

Studi Literatur Perbandingan Sensitivitas dan Spesifisitas Berbagai Metode Deteksi Virus SARS-CoV-2

Reisya Nabila*, Hilda Aprilia, Bertha Rusdi

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*reisyanabilaa.19@gmail.com, hilda.aprilialia@gmail.com, berthar.rusdi78@gmail.com

Abstract. SARS-CoV-2 is a virus that causes COVID-19 disease, this disease has become an epidemic and quickly transmitted disease and has even mutated into several variants. This is the main idea for the need of a detection methods that can detect viruses properly. This study aims to find out: (1) what are the methods that can be used to detect the SARS-CoV-2 virus? (2) what are the advantages and disadvantages of the SARS-CoV-2 virus detection method that has been developed in terms of sensitivity and specificity? (3) what methods can be used to detect the new SARS-CoV-2 genetic variants?. The method used is a systematic literature by reviewing several journals by taking a research data from official website of Science Direct and PubMed publications using the keywords “COVID-19”, “SARS-CoV-2 detection”, “detection of COVID-19”, “SARS-CoV-2 new method detection sensitivity and specificity”. Furthermore, the selection of journals is based on several inclusion and exclusion criteria. Based on the results of research on 9 journals, the SARS-CoV-2 virus can be detected using the RT-PCR, CRISPR-top, LAMP, ELISA, LFA, LEAD, Serology/ Rapid, GeNose, and Colorimetric Sensors methods. Good sensitivity and specificity values exist in the RT-PCR method (97.3%/97.5%), LAMP (87.0%/ 98.5%) but this method is more specific, and ELISA (94.5% /99.4%). The RT-PCR method remains the gold standart for the methods used to detect SARS-CoV-2 virus sensitively and specifically, while the LAMP method can be detect specific Omicron variants.

Keywords: *COVID-19, SARS-CoV-2 detection, detection of COVID-19, SARS-CoV-2 new method detection sensitivity and specificity.*

Abstrak. SARS-CoV-2 adalah virus penyebab penyakit COVID-19, penyakit ini telah menjadi epidemi dan penyakit yang menular dengan cepat bahkan telah bermutasi menjadi beberapa varian. Hal inilah yang menjadi pokok pemikiran perlunya suatu metode deteksi yang dapat mendeteksi virus dengan baik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui: (1) Apa saja metode yang dapat digunakan untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2? (2) Apa kelebihan dan kekurangan metode deteksi virus SARS-CoV-2 yang telah dikembangkan dilihat dari sensitivitas dan spesifisitas? (3) Apa metode yang dapat digunakan untuk mendeteksi varian genetik SARS-CoV-2 terbaru?. Metode yang digunakan adalah sistematika literatur dengan me-review beberapa jurnal dan mengambil data penelitian melalui website resmi publikasi Science Direct dan PubMed menggunakan kata kunci “COVID-19”, “deteksi SARS-CoV-2”, “deteksi COVID-19”, “sensitivitas dan spesifisitas metode deteksi baru SARS-CoV-2”. Selanjutnya, pemilihan jurnal didasarkan pada beberapa kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan hasil penelitian pada 9 jurnal, virus SARS-CoV-2 dapat dideteksi menggunakan metode RT-PCR, CRISPR-top, LAMP, ELISA, LFA, LEAD, Serology/Rapid, GeNose, dan Colorimetric Sensors. Nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik terdapat pada metode RT-PCR (97,3%/97.5%), LAMP (87,0%/ 98,5%) namun metode ini lebih spesifik, dan ELISA (94.5%/99.4%). Metode RT-PCR tetap menjadi standar emas untuk metode yang digunakan untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2 secara sensitif dan spesifik, sedangkan metode LAMP dapat mendeteksi varian Omicron secara spesifik.

