

Literatur Review: Perbandingan Sensitivitas, Spesifisitas Metode ELISA Dan ICT Pada Diagnosis Laboratorium IgM, IgG SARS-CoV-2

Nada Farida¹, Dinna Rakhmina^{2✉}, Tini Elyn Herlina³

^{1,2,3} Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Jurusan Analis Kesehatan, Poltekkes Kemenkes Banjarmasin

dinnapoltekkesbjm@gmail.com / 082154135XXX

Info Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima 06 Juni 2021

Disetujui 29 Juli 2021

Di Publikasi 1 Mei 2022

Keywords:

Deteksi Antibodi COVID-19, Enzyme Linked

Immunosorbent Assay, Tes Imunokromatografi,

Sensitivitas, Spesifisitas.

DOI

Abstrak

Latar Belakang: Penggunaan alat tes COVID-19 bergantung kepada sensitivitas dan spesifisitas untuk dapat mendeteksi dan memberikan diagnosis COVID-19 yang akurat. Hingga saat ini terdapat banyak produksi tes serologi COVID-19 yang mana bukti keakuratannya masih terus dipelajari melalui berbagai bukti penelitian **Tujuan:** Membandingkan sensitivitas dan spesifisitas metode ELISA, ICT untuk deteksi IgM, IgG SARS-CoV-2. **Metode:** Literature review dengan panduan Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. 10 dari total 176 studi diperoleh melalui hasil pencarian di PubMed, Science Direct, dan Google Scholar pada bulan Oktober - Desember 2020. Artikel jurnal disaring berdasarkan judul, abstrak, keseluruhan teks dan dinilai kualitas menggunakan PICOS framework dan JBI Critical Appraisal Tools. Hasil dianalisis secara deskriptif. **Hasil :** Perbandingan sensitivitas deteksi IgM, IgG SARS-CoV-2 metode ELISA sebesar 76,3%, 77,3%. Metode ICT sebesar 53,9%, 64,8%. Perbandingan spesifisitas metode ICT sebesar 96,2%, 98,1% dan metode ELISA sebesar 94%, 97,1%. **Kesimpulan:** Sensitivitas ELISA dalam mendeteksi IgM, IgG SARS-CoV-2 lebih tinggi dibandingkan ICT dan sebaliknya spesifisitas ICT lebih tinggi dibandingkan ELISA.

Comparison of IgM, IgG SARS-CoV-2 Laboratory Diagnosis Result Using ELISA and ICT Method

Abstract

Background: The use of COVID-19 test kit depends on the sensitivity and specificity to detect and provide an accurate COVID-19 diagnosis. Currently, there are many serology tests detecting Antibody of SARS-CoV-2, that the evidence for its accuracy is still being studied through various evidence research. **Purpose:** Compare the sensitivity and specificity of the ELISA and ICT method for IgM, IgG SARS-CoV-2 detection. **Method :** literature review with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement guideline. 10 out of 176 studies were obtained from searches which are carried out in PubMed, Science Direct and Google Scholar between October and December 2020. Articles were independently screened by title, abstract and full-text using the PICOS framework and critically appraised using JBI Critical Appraisal Tools. Findings were descriptively analyzed. **Result :** Comparison of ELISA and ICT sensitivity in detecting IgM, IgG SARS-CoV-2 was 76,3%, 77,3% and ICT method : 53,9%, 64,8%. While the specificity of the ICT method was 96,2%, 98,1% and ELISA method : 94%, 97,1%. **Conclusion:** The sensitivity of IgM, IgG SARS-CoV-2 detection using ELISA method was higher than the ICT method. Conversely, the specificity of the ICT method (97.1%) is higher than the ELISA method (95.5%)

Alamat korespondensi:

Poltekkes Kemenkes Banjarmasin, Jl. H. Mistar Cokrokusumo No. 1A Banjarbaru, Kal-Sel, Indonesia

Email: dinnapoltekkesbjm@gmail.com

ISSN 2597-7520

Pendahuluan

Menurut SATGAS Penanganan COVID-19 di Indonesia (2020) terdapat 483.518 kasus positif dan sebanyak 12.543 diantaranya berasal dari Provinsi Kalimantan Selatan dengan total sembuh sebanyak 11.377 orang serta total meninggal 503 orang per 19 November 2020 (Dinas Komunikasi dan Informasi Provinsi Kalimantan Selatan, 2020). Menurut Luo *et al.*, (2020), deteksi dan diagnosis dini serta akurat dinilai sangat fundamental untuk mencegah penularan COVID-19, mengurangi intensitas pandemi dan memperlambat peningkatan kasus COVID-19.

