penelitian, badan-badan lain, dan Negara-negara Anggota untuk mengembangkan dan menginterpretasikan data yang dapat mengindikasikan area-area tertentu di mana jenis-jenis tes tersebut dapat digunakan untuk tatalaksana klinis pasien, meningkatkan pemahaman epidemiologis, dan/atau mendukung upaya pengendalian infeksi.

Referensi

1. Bruning AHL, Leeflang MMG, Vos JMBW, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, et al. Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Sep 15 [dikutip 2020 Apr 1];65(6):1026–32. Tersedia di: <http://academic.oup.com/cid/article/65/6/1026/3829590/Rapid-Tests-for-Influenza-Respiratory-Syncytial>
2. Liu Y, Liu Y, Diao B, Ren Feifei, et al. Diagnostic indexes of a rapid IgG/IgM combined antibody test for SARS-CoV-2. medrxiv [Internet]. 2020; Tersedia di: <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044883>
3. Zhang P, Gao Q, Wang T, Ke Y, et al. Evaluation of recombinant nucleocapsid and spike protein serological diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). medrxiv [Internet]. 2020; Tersedia di: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036954v1>
4. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. medrxiv [Internet]. 2020; Tersedia di: <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035428>
5. Li Z, Yi Y, Luo X, Xion N, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of medical virology*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25727>
6. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. medrxiv [Internet]. 2020; Tersedia di: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.02.20030189v1.full.pdf>
7. Okba N.M.A, Muller M.A., Li W, Wang C, et al. SARS-COV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medrxiv [Internet]. 2020; Tersedia di: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1>
8. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies identifying coronavirus-associated illnesses. *Journal of medical virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25715>
9. Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, et al. Evaluation of serological tests in the diagnosis of 2019 novel coronavirus (SARS- CoV-2) infections during the COVID-19 outbreak. medrxiv [Internet]. 2020; Tersedia di: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045153>
10. Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Mueller M, Niemeyer D, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020; Tersedia di: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
11. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. medrxiv [Internet]. 2020; Tersedia di: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20041707v1.full.pdf>
12. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, et al. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. medrxiv [Internet]. 2020; Tersedia di: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035014> medRxiv preprint
13. Zhang W, Du R, Li B, Zheng X, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes and infections*. 2020; 9(1):386-389.
14. Zhou P, Yang XL, Wang X, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3.
15. Wang N, Li SY, Yang XL, et al. Serological Evidence of Bat SARS-Related Coronavirus Infection in

- Humans, China. *Virologia Sinica*. 2018;33(1):104–107. doi:10.1007/s12250-018-0012-7
16. Che X, Qiu L, Liao Z, Wang Y, et al. Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 191, Issue 12, 15 Juni 2005, Halaman 2033–2037, <https://doi.org/10.1086/430355>

WHO terus memantau perubahan-perubahan situasi yang dapat mempengaruhi panduan sementara ini. Jika ada faktor yang berubah, WHO akan menerbitkan pembaruan lebih lanjut. Jika tidak, pernyataan keilmuan ini akan berakhir masa berlakunya 2 tahun setelah tanggal penerbitan.

© World Health Organization 2020. Dilindungi sebagian hak. Karya ini tersedia berdasarkan lisensi [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/POC_immunodiagnositics/2020.1](https://www.who.int/publications/iitem/WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/POC_immunodiagnositics/2020.1)

1.