Kata Kunci: *COVID-19, deteksi SARS-CoV-2, deteksi COVID-19, sensitivitas dan spesifisitas metode deteksi baru SARS-CoV-2.*

A. Pendahuluan

Corona Virus Disease-19 (COVID-19) merupakan penyakit yang pertama kali ditemukan di negara Cina, tepatnya di kota Wuhan. Awalnya penyakit ini teridentifikasi oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai kasus pertama yang terjadi pada Desember 2019. Menurut Wu et al (1) Kejadian tersebut diawali dengan banyaknya masyarakat yang masuk rumah sakit dengan diagnosis awal yaitu pneumonia. Kasus COVID-19 meningkat secara cepat dan meluas di seluruh dunia, sehingga penyakit ini ditetapkan sebagai wabah pandemi. Berdasarkan laporan resmi WHO, sejak 3 Januari 2020 hingga 15 Juni 2022, kasus positif COVID-19 di Indonesia sudah mencapai 6.063.251 dengan 156.670 kasus kematian, dan berdasarkan situs resmi Kementerian Kesehatan Indonesia (2), penambahan jumlah kasus positif baru masih terjadi di setiap harinya. Meskipun sempat terjadi tren penurunan, tetapi data terkini 15 Juni 2022 terkonfirmasi sebanyak 709 kasus aktif kembali meningkat. Pada awal tahun 2020 peneliti menemukan bahwa penyebab penyakit pneumonia tersebut yaitu *novel coronavirus* (3), kemudian pada Februari 2020 WHO menetapkan nama penyakit tersebut sebagai COVID-19, yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2* (SARS-CoV-2).

SARS-CoV-2 merupakan salah satu anggota virus corona dengan *ribonucleic acid* (RNA) untai tunggal yang termasuk ke dalam keluarga *Coronaviridae* (4). Virus ini kemungkinan ditularkan dari hewan (5). Virus corona yang diketahui menyebabkan penyakit pada manusia diantaranya adalah *Middle East Respiratory Syndrome-associated Coronavirus* (MERS-CoV), dan SARS-CoV. Secara genetik, virus SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan virus SARS-CoV yang biasa ditemukan pada hewan kelelawar (1). SARS-CoV-2 sangat mudah bermutasi dengan tingkat mutasi virus RNA yang sangat tinggi, dimana dapat bermutasi hingga satu juta kali lebih tinggi dari inang. Adapun beberapa hal yang membuat RNA mudah bermutasi adalah karena ukuran genom terbatas namun tingkat mutasi tiap nukleotidanya terlalu tinggi, kemudian dapat juga dipengaruhi oleh evolusi, maupun genetik (6).

Seiring berjalannya waktu dan banyaknya penyakit yang sudah mewabah di berbagai negara, membuat penyakit COVID-19 yang terus berkembang ini harus lebih diperhatikan, karena tidak dapat dipungkiri bahwa penyebab perkembangannya dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti lingkungan, pola hidup, dan penularan penyakit. Pada 26 November 2021, WHO melaporkan bahwa adanya varian baru yaitu B.1.1.529 atau yang namanya sudah ditetapkan sebagai Omicron, varian ini terindikasi sebagai *Variant of Concern* (VOC). Awalnya virus Omicron ditemukan dan teridentifikasi di Afrika Selatan. Hingga saat ini varian tersebut sudah memasuki negara Australia, Belgia, Kanada, Jerman, Italia, Belanda, Inggris bahkan Indonesia. Varian ini dilaporkan mempunyai tingkat infeksi yang lebih tinggi dibandingkan kategori VOC lainnya, sehingga penyebaran atau penularannya dapat terjadi dengan cepat. WHO menetapkan *Reversed Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) sebagai metode standar (*gold standart*) untuk mendiagnosa virus SARS-CoV-. Metode lain untuk mendeteksi SARS-CoV-2 adalah reaksi antigen-antibodi seperti *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) (7). Beberapa metode baru untuk mendeteksi adanya virus SARS-CoV-2 yang terus bermutasi hingga kini masih terus dikembangkan, sehingga proses diagnosa penyakit dapat dilakukan dengan menggunakan metode deteksi yang sensitif dan spesifitasnya baik, hal ini sangat penting untuk mencegah penyebaran virus corona yang semakin bermutasi dengan cepat.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Apa saja metode yang dapat digunakan untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2?”, “Apa kelebihan dan kekurangan metode deteksi virus SARS-CoV-2 yang telah dikembangkan dilihat dari sensitivitas dan spesifitas?”, “Apa metode yang dapat digunakan untuk mendeteksi varian genetic SARS-CoV-2 terbaru?”. Selanjutnya, tujuan dan manfaat dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sbb.

1. Untuk mengetahui metode yang paling sesuai dalam mendeteksi virus SARS-CoV-2.
2. Untuk mengetahui kelebihan dan kekurangan dari berbagai metode deteksi virus SARS-CoV-2 dilihat dari sensitivitas dan spesifitas.