Oleh karena itu, para dokter sangat bergantung kepada pengujian laboratorium yang dilakukan oleh Tenaga Laboratorium Medis, untuk bisa memberikan hasil yang relevan secara klinis dan dapat digunakan sebagai tindak lanjut pasien (Smithgall *et al.*, 2020). Sehingga pemilihan alat uji untuk deteksi yang tepat dan karakterisasi SARS-CoV-2 merupakan poin penting sebagai strategi mitigasi terhadap penyebaran COVID-19 (Kumar *et al.*, 2020).

Alat tes deteksi COVID-19 terbagi menjadi 2 kategori: tes molekuler dan tes serologi (Lisboa Bastos *et al.*, 2020). Salah satu tes molekuler COVID-19 berbasis amplifikasi asam nukleat, yaitu qRT-PCR (*quantitative-Real Time Polymerase Chain Reaction*) yang merupakan pemeriksaan baku emas dan paling banyak digunakan saat ini (WHO, 2020). Namun, tes qRT-PCR memiliki beberapa kelemahan berupa: waktu pengerjaan yang lama (4-24 jam) sampai bisa dikeluarkannya hasil laboratorium, serta memerlukan keahlian khusus dari tenaga laboratorium (Li *et al.*, 2020; Ong *et al.*, 2020).

Pengembangan tes serologi SARS-CoV-2 dapat dijadikan sebagai alternatif dan pelengkap bagi qRT-PCR (Fujigaki *et al.*, 2020). Jenis metode tes serologi COVID-19 yang paling banyak digunakan dan diproduksi sampai saat ini adalah LFIA (*Lateral Flow Immuno Assay*), karena metode LFIA dapat mendeteksi antibodi SARS-CoV-2 dengan cepat (10-30 menit), hasil akurat, serta bisa diaplikasikan di luar laboratorium (*point-of-care-testing* atau pelayanan kesehatan) tanpa harus dikerjakan oleh teknisi laboratorium yang handal (Abduljalil, 2020; Sheridan, C 2020). *Lateral Flow Immuno Assay* juga biasa disebut dengan ICT (*Immunochromatography Test*) atau yang sering dikenal oleh masyarakat umum dengan istilah RDT (*Rapid Diagnostic Test*). Penamaan kromatografi dan *rapid* dikaitkan dengan prinsip pembacaan hasil kualitatifnya yang cepat dan dilakukan secara visual berdasarkan terbentuknya garis penanda (antibodi IgM, IgG) berwarna di kertas imunokromatografi. (Espejo *et al.*, 2020).

ELISA merupakan salah satu tes serologi dengan prinsip kromogenik atau menggunakan reaksi perubahan warna pada substrat, sehingga

dapat diukur menggunakan alat *plate reader* untuk mendeteksi titer immunoglobulin anti-SARS-CoV-2 secara kuantitatif. Alat uji ELISA biasanya dilakukan di dalam *96-well plates* yang memungkinkan pengukuran beberapa sampel dalam satu kali percobaan (relatif lebih efisien), sehingga bisa diterapkan untuk skrining COVID-19 dalam skala besar yang digunakan di laboratorium canggih dengan staff terlatih maupun laboratorium riset (dengan manajemen data hasil secara ekstensif) (Herawati, 2020).

Bukti keakuratan dari tes serologi dalam mendeteksi antibodi atau immunoglobulin anti-SARS-CoV-2 masih terus dipertanyakan dan dipelajari melalui berbagai publikasi ilmiah tentang evaluasi performa diagnostik alat. Berdasarkan Panduan Sementara Pengujian Antibodi COVID-19 yang diterbitkan oleh CDC (2020), penggunaan alat tes COVID-19 terutama bergantung kepada sensitivitas dan spesifisitas yang diukur melalui serangkaian spesimen positif dan negatif diperoleh dari pengujian standar (qRT-PCR).

Keakuratan metode ICT untuk deteksi Antibodi IgM/IgG SARS-CoV-2 dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan di Austria oleh Hackner *et al.*, (2020), diperoleh sensitivitas sebesar 100% (IgM) dan 100% (IgG) serta spesifisitas sebesar 98,8%. Selain itu ada juga berdasarkan hasil penelitian *systematic review* oleh Lisboa Bastos *et al.*, (2020), diperoleh *pooled sensitivity* ELISA lebih tinggi daripada ICT dalam pengujian antibodi total (IgM, IgG) SARS-CoV-2 (84,3% vs 66%) dan *pooled specificity* sebesar (97,6% vs 96,6%).

