

**EFEKTIVITAS PEMERIKSAAN ANTIBODI IgM/IgG DALAM PENEGAKAN
DIAGNOSIS COVID-19: SYSTEMATIC REVIEW
EFFECTIVENESS OF IgM/IgG ANTIBODY ASSESSMENT IN THE DIAGNOSIS OF
COVID-19: SYSTEMATIC REVIEW**

Fikri Akbar Mustamar¹, Muhammad Nasir²

¹Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako – Palu, INDONESIA, 94118

²Departemen Riset Penyakit Tropis dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako – Palu,
INDONESIA, 94118

Email: fikriamustamar@gmail.com

ABSTRACT

Background : *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) or commonly known as Novel Coronavirus (2019-nCov) is the cause of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) which first appeared in Wuhan, China. Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) is a Gold Standard examination to diagnose COVID-19. But it can not be done widely because it requires special equipment, and needs time in carrying out the procedures and requires skilled laboratory technicians. Immunochromatographic tests to detect IgM and IgG antibodies to viruses are more easily carried out as tests to detect COVID 19.*

Objective: *To provide an overview of the effectiveness of IgM / IgG antibody testing for diagnosis of COVID-19.*

Result: *IgM / IgG antibody test is a recommended choice to be an initial examination for the diagnosis of COVID-19 as a substitute for RT-PCR.*

Keywords: *IgM/IgG Antibody, RT-PCR, COVID-19*

ABSTRAK

Latar Belakang : *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) atau yang biasa dikenal dengan Novel Coronavirus (2019-nCov) merupakan penyebab dari Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) yang pertama kali muncul di Wuhan, Cina. Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) merupakan pemeriksaan Gold Standard untuk mendiagnosis COVID-19. Tetapi belum dapat dilakukan secara luas dikarenakan memerlukan peralatan khusus, dan memakan waktu dalam melalukan prosedurnya serta memerlukan teknisi laboratorium yang terampil. Uji immunochromatographic untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG terhadap virus lebih mudah dilakukan sebagai tes untuk mendeteksi COVID-19.*

Tujuan : *Untuk memberikan gambaran tentang keefektifan pemriksaan antibodi IgM/IgG dalam penegakan diagnosis COVID-19.*

Hasil : *Pemeriksaan Antibodi IgM/IgG adalah pilahan yang direkomendasikan untuk menjadi pemeriksaan awal untuk penegakan diagnosis COVID-19 sebagai pengganti RT-PCR.*

Kata Kunci : *Antibodi IgM/IgG, RT-PCR, COVID-19*

1. PENDAHULUAN

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) atau yang biasa dikenal dengan *Novel Coronavirus* (2019-nCoV) merupakan penyebab dari Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) yang pertama kali muncul di Wuhan, Cina^(1,2). Wabah ini pertama kali muncul pada Desember 2019 di Wuhan, Cina dan segera menyebar ke kota-kota lain dan negara lain. Menurut analisis yang dilakukan oleh The Chinese Center for Disease and Prevention 80,9% kasus yang terjadi adalah pneumonia ringan / sedang dan pada 11 Februari tingkat kematian mencapai 2,3%⁽³⁾.

Menurut WHO, pada 11 Mei 2020 telah tercatat 4.013.728 kasus terkonfirmasi sebagai COVID-19 di seluruh dunia, dengan total mencapai 278.993 kematian. Indonesia dilaporkan sebanyak 14.265 kasus dengan 991 kematian⁽⁴⁾. Selain berdampak pada masalah kesehatan, pandemi coronavirus juga menyebabkan terhentinya banyak kegiatan ekonomi dan sosial-budaya di seluruh dunia⁽⁵⁾. Pandemi COVID-19 juga berdampak pada kesehatan mental pada banyak orang melebihi orang yang mengalami dampak kesehatan fisik, hal ini dipengaruhi oleh ketakutan akan COVID-19⁽⁶⁾.