3. Untuk mengetahui metode deteksi yang dapat digunakan untuk mendeteksi varian virus genetik SARS-CoV-2
4. Manfaat penelitian ini untuk memberikan informasi ilmiah mengenai berbagai metode deteksi SARS-CoV-2 yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik dan diketahui dapat mendeteksi varian genetic SARS-CoV-2 terbaru.

B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode studi pustaka dari berbagai jurnal internasional maupun nasional yang diakses dari situs penyedia jurnal yaitu *Science Direct* dan *PubMed*. Dilakukan penelusuran pada kolom pencarian dengan menggunakan kata kunci “COVID-19”, “SARS-CoV-2 detection”, “detection of COVID-19”, “SARS-CoV-2 new method detection sensitivity and specificity”. Pemilihan pustaka yang digunakan dilakukan berdasarkan kriteria inklusi berupa; jurnal dalam bentuk *scientific research*, *research article*, jurnal melaporkan hasil pengembangan metode deteksi SARS-CoV-2 termasuk varian terbaru, dan jurnal melaporkan parameter validasi metode yang meliputi sensitivitas dan spesifisitas. Kemudian untuk kriteria eksklusi berupa; jurnal dalam bentuk *review*, jurnal tidak melaporkan hasil pengembangan metode deteksi SARS-CoV-2, dan jurnal tidak melaporkan parameter validasi metode yang meliputi sensitivitas dan spesifisitas.

Dengan teknik pemilihan jurnal berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, diperoleh jurnal yang memenuhi syarat sebanyak 14 jurnal yang kemudian di seleksi lagi menjadi 9 jurnal berupa *research article* yang sesuai dengan kriteria inklusi. Setelah itu dilakukan *review*, penyusunan, pembahasan dan kesimpulan.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Berdasarkan 9 artikel yang di-review pada penelitian ini, virus SARS-CoV-2 dapat dideteksi dengan metode *Real-time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats testing-in-one-pot (CRISPR-top)*, *Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)*, *Enzyme-Linked Immunoassay (ELISA)*, *Laminar Flow Assay (LFA)*, *Low-cost Electrochemical Advanced Diagnostic (LEAD)*, Serologi, GeNose, dan Colorimetric Sensors. Berikut adalah hasil penelitian mengenai perbandingan sensitivitas dan spesifisitas berbagai metode deteksi COVID-19. Hasil penelitian dijelaskan pada tabel 1.

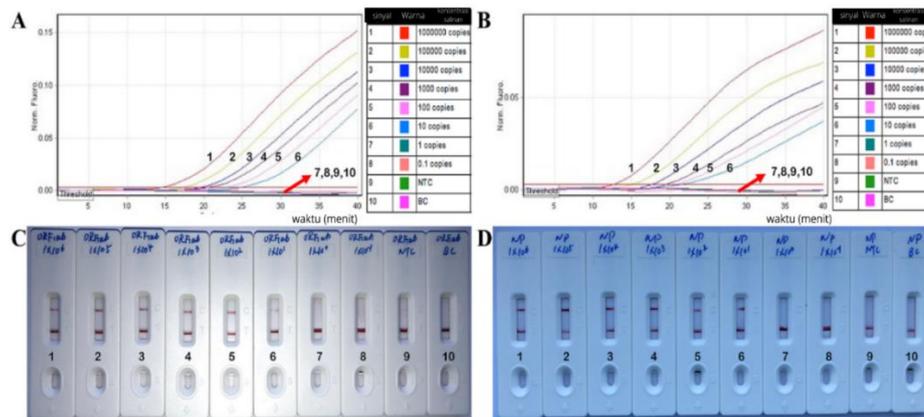
Dari tabel tersebut dapat diperoleh informasi berupa nama metode deteksi COVID-19, target untuk deteksi, sensitivitas dan spesifisitas. Dimulai dari urutan pertama yaitu metode RT-PCR yang merupakan metode standar untuk deteksi COVID-19 atau disebut sebagai “*golden standart*”. Prinsip kerja metode ini adalah menyalin dan mengamplifikasikan urutan genom SARS-CoV-2 secara spesifik kepada target nya yaitu protein spike SARS-CoV-2, kemudian *ribonucleic acid (RNA)* dirubah menjadi *complementer deoxy ribonucleic (cDNA)* oleh enzim transcriptase balik. Menurut Corbisier *et al* (8), pada penelitiannya tersebut menyatakan bahwa metode RT-PCR dapat mendeteksi virus varian Omicron.