Mengingat masih tingginya angka kasus COVID-19 di dunia serta tuntutan dalam ketepatan menentukan diagnosis COVID-19, maka peneliti tertarik melakukan penelitian *literature review* untuk mengetahui hasil diagnosis laboratorium IgM, IgG SARS-CoV-2 metode ELISA dan ICT serta membandingkan sensitivitas dan spesifisitas metode ELISA, ICT dalam mendeteksi IgM, IgG SARS-CoV-2.

Metode

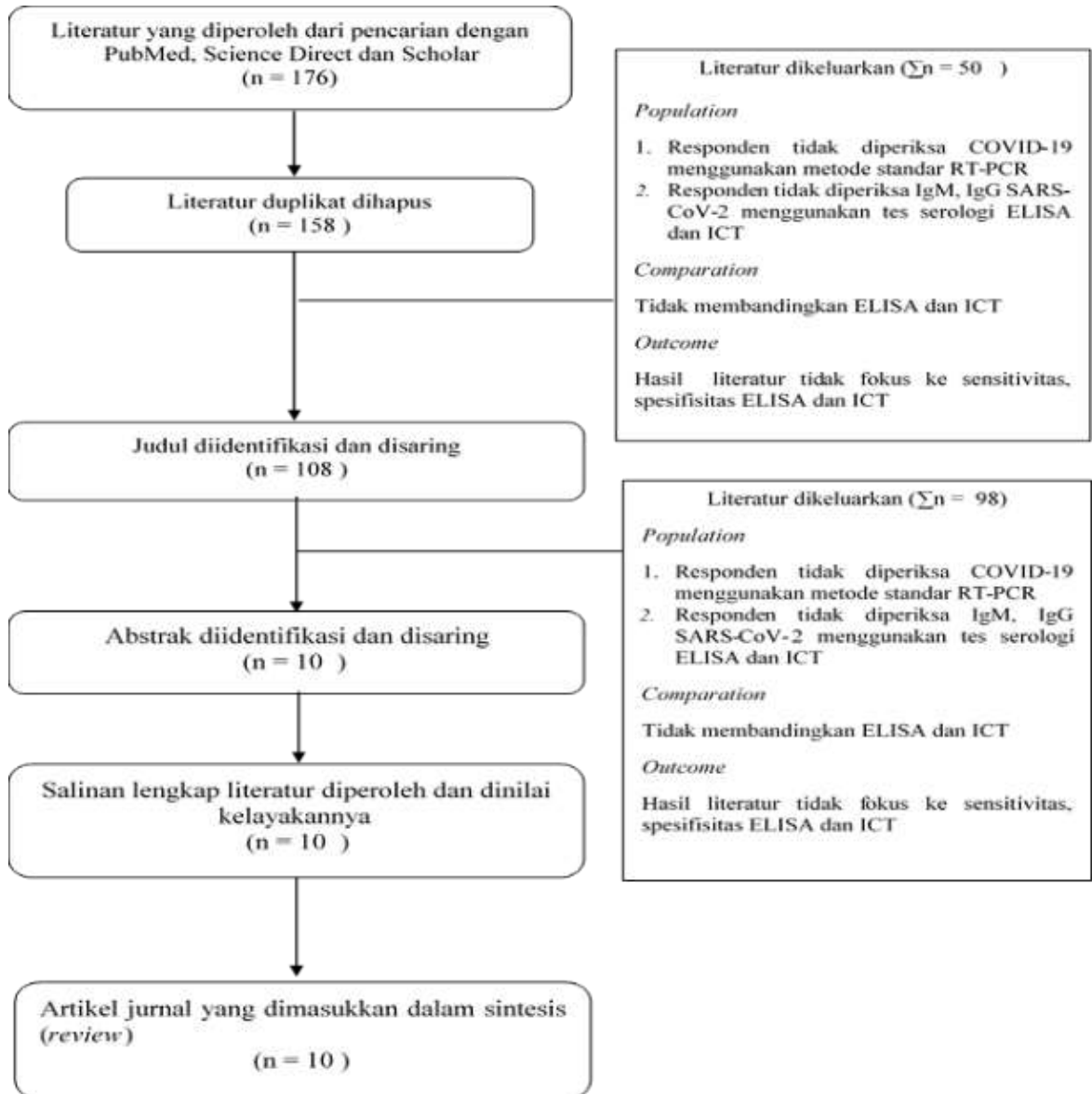
Metode yang digunakan adalah *literature review* dengan panduan PRISMA (*Preferred Reporting Items Systematic Review and Meta-Analyzes*). Pencarian menyeluruh literatur dalam bentuk artikel jurnal dilakukan pada bulan Oktober 2020. Artikel jurnal internasional yang terbit pada bulan Desember tahun 2019-Oktober 2020 dikumpulkan melalui *PubMed*, *Google Scholar*, dan *Science Direct* dengan keyword berupa : *Enzyme Linked Immunosorbent Assay, Immunoassay, COVID-19 Antibody testing, Routine admission test, Enzyme Linked Immunospot Assay, Enzyme multiplied Immunoassay Technique, SARS-CoV-2 Infection antibody testing, Diagnostic Technique and Procedures, Immunoenzyme Technique,*