Coronavirus (CoV) terbagi menjadi empat genera, yaitu α - / β - / γ - / δ -CoV. SARS-CoV-2 atau Novel Coronavirus adalah golongan β -Coronavirus yang merupakan subgenus sarbecovirus dan subfamili Orthocoronavirinae. α - dan β - biasa didapatkan pada mamalia, sedangkan γ - dan

δ - biasanya menginfeksi burung. Sama halnya dengan SARS-CoV dan MERS-CoV, β -CoV menyebabkan infeksi saluran pernapasan yang parah dan berpotensi pada kematian. Berdasarkan hasil analisis dan penelitian, inang dari SARS-CoV-2 dicurigai berasal dari kelelawar dan dapat ditularkan melalui host perantara untuk menginfeksi manusia⁽⁷⁾. COVID-19 tidak hanya menyebabkan kerusakan pada sistem pernapasan seperti gejala pneumonia, tetapi juga dapat menyebabkan kerusakan pada organ lain termasuk ginjal dan sistem kardiovaskular⁽⁸⁾.

Rute transmisi dari SARS-CoV, MERS-CoV dan Influenza yang sangat patogenik berasal dari *respiratory droplet* dan kontak langsung, mekanisme ini mungkin juga terjadi pada SARS-CoV-2. Karena pada pasien COVID-19 dapat dideteksi adanya SARS-CoV-2 pada saluran pencernaan, saliva dan urin⁽⁹⁾. Penularan yang terjadi dari manusia ke manusia terutama antara anggota keluarga, teman yang berhubungan erat dengan pasien, ataupun tenaga medis yang berperan dalam penanganan pandemi COVID-19. Melakukan kontak dengan hewan inang perantara atau mengonsumsi hewan liar diduga menjadi rute utama penyebaran SARS-CoV-2 yang terjadi di Wuhan, Cina⁽⁷⁾.

SARS-CoV-2 merupakan virus yang sensitif terhadap sinar *ultraviolet* dan panas. Seperti jenis coronavirus lainnya, virus ini bisa dinaktivasi dengan menggunakan pelarut lipid, ethanol, chlorine-containing disinfectant, peroxyacetic acid and chloroform kecuali chlorhexidine. SARS-CoV-2 mempunyai *structure receptor-binding gene* yang juga

mirip dengan SARS coronavirus, dan keduanya juga menggunakan reseptor yang sama, Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) untuk sel entry-nya. Ketika virus mulai masuk ke sel, genom virus mulai bereplikasi dan menerjemahkan protein struktural. Setelah melakukan proses tersebut didalam sitoplasma virus dilepaskan melalui mekanisme berfusi oleh vesikel yang mengandung partikel virus pada membran plasma. Setelah virus masuk ke dalam sel, antigen presentation cells (APC) mulai mempresentasikan antigen. Setelah virus dipresentasikan oleh APC, selanjutnya akan menstimulasi Sel B dan Sel T spesifik untuk memproduksi immunoglobulin M dan G^(10,11). Infeksi SARS-CoV-2 memiliki respon serologis akut yang dapat dibuktikan dengan adanya IgM dan IgG yang terdeteksi melalui Immunochromatography, Colloidal gold dan teknologi lainnya⁽¹²⁾.

Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) merupakan pemeriksaan Gold Standar untuk mendiagnosis COVID-19. Tetapi belum dapat dilakukan secara luas dikarenakan memerlukan peralatan khusus, dan memakan waktu dalam melakukan prosedurnya serta memerlukan teknisi laboratorium yang terampil. Uji immunochromatographic untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG terhadap virus lebih mudah dilakukan sebagai tes untuk mendeteksi COVID-19. Namun, tes antibody IgM dan IgG belum dievaluasi secara menyeluruh dalam kegunaan klinisnya⁽¹³⁾. Tujuan dari review ini untuk menunjukkan keefektifan penggunaan

IgM/IgG *antibody test* terhadap penegakan diagnosis COVID-19.

2. METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis (*systematic review*), dengan menggunakan metode PRISMA yang dilakukan secara systematic dengan mengikuti tahapan dan protokol.

a. Search strategy

Pada penelitian ini menggunakan PubMed, Science Direct, and ProQuest untuk mencari kata kunci yang tepat seperti: Novel coronavirus, 2019-nCoV, COVID-19, SARS-CoV-2, immunochromatographic, immunoassay, rapid test, antibody IgM/IgG dan kata kata terkait yang di terbitkan hingga 15 Mei 2020. Seleksi literatur dilakukan hanya untuk artikel berbahasa inggris dan indonesia yang diterbitkan.

b. Kriteria inklusi

Judul dan abstrak dari artikel akan discreening sesuai dengan kriteria inklusi: 1) penggunaan immunochromatographic test atau antibody IgM/IgG test untuk melakukan diagnosis terhadap virus SARS-CoV-2 atau penyakit Novel Coronavirus 2). Jumlah pasien dengan hasil pemeriksaan gold standar atau terkonfirmasi positif COVID 19 dilaporkan dalam penelitian ini.

c. Kriteria eksklusi

Artikel yang hanya menunjukkan abstrak atau tidak bisa diakses secara utuh.

Beberapa artikel juga termasuk dalam kriteria eksklusi jika hanya menjelaskan tentang pemeriksaan immunochromatographic atau tes antibodi IgM/IgG pada SARS atau MERS tanpa memberikan pandangan tentang SARS-CoV-2 atau Novel Coronavirus.

d. Data extraction

Data dari setiap publikasi diekstraksi: Nama penulis, negara, tahun publikasi, jumlah pasien, penerapan pemeriksaan antibodi IgM/IgG dan RT-PCR, serta hasil dari pemeriksaan Antibodi IgM/IgG dan hasil dari RT-PCR.

3. HASIL

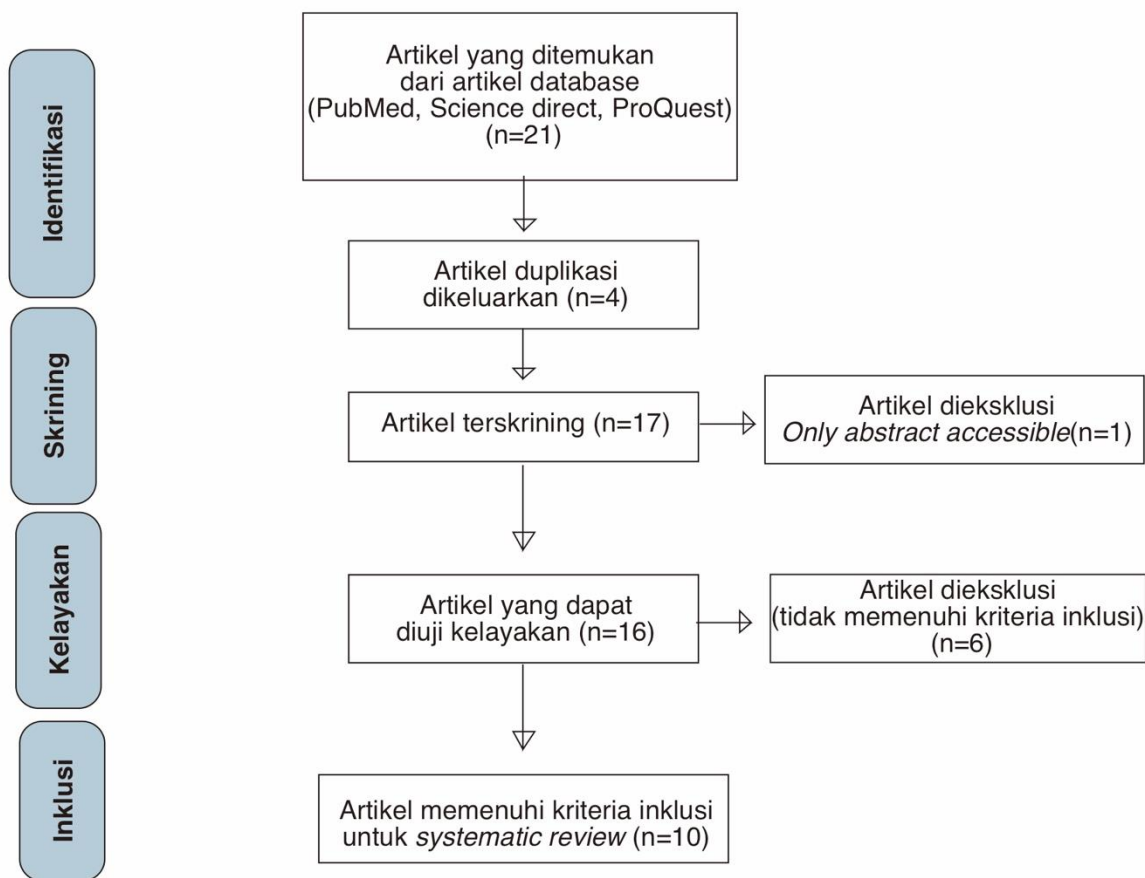
a. Jumlah artikel yang termasuk dalam kriteria inklusi