Dari tabel tersebut dapat diperoleh informasi berupa nama metode deteksi COVID-19, target untuk deteksi, sensitivitas dan spesifisitas. Dimulai dari urutan pertama yaitu metode RT-PCR yang merupakan metode standar untuk deteksi COVID-19 atau disebut sebagai “*golden standart*”. Prinsip kerja metode ini adalah menyalin dan mengamplifikasikan urutan genom SARS-CoV-2 secara spesifik kepada target nya yaitu protein spike SARS-CoV-2, kemudian *ribonucleic acid (RNA)* dirubah menjadi *complementer deoxy ribonucleic (cDNA)* oleh enzim transcriptase balik. Menurut Corbisier *et al* (8), pada penelitiannya tersebut menyatakan bahwa metode RT-PCR dapat mendeteksi virus varian Omicron.

Tabel 1. Perbandingan Sensitivitas dan Spesifisitas Berbagai Metode Deteksi COVID-19.

No	Nama Metode	Target Deteksi	Sensitivitas	Spesifisitas	Pustaka
1.	RT-PCR	gen S (spike) virus SARS-CoV-2	97.3%	97.5% untuk Omicron	(Corbisier <i>et al.</i> , 2022)
2.	CRISPR- <i>top</i>	ORF1ab dan gen NP (nucleoprotein) pada SARS-CoV-2	LoD : 10 salinan/reaksi (untuk setiap targetnya ORF1ab dan NP).	Spesifisitas tinggi 100%	(S.Li <i>et al.</i> , 2021)
3.	LAMP	gen N SARS-CoV-2	87.5% LoD: 0,4-500 cp virus/ 10 μ L	98.5%	(Kitajima <i>et al.</i> , 2021)
4.	ELISA	protein S dan N dari virus SARS-CoV-2	Sensitivitas 94.5%	Spesifisitas 99.4%	(Khan <i>et al.</i> , 2022)
5.	<i>Lateral Flow Assay (LFA)</i>	antibody IgM dan IgG dari COVID-19	IgM 57.1%, IgG 81.3%	spesifisitas 100% untuk IgM dan 100% untuk IgG.	(Xiang <i>et al.</i> , 2020)
6.	<i>Low-cost Electrochemical Advanced Diagnostic (LEAD)</i>	protein S (spike) dari virus SARS-CoV-2	LoD: 229 fg.mL-1 Sensitivitas 88.7%	Spesifisitas tinggi, seperti pada sampel saliva (100%) dan pada sampel nasofaring/orofaringeal (86,0%)	(de Lima <i>et al.</i> , 2020)
7	Serologi	Target adalah protein N dari SARS-CoV-2	Sensitivitas 30,77% (95% CI:17,02%-47,57%)	Spesifisitas 100% (95% CI: 71.50%-100.00%)	(Ciotti. M <i>et al.</i> , 2021)
8	GeNose-19	<i>Volatile Organic Compound (VOC).</i>	(88 \pm 6%)	(84 \pm 6%)	(Hidayat dkk, 2022)

ORF1ab dan gen NP dari virus SARS-CoV-2. Pemeriksaan dilakukan dengan instrumen *real-time fluorescence*. Prinsip kerja CRISPR-top adalah memotong gen NP atau ORF1ab dengan enzim cas12b pada suhu konstan yaitu 59°C selama 40 menit, kemudian hasilnya dilihat menggunakan visual dengan fluorofor. Batas deteksi atau yang dapat disebut dengan *limit of detection* nya yaitu 10 salinan (cp) setiap target deteksi nya (ORF1ab dan NP) per reaksi tanpa adanya aktivitas silang yang teramati dari templat non-SARS-CoV-2.



Gambar 2. Sensitivitas dari metode CRISPR-top terhadap COVID-19

(S.Li *et al.*, 2021)

Pada Gambar.2 menunjukkan tingkat sensitivitas dari metode ini terhadap penyakit COVID-19, dimana pada pengujian tersebut sampel 1-8 adalah seri pengenceran dari gen ORF1ab dan NP. Sampel 9 adalah sampel tanpa DNA sampel (*no template control* (NTP)), dan sampel 10 sebagai kontrol tanpa zat yang berfluoresensi (*black control* (BC)). Masing-masing dilakukan pengujian 10 salinan per reaksi untuk melihat sensitivitasnya. Hasil ditunjukkan oleh fluoresensi terdeteksi 1×10^6 hingga 1×10^1 salinan ORF1ab dan NP seperti pada keterangan gambar bagian A dan B dan juga gambar C dan D merupakan LoD yang menggunakan 10 salinan per reaksi. Diantara sampel yang dikumpulkan secara klinis, spesifisitas pengujian yaitu 100%.