Immunochromatographic assay, dan *COVID-19 blood antibody testing*. Serta dilakukan pengelompokan kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan PICOS *framework* dan dinilai kualitas dengan JBI *Critical Appraisal Tools*.

Hasil dan Pembahasan

Diperoleh 10 dari 176 total artikel jurnal yang memenuhi kriteria inklusi untuk *Literature review*. Proses perolehan artikel jurnal tersebut mengikuti panduan PRISMA (*Preferred Reporting Items Systematic Review and Meta-Analyzes*) seperti pada gambar 1. Panduan PRISMA merupakan protokol dan evaluasi yang paling banyak digunakan dalam *literature review*.

Gambar 1. Diagram alir pencarian literatur sesuai PRISMA (Moher et al., 2020)



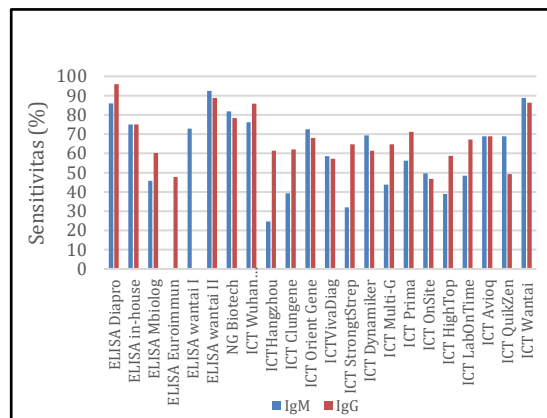
Ke-10 artikel tersebut berasal dari negara Belgia, Prancis, United Kingdom, Australia, Spanyol, Austria, Cina dan Brazil. Berbagai macam asal negara pada artikel jurnal didasarkan atas proses penyaringan literatur menggunakan : diagram alir PRISMA, kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan PICOS *framework*, dan *Assessment* atau penilaian kualitas menggunakan JBI *Critical Appraisal Tools* di bagian abstrak serta judul literatur yang awalnya berjumlah 176. Sehingga keseluruhan artikel jurnal yang diperoleh pada penelitian *Literature review* ini bersifat objektif mengikuti panduan yang sistematis dan terstruktur.

Sebanyak 3 studi membahas sensitivitas IgM, IgG metode ELISA; spesifisitas IgM, IgG metode ELISA. Lima studi membahas sensitivitas IgM, IgG metode ICT; spesifisitas IgM, IgG metode ICT; dan dua studi membahas sensitivitas IgM, IgG metode ELISA dan ICT; spesifisitas IgM, IgG metode ELISA dan ICT. Responden yang diikutsertakan dalam *literature review* ini merupakan pasien yang diambil sampel (serum ataupun plasma darah) dengan total sampel sebanyak 2411.