Artikel yang dikumpulkan berjumlah 21 artikel yang berpotensi memenuhi syarat dari pencarian basis data awal. sebanyak 4 artikel dikeluarkan karena duplikat dan 7 artikel juga dikecualikan karena hanya tersedia abstrak

dan beberapa artikel hanya review tanpa adanya data tentang pasien yang mendapatkan pemeriksaan Antibody IgM/IgG pada penyakit COVID-19. Oleh karena itu, total 10 artikel dimasukkan dalam analisis akhir. (Gambar. 1)

b. Studi observasional

Demey dan kolega melaporkan penggunaan Rapid immunochromatographic test for detection antibody IgM and IgG pada 22 pasien untuk mendeteksi COVID-19⁽¹⁴⁾. Setelah 22 pasien telah dinyatakan positif terinfeksi SARS-CoV-2 dengan menggunakan RT-PCR, pasien dievaluasi menggunakan immunochromatographic test untuk mendeteksi adanya antibodi IgM dan IgG. Rata-rata waktu deteksi antibodi adalah antara 8 dan 10 hari serta semua tes menunjukkan angka sensitivitas 60% hingga 80% pada hari 10 dan 100% pada hari 15. Sehingga, penggunaan immunochromatographic test dapat digunakan untuk mendeteksi adanya antibodi anti-SARS-CoV-2 dan dapat digunakan untuk mendiagnosis COVID-19.



Gambar.1 Diagram alur pemilihan artikel

Li dan kolega melaporkan sebanyak 397 dari 525 kasus dengan COVID-19 dilakukan pemeriksaan IgM/IgG Combined antibody test dan juga dilakukan telah terkonfirmasi positif terinfeksi SARS-CoV-2 melalui pemeriksaan RT-PCR⁽¹⁵⁾. Dari keseluruhan test pada 397 pasien COVID-19, sebanyak 352 pasien dinyatakan positif

melalui pemeriksaan IgM-IgG combined antibody test. Dari keseluruhan, test ini mempunyai sensitivitas 88.66% dan spesifitas 90,63%. Dari hasil ini menunjukkan IgM-IgG *combined antibody test* memiliki sensitivitas yang lebih baik dibanding a *single IgM/IgG antibody test*. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk melakukan screening cepat

pada penyakit yang diakibatkan oleh SARS-CoV-2.