Metode LAMP untuk mendeteksi SARS-CoV-2 telah dikembangkan oleh Kitajima *et al.* (10) yang membandingkan metode yang dikembangkannya yaitu RT-LAMP dengan metode standar RT-PCR. Metode RT-LAMP ini mendeteksi gen N SARS-CoV-2, pengujian dilakukan dengan 141 sampel nasofaring dan 88 sampel dahak. Pada RT-PCR menggunakan 79 dari 151 sampel (52,3%) nasofaring dan 29 dari 88 (33,0%) sampel dahak positif. Sedangkan pada metode nya RT-LAMP menggunakan 71 dari 151 (47,0%) nasofaring dan 25 dari 88 (28,4%) sampel dahak positif. Hasil penelitian dari jurnal tersebut, menyatakan bahwa RT-LAMP memiliki sensitivitas tinggi dalam rentang 80-100%, dan spesifisitas dalam rentang 72,7-100%, yang mana jika dibandingkan dengan RT-PCR lebih unggul RT-LAMP untuk diagnosis COVID-18. RT-LAMP pada penelitian tersebut menggunakan sampel yang diklasifikasikan berdasarkan *viral load* yang merupakan muatan suatu virus yang berada dalam darah.

Tabel 2. Tabel uji berdasarkan viral load dengan sampel nasopharyngeal dan sputum (dahak) yang positif pada RT-PCR dan negative pada RT-LAMP (Kitajima *et al*, 2021)

Sumber sampel	Nomor sampel	RT-PCR			Hasil RT-LAMP (nilai Tt)
		Hasil	Nilai Ct	Muatan virus (salinan/ 10 μ L)	
Nasofaring	1	+	36.0	12.6	-
	2	+	36.7	<10	-
	3	+	36.7	<10	-
	4	+	37.0	<10	-
	5	+	37.0	<10	-
Dahak	6	+	37.1	<10	-
	7	+	37.2	<10	-
	8	+	37.6	<10	-
	9	+	38.3	<10	-
Nasofaring	1	+	35.7	<18.9	-
Dahak	2	+	36.8	<10	-
	3	+	37.1	<10	-
	4	+	37.2	<10	-
	5	+	37.6	<10	-
	1	-	NA	NA	+ (22.2)
1	-	NA	NA	+ (24.9)	

Keterangan:

Nilai Ct = Nilai cycle threshold Nilai Tt = Nilai Treshold time NA = Not Applicable

Tabel.2 menunjukkan bahwa hasil negatif atau positif dari hasil pengukuran dengan RT-PCR dan RT-LAMP tergantung pada viral load. RT-LAMP dapat mendeteksi virus SARS-CoV-2 pada penderita yang mempunyai >60 salinan / 10 μ L. Hanya saja metode ini tidak cukup sensitif untuk penderita dengan muatan virus/ *viral load* <10 salinan/ 10 μ L. Secara singkat, perbandingan keduanya adalah RT-LAMP sangat baik untuk penderita yang memiliki *viral load* tinggi dimana berfungsi untuk mendeteksi virus atau deteksi awal terkena infeksi virus SARS-CoV-2, sedangkan RT-PCR dapat mendeteksi virus pada pasien tanpa gejala. Meskipun RT-PCR dapat mendeteksi virus pada pasien tanpa gejala, namun metode RT-LAMP memiliki keunggulan dimana dapat digunakan untuk mendiagnosis virus secara cepat dan akurat. Sampel dari nasofaring dan dahak untuk uji SARS-CoV-2 yang terdeteksi negatif pada RT-PCR, namun terdeteksi positif pada RT-LAMP, hal ini dapat terjadi karena perbedaan yang terletak pada karakteristik RT-LAMP yang menggunakan empat jenis primer berdasarkan enam wilayah berbeda dari gen targetnya sedangkan RT-PCR menggunakan 2 jenis primer saja. (11). Meskipun dalam penelitian tersebut tidak menjelaskan bahwa metode LAMP dapat mendeteksi varian COVID-19 terbaru, tetapi dalam jurnal yang dikembangkan oleh Luo *et al* (12) menyatakan bahwa metode ini dapat mendeteksi Omicron, karena dalam penelitiannya ada lebih 99,5% menunjukkan adanya kesamaan urutan dari target gen N SARS-CoV-2 varian Omicron yang muncul.