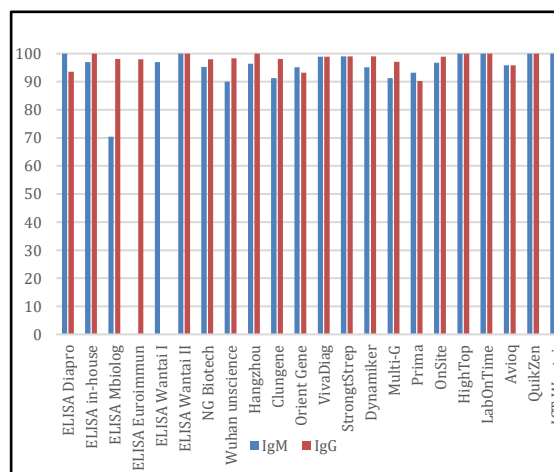
Sampel tersebut dibagi menjadi dua macam grup, pertama yaitu grup kasus berasal dari sampel dengan hasil konfirmasi positif COVID-19, dan kedua yaitu grup kontrol sampel negatif COVID-19 (grup kontrol negatif). Pada grup kasus dengan konfirmasi COVID-19 ditentukan oleh pengujian sampel dengan tes molekuler berupa RT-PCR, dan ada juga dengan tambahan pemeriksaan CT scan seperti pada studi (Montesinos *et al.*, 2020). Grup kasus digunakan sebagai sampel pengujian sensitivitas metode ELISA dan ICT untuk deteksi IgM, IgG SARS-CoV-2. Sedangkan grup kontrol negatif terdiri dari : pasien yang diambil spesimen darah sebelum pandemi COVID-19 (sebelum November 2019), pasien negatif COVID-19 dengan RT-PCR, sampling serum diperoleh dari responden sehat, sampel dari responden dengan kemungkinan antibodi yang dapat bereaksi silang (*Cross react*) dengan SARS-CoV-2 seperti : *Coronavirus*, EBV (*Epstein barr Virus*), CMV (*Citomegalovirus*), *Dengue*, *M. pneumonia infection*, HIV, dll. Grup kontrol negatif digunakan sebagai sampel pengujian spesifisitas metode ELISA dan ICT untuk deteksi IgM, IgG SARS-CoV-2.

Hasil *literature review* dapat dilihat pada gambar 1 dan 2. Diperoleh rata-rata sensitivitas ELISA IgM, IgG sebesar 76,3%, 77,3%. Adapun rata-rata sensitivitas metode ICT dalam mendeteksi IgM, IgG SARS-CoV-2 sebesar 53,9% dan 64,8%. Adapun spesifisitas metode ICT untuk deteksi IgM, IgG SARS-CoV-2 sebesar

96,2% dan 98,1%, dan metode ELISA IgM, IgG SARS-CoV-2 sebesar 94%, dan 97%.



Gambar 1. Sensitivitas IgM, IgG SARS-Cov-2 metode ELISA dan ICT



Gambar 2. Spesifisitas IgM, IgG SARS-Cov-2 metode ELISA dan ICT

Batas minimal nilai sensitivitas dan spesifisitas pada alat uji skrining antibodi COVID-19 menggunakan metode ELISA, dan ICT sampai saat ini masih belum ditetapkan. Namun, jika merujuk panduan pengujian antibodi COVID-19 dalam dokumen Regulasi Eropa yang berupa MDCG (*Medical Device Coordination Group*) tahun 2021, menyatakan bahwa syarat nilai sensitivitas dan spesifisitas diagnostik untuk pengujian antibodi SARS-CoV-2 berturut-turut adalah sebesar 90% dan 98%. Sedangkan syarat sensitivitas dan spesifisitas pada alat uji skrining bidang kesehatan secara umum yaitu setidaknya 70%. sehingga alat uji skrining tersebut dapat dinilai sama baiknya dengan alat uji diagnostik (Adnan, 2016).

Sensitivitas dan Spesifisitas metode ELISA dan ICT dalam mendeteksi IgM, IgG SARS-CoV-2

Keberagaman nilai sensitivitas dan spesifisitas kedua metode tersebut disebabkan karena beberapa faktor : 1) karakteristik metode ELISA/ICT, 2) waktu pengambilan sampel (hari setelah munculnya gejala/*Days Post Onset Symptom* pada pasien COVID-19), 3) Antigen SARS-CoV-2 yang digunakan pada alat uji, 4) tingkat keparahan pasien COVID-19, 5) penggunaan nilai *cut off* pada metode ELISA, 6) jenis antibodi yang digunakan dan 7) spesifisitas antibodi.

Karakteristik metode ELISA berupa : deteksi dilakukan secara otomatis dalam *automated microplate reader* sehingga data hasil pengujian tersebut dapat ditelusuri secara lengkap dan terhubung secara langsung (*real time*) ke Sistem Informasi Laboratorium. Hal ini dapat meminimalisir terjadinya risiko kesalahan interpretasi atau *human error* selama pengerjaan (Nucetelli *et al.*, 2020 dan Montesinos *et al.*, 2020).