Jin dan kolega melaporkan sebanyak 43 pasien COVID-19 yang telah terkonfirmasi melalui pemeriksaan laboratorium terinfeksi SARS-CoV-2 dan dilakukan serological test untuk mendeteksi adanya antibodi IgM dan IgG pada pasien⁽¹⁶⁾. Pada laporan ini didapatkan sensitivitas IgM 48,1% dan IgG 88,9% sedangkan spesifisitas IgM 100% dan IgG 90,9%. Pada pasien COVID-19, kadar IgM-Positive meningkat pada awal dan kemudian kadarnya menurun seiring waktu. Sedangkan pada IgG-positive meningkat 100% dan lebih tinggi dari IgM setiap saat. Penggunaan serological test untuk mendeteksi IgM dan IgG merupakan cara diagnosis yang efektif untuk mendeteksi infeksi SARS-CoV-2 dan merupakan pilihan yang baik sebagai screening awal sebelum dilakukan pemeriksaan *gold standard*

4. PEMBAHASAN

Deteksi seluruh genom virus dan asam nukleat virus menggunakan Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) dianggap sebagai pendekatan diagnostik standar. RT-PCR dilakukan di laboratorium rumah sakit dan menjadikannya sebagai "*gold standard*" dalam diagnosis infeksi SARS-CoV-2. Namun demikian pemeriksaan ini juga mempunyai keterbatasan, terutama infrastruktur atau peralatan khusus untuk

menghindari *biorisk*, kapasitas terbatas dan waktu penyelesaian yang cenderung lama^(3,14).

Peningkatan jumlah populasi yang terkena COVID-19 menyebabkan tekanan pada tenaga medis dan masyarakat, sehingga dibutuhkan pemeriksaan yang jauh lebih cepat dan dapat dilakukan dalam skala besar. Tes serologi dalam format uji immunochromatographic banyak diproduksi untuk membantu dalam penegakan diagnosis COVID-19. Test ini menilai perkembangan respon imun terhadap virus dengan mendeteksi keberadaan antibodi IgM dan IgG dalam tubuh. Jenis tes ini menggunakan darah untuk melihat keberadaan antibodi yang diproduksi terhadap keberadaan SARS-CoV-2^(14,17).

Deteksi antibodi IgM dan IgG dianalisis secara terpisah untuk setiap tesnya. Antibodi IgM biasanya menunjukkan adanya infeksi akut, sedangkan antibodi IgG merupakan indikator telah terjadi infeksi sebelumnya. Menggunakan *rapid test* untuk mendeteksi antibody spesifik SARS-CoV-2 dalam darah merupakan pilihan yang baik dalam diagnosis COVID-19. Dapat diperkirakan keberadaan antibodi IgM SARS-CoV-2 dapat dideteksi setelah 3-6 hari dan IgG setelah 8 hari gejala⁽¹⁸⁾. Dalam beberapa kasus, kadar IgM biasanya didapatkan dibawah kadar puncaknya atau bahkan tidak dapat terdeteksi. Pasien dapat dinyatakan infeksi berulang ketika antibodi IgG

meningkat menjadi 4 kali atau lebih pada masa pemulihan dibandingkan pada fase akut. Dalam beberapa penelitian, penggunaan pemeriksaan *IgM-IgG combined antibody* dalam penegakan diagnosis COVID-19 dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas untuk pasien⁽¹⁹⁾.

Deteksi terhadap Antibodi Anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM saat ini merupakan salah satu kriteria diagnostik yang diterapkan di china. Pemeriksaan ini membantu dalam melacak lebih banyak populasi baik itu yang telah terinfeksi di masa lalu dikarenakan antibodi ini biasanya bertahan lama di dalam tubuh. Tetapi pemeriksaan ini juga diperlukan validasi dengan hati-hati, sehingga harus dipastikan alat pemeriksaan ini hanya mendeteksi terhadap antibodi SARS-CoV-2 karena kesamaan virus ini dengan virus terkait dapat menyebabkan reaktivitas silang dan juga banyak dilaporkan hasil negatif ataupun positif palsu⁽²⁰⁾.