Kemudian metode ELISA yang telah dikembangkan oleh Khan (13) menyatakan bahwa metode ELISA dapat mendeteksi virus SARS-CoV-2 secara spesifik dimana target deteksi nya adalah protein S (*spike*) dan N (*nucleotide*) dari virus SARS-CoV-2. Dimana

protein N dan S ini sebagai antigen utama suatu virus dapat terdeteksi. Pada hasil jurnal Tabel.3 ini menyatakan sensitivitas metode ELISA adalah 94,5% dan spesifisitas 99.4% dengan tingkat kepercayaan 95% (*confidence interval* (CI)).

Tabel 3. Kinerja ELISA terhadap nukleokapsid
(Khan *et al.*, 2022)

	Rata-Rata Negatif OD + 3SD	Kurva ROC
Titik potong	0.36	0.35
Benar positif	99/100	99/100
Benar negative	38/40	36/40
Sensitivitas (95% CI)	99.0% (94.5-99.9)	99.0% (94.5-99.9)
Spesifisitas (95% CI)	95.0% (83.0-99.4)	90.0% (76.3-97.2)
Akurasi (95% CI)	97.8% (93.8-99.5)	96.4% (91.8-98.8)
Nilai prediksi positif (95% CI)	98.02% (92.7-99.4)	96.1% (90.7-98.4)
Nilai prediksi positif (95% CI)	97.44% (84.3-99.6)	97.3% (83.6%-99.6)

Keterangan:

CI = Confidence Interval

OD = Optical Density

ROC = Receiver Operating Characteristic

SD = Standart Deviation

Metode LFA yang telah dikembangkan oleh Xiang *et al* (14) prinsipnya menggunakan nanopartikel emas terkonjugasi dan dilihat melalui perubahan warna secara visual, target nya adalah antibodi IgM dan IgG. Pada Tabel.4 menunjukkan bahwa sensitivitas 57% untuk IgM dan 81% untuk IgG. Artinya sensitivitas dari metode ini lebih rendah dari metode RT-PCR dan ELISA. Lalu untuk spesifisitasnya 100% untuk IgM dan 100% untuk IgG, dimana memiliki spesifisitas yang sangat baik namun jika untuk digunakan sebagai metode penapisan awal deteksi penyakit COVID-19 sangat dikatakan rendah.

Tabel 4. Sensitivitas dan spesifisitas dari emas koloidal IgM dan IgG ketika pengujian LFA
(Xiang *et al.*, 2020)

Metode	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Emas koloidal IgM	52/91 (57.1)	35/35 (100.0)
Emas koloidal IgG	74/91 (81.3)	35/35 (100.0)

Kemudian metode LEAD, yang dikembangkan oleh de Lima *et al* (15) pada **Tabel.5**, mendeteksi protein S dari virus SARS-CoV-2 dari berbagai sampel seperti swab nasofaring/orofaring. Penggunaan sampel saliva memberikan hasil sensitivitas sangat baik yaitu 100%, karena pada saliva terdapat lendir (glandu) yang sangat sensitive terhadap infeksi virus dan memiliki viral load yang tinggi (16). Selain itu ada faktor lain sampel saliva pada metode ini lebih unggul dibanding nasofaring adalah karena saliva termasuk kedalam sampel baku emas, non invasif, resiko penularan rendah, serta stabilitas sampel baik. Sedangkan sampel nasofaring/ orofaring hanya memiliki sensitifitas 88,7%. Kelebihan metode ini yaitu lebih murah dibandingkan metode lainnya. namun belum ada penelitian lebih lanjut terkait dengan penggunaan metode ini sebagai metode deteksi virus varian terbaru.