Selain itu, waktu dan suhu inkubasi yang digunakan pada metode ELISA lebih lama daripada ICT yaitu selama 1 jam dengan suhu 37°C dibandingkan dengan metode ICT, hanya menggunakan waktu inkubasi selama 15 menit pada suhu ruang (20-25°C). Menurut Nucetelli *et al.*, (2020), semakin lama waktu dan tinggi suhu inkubasi, maka akan semakin kuat afinitas ikatan kompleks antigen-antibodi, yang mana dapat berdampak pada interpretasi hasil dan nilai sensitivitas pada metode ELISA.

Pada metode ICT, interpretasi hasil masih dilakukan secara manual dan bersifat subjektif. Oleh karena itu, risiko kemungkinan kesalahan dalam interpretasi lebih mungkin terjadi dan juga berdampak pada nilai sensitivitasnya (Nicol *et al.*, 2020; Cota *et al.*, 2020; Montesinos *et al.*, 2020; Lou *et al.*, 2020).

Berdasarkan 10 studi yang ada pada *literature review* ini, diperoleh teori yang sama mengenai waktu antara sampling sampel darah dari pasien yang akan diuji antibodi SARS-CoV-2 dengan jumlah hari munculnya gejala COVID-19, dapat mempengaruhi nilai sensitivitas alat uji. Waktu sampling yang dinilai tepat untuk dapat memperoleh sensitivitas yang tinggi adalah mulai hari ke-7 POS (*Post Onset Symptom*). Hal ini disebabkan adanya *window period*, yaitu waktu jendela bagi perkembangan respon imun selama masa akut COVID-19 dan tidak terdeteksinya antibodi spesifik SARS-CoV-2.

Diketahui bahwa respon imun berupa antibodi spesifik IgM terhadap SARS-CoV-2 dimulai dan meningkat pada hari ke-7 setelah munculnya gejala COVID-19. Kemudian pada hari berikutnya dilanjutkan oleh perkembangan

antibodi spesifik IgG, mulai hari ke-10 sampai ke-18 (Nucetelli *et al.*, 2020; Montesinos, *et al.*, 2020; Pickering *et al.*, 2020; Van Elslande, *et al.*, 2020).

Sehingga diperkirakan jika waktu sampling pada pasien COVID-19 dilakukan pada hari <7, maka kemungkinan antibodi IgM, IgG SARS-CoV-2 masih belum terbentuk atau sudah terbentuk namun konsentrasinya rendah dalam tubuh dan kadarnya tidak bisa terdeteksi oleh kit metode ICT atau ELISA. Hal tersebut sesuai dengan teori oleh (Li *et al.*, 2020; Lippi *et al.*, 2020), tentang *window period* dan *Post Onset Symptom* pada pasien COVID-19 yang dapat menyebabkan faktor terjadinya kasus negatif palsu serta dapat mempengaruhi nilai sensitivitas alat uji.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Bond *et al.*, 2020; Borgonovo *et al.*, 2021; Post *et al.*, 2020; Röltgen *et al.*, 2021) terdapat hubungan yang positif antara tingkat keparahan COVID-19 dengan titer antibodi SARS-CoV-2, hal ini menandakan bahwa semakin tinggi tingkat keparahan COVID-19 maka titer antibodi

SARS-CoV-2 juga akan semakin meningkat.

Penjelasan dibalik penemuan tersebut sampai sekarang masih belum pasti. Namun, menurut hipotesis yang ada mengungkapkan bahwa penyebab titer antibodi dihubungkan dengan tingkat keparahan penyakit, adalah karena faktor respon imunitas yang diproduksi tubuh. Kemungkinan pada pasien COVID-19 yang kritis, gagal organ tertentu, ARDS (*Accute Respiratory Distress Syndrome*) dapat memicu terjadinya produksi badai sitokin (*cytokine storm*) yang disebabkan oleh hiperaktivasi sel imun. Serta peningkatan respon inflamasi pada pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan *severe* dapat menghasilkan respon imun yang lebih kuat, termasuk produksi antibodi dari limfosit B (Kowitdamrong *et al.*, 2020; Siracusano *et al.*, 2020) Oleh karena itu produksi antibodi IgM, IgG SARS-CoV-2 dari sel imun juga akan meningkat seiring dengan proporsi hasil reaktif serta nilai sensitivitas pengujian COVID-19.

Hal tersebut sejalan dengan hasil skripsi *literature review* ini. Pada metode ELISA diperoleh nilai sensitivitas IgM, IgG SARS-CoV-2 yang lebih tinggi daripada ICT, karena berdasarkan studi yang ada pada *literature review* ini melibatkan sampel serum dari mayoritas pasien COVID-19 (60%) dengan tingkat keparahan berupa *severe*. Sedangkan pada metode ICT hanya melibatkan 28% pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan *severe*.