Uji immunochromatographic untuk mendeteksi antibodi IgM/IgG merupakan metode yang cepat dan sensitif terhadap SARS-CoV-2, tetapi memiliki beberapa keterbatasan. Salah satunya yaitu sensitivitas yang rendah pada fase awal penyakit. Sehingga dalam beberapa studi, pemeriksaan immunochromatographic tidak disarankan dilakukan sebagai pemeriksaan *gold standard*. Namun demikian, dengan sulitnya dilakukan RT-PCR sebagai pemeriksaan skala besar

maka pemeriksaan immunochromatographic dikombinasikan dengan *Chest CT-Scan* dapat dilakukan dan sangat berguna untuk diagnosa COVID-19^(3,13).

5. KESIMPULAN

Pemeriksaan Antibodi IgM/IgG adalah pilihan yang tepat untuk menggantikan RT-PCR dalam menegakkan diagnosis COVID-19. Walaupun mempunyai kekurangan dalam sensitivitas yang rendah pada fase awal penyakit kan tetapi dapat ditanggulangi dengan menggunakan pemeriksaan kombinasi seperti pemeriksaan *IgM-IgG combined antibody* dan juga pemeriksaan immunochromatographic dengan pemeriksaan tambahan berupa *chest CT-Scan*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Mei 2020;14(3):241–6.
2. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, dkk. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early

- outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. Desember 2020;9(1):29.
3. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, dkk. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *Journal of Infection*. April 2020;S0163445320301754.
 4. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation dashboard. [dikutip 11 Mei 2020]; Tersedia pada: from: <https://who.sprinklr.com/>
 5. Haghani M, Bliemer MCJ, Goerlandt F, Li J. The scientific literature on Coronaviruses, COVID-19 and its associated safety-related research dimensions: A scientometric analysis and scoping review. *Safety Science*. Mei 2020;104806.
 6. Grover S, Dua D, Sahoo S, Mehra A, Nehra R, Chakrabarti S. Why all COVID-19 Hospitals should have Mental Health Professionals: The importance of mental health in a worldwide crisis! *Asian Journal of Psychiatry*. Mei 2020;102147.
 7. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, dkk. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res*. Desember 2020;7(1):11.
 8. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian J-B, Lei C-T, dkk. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *JASN*. 8 Mei 2020;ASN.2020030354.
 9. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, dkk. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 April 2020;382(18):1708–20.
 10. Tezer H, Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turk J Med Sci*. 21 2020;50(SI-1):592–603.
 11. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut*. Juni 2020;69(6):973–4.
 12. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, dkk. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 27 Maret 2020;12(4):372.
 13. Imai K, Tabata S, Ikeda M, Noguchi S, Kitagawa Y, Matuoka M, dkk. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. Juli 2020;128:104393.
 14. Demey B, Daher N, François C, Lanoix J-P, Duverlie G, Castelain S, dkk. Dynamic profile for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies using four immunochromatographic assays. *Journal of Infection*. Mei 2020;S0163445320302449.
 15. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, dkk. Development and Clinical Application

of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol.* 27 Februari 2020;jmv.25727.

16. Jin Y, Wang M, Zuo Z, Fan C, Ye F, Cai Z, dkk. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases.* Mei 2020;94:49–52.
17. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. Understanding Antibody Testing for COVID-19. *The Journal of Arthroplasty.* April 2020;S0883540320304423.
18. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases.* April 2020;S1413867020300295.
19. Chen M, An W, Xia F, Yang P, Li K, Zhou Q, dkk. Clinical Characteristics of Re-hospitalized Patients with COVID-19 in China. *J Med Virol.* 13 Mei 2020;jmv.26002.
20. Yong G, Yi Y, Tuantuan L, Xiaowu W, Xiuyong L, Ang L, dkk. Evaluation of the auxiliary diagnostic value of antibody assays for the detection of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 22 April 2020;jmv.25919.