Tabel 5. Deteksi SARS-CoV-2 dengan sampel orofaring/nasofaring dan saliva menggunakan LEAD
(de Lima *et al*, 2020)

RT-qPCR					
	Positif	Negatif	Total	Sensitifitas	spesifisitas
NP swab					
Positif	47	7	54	47/53 (88.7%)	
Negatif	6	43	49		43/50 (86.0%)
Saliva					
Positif	3	-	3	3/3 (100.0%)	
Negatif	-	7	7		7/7 (100.0%)

Keterangan:

NP = *Nasopharyngeal*

Adapun metode deteksi serologi yang telah dikembangkan oleh Ciotti M *et al* (17), dimana prinsip dari metode serologi yang dilakukan berdasarkan nanopartikel emas koloid dengan antibodi monoklonal terhadap antigen N pada virus SARS-CoV-2. Hasil menyatakan sensitivitas nya sebesar 30,77% (95% CI:17,02%-47,57%) dan spesifisitas 100% (95% CI: 71.50%-100.00%), namun metode ini dapat menghasilkan positif palsu karena dapat terjadi kontaminasi pada sampel.

Metode terbaru yaitu GeNose-19, telah dikembangkan oleh Hidayat dkk, (18), prinsip nya GeNose-19 akan mendeteksi hembusan *Volatile Organic Compounds* (VOC) yang terbentuk oleh karena infeksi COVID-19, kemudian hembusan nafas akan terperangkap dalam kantong deteksi yang terdapat sensor canggih artifisial yang akan mendeteksi virus COVID-19. Jika dilihat dari sensitifitas dan spesifisitas masing-masing ($88 \pm 6\%$), ($88 \pm 6\%$). Metode ini masih dikembangkan dan hanya dapat digunakan sebagai metode awal deteksi COVID-19, dimana dapat membedakan profil zat volatil dalam hembusan nafas seseorang yang terinfeksi SARS-CoV-2 dengan yang tidak terinfeksi SARS-CoV-2 secara cepat. Zat VOC yang terkandung dalam nafas tersebut berupa hidrokarbon, keton, alkohol, aldehida dan ester (19). VOC dapat digunakan sebagai sampel atau target diagnosa COVID-19 karena ketika seseorang terinfeksi virus atau sedang sakit, maka proses metabolisme nya akan menghasilkan biomarker (zat yang terkandung dalam organisme yang menggambarkan keberadaan suatu penyakit atau infeksi). VOC dari hembusan nafas seperti aldehid, keton, serta metanol adalah senyawa yang terdeteksi pada pasien positif COVID-19.

Metode *colorimetric sensors* yang telah dikembangkan oleh Rodriguez *et al* (20) merupakan metode deteksi COVID-19 terbaru yang mana dapat mendeteksi sekuens pada protein RdRp, E, dan S pada virus SARS-CoV-2 menggunakan nanopartikel emas. Berdasarkan hasil dari rangkuman **Tabel .1** metode ini memiliki kelebihan yaitu dapat mendeteksi kombinasi protein tersebut secara simultan. Hasil sensitivitas protein kombinasi E+S, R+S, dan E+R+S berturut-turut adalah 33.3%, 26.6%, 31.3%, dan untuk spesifisitas tidak disebutkan lebih detail besaran angka tetapi menunjukkan spesifisitas yang baik.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi literatur yang dilakukan pada 9 jurnal dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Virus SARS-CoV-2 dapat dideteksi menggunakan metode RT-PCR, CRISPR-top, LAMP, ELISA, LFA, LEAD, Serologi/ Rapid, GeNose, dan *Colorimetric Sensors*

2. Nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik masing-masing ada pada metode RT-PCR (97,3%/97,5%), LAMP (87,0%/98,5%) namun metode ini lebih spesifik, dan ELISA (94.5%/99.4%).
3. Metode yang dapat mendeteksi virus varian terbaru seperti Omicron adalah RT-PCR karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik, selain itu karena dalam jurnal penelitian yang dikembangkan oleh () dijelaskan kemampuan RT-PCR dalam mendeteksi virus varian Omicron sedangkan yang lain tidak. RT-PCR masih menjadi standar emas dalam metode deteksi COVID-19.

Acknowledge

Peneliti ucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Ibu apt. Hilda Aprilia, Ibu apt. Bertha Rusdi. Terimakasih kepada Universitas Islam Bandung, teman-teman, dan kepada berbagai pihak berkat bantuannya, penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