Kedua protein S dan N merupakan reagen antigen utama yang berpotensi untuk serodiagnosis COVID-19 menggunakan *immunoassay* seperti pada metode ELISA dan ICT

(Liu *et al.*, 2020). Pada penelitian (Prince *et al.*, 2020) menyimpulkan bahwa protein S (*recombinant spike protein/ rS*) lebih sensitif daripada protein N (*recombinant nucleoprotein/ rN*). Namun, penggunaan antigen kombinasi secara bersamaan dari protein S dan N dapat meningkatkan sensitivitas metode alat deteksi antibodi SARS-CoV-2 (Naaber *et al.*, 2020; Sethuraman *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020).

Bukti penemuan tersebut sejalan dengan hasil *literature review* ini, studi yang menggunakan antigen berupa kombinasi dari Spike dan Nucleoprotein diperoleh sebanyak 60% dari metode ELISA, dan 5% dari metode ICT untuk deteksi antibodi SARS-CoV-2. Diperoleh studi yang menggunakan metode ELISA lebih sensitif daripada metode ICT dalam mendeteksi antibodi IgM, IgG SARS-CoV-2.

Penentuan nilai absorbansi positif atau negatif dari uji ELISA menggunakan *cut off*. Apabila hasil *Optical density* (OD) yang diperoleh dari hasil pengujian berada di atas nilai *cut-off*, maka hasil dikatakan positif dan demikian juga sebaliknya. Nilai *cut off* dapat mempengaruhi sensitivitas dan spesifisitas. Hasil temuan *Literature review* ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Crowther, 2001; Handojo, 2003; Fierz, 2014; Habibzadeh, 2016) yang menyatakan bahwa semakin tinggi *cut-off* yang digunakan pada pengujian, maka spesifisitas juga akan semakin meningkat. Namun sebaliknya pada sensitivitas akan mengalami penurunan.

Antibodi monoklonal sering dipilih untuk konjugasi terhadap nanopartikel, karena memiliki kemungkinan kecil untuk bereaksi silang dengan antigen lainnya yang ada pada sampel. Sehingga antibodi monoklonal sangat spesifik terhadap satu antigen. Dibandingkan dengan antibodi poliklonal yang kurang spesifik karena diproduksi dari kloning sel yang berbeda-beda, dan menghasilkan beberapa antibodi non-spesifik yang berbeda-beda juga (Qriouet *et al.*, 2021).

Konsep dasar *immunoassay* menurut Handojo (2003), yang merupakan komponen terpenting adalah antibodi di dalam sera. Antiseranya yang dipakai untuk *immunoassay* atau serologi terutama mengandung subgrup IgM, IgG. Ikatan antara antigen dan antibodi adalah spesifik. Namun spesifisitas ini tidak mutlak, karena kemungkinan reaksi silang masih bisa terjadi dengan struktur molekul antigen lain yang mirip dengan antigen pasangannya. Oleh karena itu, spesifisitas alat uji ELISA dan ICT bisa dipengaruhi oleh faktor antibodi yang ada pada sampel ataupun kemurnian antigen yang digunakan pada alat.

Konsep dasar tersebut mendukung hasil *literature review* ini, yaitu diperoleh spesifisitas metode ELISA yang lebih rendah daripada ICT. Seperti yang dijelaskan pada Cota *et al.*, (2020),

sebanyak 35 dari total 81 sampel yang digunakan pada kontrol negatif mampu bereaksi silang dengan antigen pada alat uji. Sampel tersebut diketahui memiliki antibodi terhadap penyakit : *leishmaniasis, dengue, chagas disease, syphilis, dan toxoplasma*. Sehingga berpotensi menyebabkan hasil *false positive* dan secara signifikan berpengaruh ke nilai spesifisitas alat uji metode ELISA.

Kesimpulan

Perbandingan antara metode ELISA dan ICT dalam mendeteksi IgM, IgG SARS-CoV-2 adalah metode ELISA memberikan nilai sensitivitas yang lebih tinggi. Sebaliknya pada metode ICT diperoleh spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan metode ELISA.