Daftar Pustaka

- [1] Wu YC, Chen CS, Chan YJ. (2020). The outbreak of COVID-19: An overview. *J. Chinese. Med. Assoc*;83(3):217-20.
- [2] Kementerian Kesehatan. (2022). Situasi COVID-19 di Indonesia (<https://covid19.go.id/artikel/2022/06/15/situasi-covid-19-di-indonesia-update-15-juni-2022>) diunduh pada 15 Juni 2022.
- [3] Zhou P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang L., et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273.
- [4] Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Hulyaeva, A. A., Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses- a statement of the Coronavirus Study Group, *BioRxiv*.
- [5] Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452.
- [6] Duffy, et al. (2018). Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PloS Biol*. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000003> (diakses tanggal 18 Januari 2022).
- [7] WHO. (2020). WHO Coronavirus Disease Report (COVID-19). <https://covid19.who.int/region/search/country/id>. Diunduh pada tanggal 12 Desember 2021.
- [8] Corbisier, P., Petrillo, M., Querci, M., Marchini, A., Buttinger, G., Bekliz, M., S., et al.(2022). A Qualitative RT-PCR Assay for the Specific Identification of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant of Concern. *SSRN Electronic Journal*, 152(January), 105191.
- [9] Li, S., Huang, J., Ren, L., Jiang, W., Wang, M., Zhuang, L., Tai, J. (2021). A one-step, one-pot CRISPR nucleic acid detection platform (CRISPR-top): Application for the diagnosis of COVID-19. *Talanta*, 233 (April).
- [10] Kitajima, H., Tamura, Y., Yoshida, H., Kinoshita, H., Katsuta, H., Matsui, C., et al. (2021). Clinical COVID-19 diagnostic methods: Comparison of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) and quantitative RT-PCR (qRT-PCR). *Journal of Clinical Virology*, 139(March), 104813. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104813>
- [11] Y. Kitagawa, Y. Orihara, R. Kawamura, K. Imai, J. Sakai, N. Tarumoto, et al. (2020). Evaluation of rapid diagnosis of novel coronavirus disease (COVID-19) using loop-mediated isothermal amplification, *J. Clin. virol.* 129.
- [12] Luo, Z., Ye, C., Xiao, H., Yin, J., Liang, Y., Ruan, Z., Wu, J. (2022). Optimization of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for robust visualization in SARS-CoV-2 and emerging variants diagnosis. *Chemical Engineering Science*, 117430.
- [13] Khan, W. H., Khan, N., Mishra, A., Gupta, S., Bansode, V., Mehta, D, et al. (2022). Dimerization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein affects sensitivity of ELISA based

- diagnostics of COVID-19. *International Journal of Biological Macromolecules*, 200(October 2021), 428–437.
- [14] Xiang, J., Yan, M., Li, H., Liu, T., Lin, C., Huang, S., & Shen, C. (2020). Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold-Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19). *MedRxiv*.
- [15] de Lima, L. F., Ferreira, A. L., Torres, M. D. T., de Araujo, W.R., de la Fuente-Nunez, C. (2021). Minute-scale detection of SARS-CoV-2 using a low-cost biosensor composed of pencil graphite electrodes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(30), 1-9.
- [16] Warsi I, Khurshid Z, Shazam H, Umer MF, Imran E, Khan MAU, Slowey PD, et al. (2021). Saliva Exhibits High Sensitivity and specificity for the Detection of SARS-CoV-2. *MDPI, Diseases Journal*; 9(38): 1-11.
- [17] ciotti, M., Maurici, M., Pieri, M., Andreoni, M., Bernardini, S. (2021). Performance of rapid antigen test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *J. Med. Vir*, 93(5), 2988-2991.
- [18] Hidayat, S. N., Julian,T., Dharmawan, A. B., Puspita, M., Chandra., dkk. (2022). Hybrid learning method based on feature clustering and scoring for enchanced COVID-19 breath analysis by an electronic nose. *artificial Intelligence in Medicine*, 129(May), 102323.
- [19] Schleich FN, Zanella D, Stefanuto P-H, Bessonov K, Smolinska A, Dallinga JW, et al. (2019). Exhaled volatile organic compounds are able to discriminate between neutrophilic and eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 200: 444–53.
- [20] Rodríguez Díaz, C., Lafuente-Gómez, N., Coutinho, C., Pardo, D., Alarcón-Iniesta, H., López-Valls, et al. (2022). Development of colorimetric sensors based on gold nanoparticles for SARS-CoV-2 RdRp, E and S genes detection. *Talanta*, 243(October 2021).
- [21] Sari, Nandianti Nurlita, Arumsari. (2021). *Studi Literatur Metode Ekstraksi Pektin dari Beberapa Sumber Limbah Kulit Buah*. *Jurnal Riset Farmasi*. 1(1). 55-63.