Keterbatasan peneliti yang menjadikan kelemahan dalam penelitian *literature review* ini adalah analisis data tidak dilakukan menggunakan uji statistik, dikarenakan jumlah data yang diperoleh dari jurnal penelitian tidak sama banyaknya, yaitu pada data hasil diagnosis IgM, IgG SARS-CoV-2 metode ELISA sebanyak 6 kit ELISA. Sedangkan pada hasil diagnosis laboratorium IgM, IgG SARS-CoV-2 metode ICT diperoleh sebanyak 19 kit ICT. Dengan demikian, uji statistik tidak bisa digunakan pada jumlah data yang berbeda dari 2 kelompok uji. Sehingga analisis data dilakukan secara deskriptif dengan tabulasi dan grafik. Keterbatasan lainnya adalah tidak melibatkan studi yang berasal dari negara Indonesia, karena masih belum adanya publikasi dalam bentuk artikel jurnal mengenai performa alat uji serologi COVID-19 di Indonesia.

Daftar Pustaka

- Abduljalil, J. M. (2020). Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2: available approaches and limitations. *New Microbes and New Infections*. 36:1-6. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100713.
- Adnan T. H and Bujang, M. A. (2016). Requirements for minimum sample size for sensitivity and specificity analysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 10(10): YE01–YE06. doi: 10.7860/JCDR/2016/18129.8744.
- Bond, K. *et al.* (2020). Evaluation of Serological Tests for SARS-CoV-2: Implications for Serology Testing in a Low-Prevalence Setting. *The Journal of infectious disease*. 3100: 1280-1288. doi: 10.1093/infdis/jiaa467.
- Borgonovo, F. *et al.* (2021). Is COVID-19 severity associated with anti-spike antibody duration? Data from the ARCOVID prospective observational study. *The Journal of infection*. 5–7. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.023.

- CDC. (2020). *Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing*. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html> (Accessed: 29 September 2020).
- Crowther, J. R. (2001). *The ELISA Guidebook* By. Vienna: The International Atomic Energy Agency.
- Elslande, J. Van *et al.* (2020). Diagnostic performance of seven rapid IgG / IgM antibody tests and the Euroimmun IgA / IgG ELISA in COVID-19 patients, 26(2020):1082–1087. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.023
- Espejo, A. *et al.* (2020). Review of current advances in serologic testing for COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*. 154(3):293–304. doi : 10.1093/ajcp/aqaa112
- Fujigaki, H. *et al.* (2020). Reliability of Serological Tests for COVID-19 Vacomparison of Three Immunochromatography Test Kits for SARS-CoV-2 Antibodies. *Heliyon*. 6(9):1-6. doi : 10.1016/j.heliyon.2020.
- Habibzadeh, F., Habibzadeh, P. and Yadollahie, M. (2016). On determining the most appropriate test cut-off value: the case of test with continuous results. *Biochemia Medica*. 26(3): 297–307. doi: [10.11613/BM.2016.034](https://doi.org/10.11613/BM.2016.034)
- Hackner, K. *et al.* (2020). Diagnostic Accuracy of Two Commercially Available Rapid Assays for Detection of IgG and IgM Antibodies to SARS-CoV-2 Compared to ELISA in a low-prevalence Population. 1-15. doi: 10.21203/rs.3.rs-50887/v1.
- Handojo, I. (2003). *Pengantar Imunoasai Dasar*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Herawati, N. (2020). Jenis-Jenis Metode Rapid-Test Untuk Deteksi Virus SARS-CoV-2. *BioTrends*. 11(1):11–20. <https://corona.kalselprov.go.id/> (Accessed: 19 November 2020).
- Kowitdamrong, E. *et al.* (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with differing severities of coronavirus disease 2019. *PLoS ONE*. 15(10)1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0240502.
- Kumar, S., Datta, R. and Shetty, N. (2020). Laboratory Diagnosis of COVID-19: Role of Laboratory Medicine. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Laboratory*. 3(142):1–6. doi: 10.35248/clinical-chemistry-laboratory-medicine.20.3.142.
- Li, Z. *et al.* (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of Medical Virology*. 92(9): 1518–1524. doi: 10.1002/jmv.25727.
- Lippi, G. *et al.* (2020). Letter to the Editor Assessment of immune response to SARS-CoV-2 with fully automated MAGLUMI 2019-nCoV IgG and IgM chemiluminescence immunoassays. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 58(7): 1156–1159. doi: 10.1515/cclm-2020-0285.
- Lisboa Bastos, M. *et al.* (2020). Diagnostic Accuracy of Serological Tests for Covid-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 370: m2516. doi: 10.1136/bmj.m2516.
- Luo, Z. *et al.* (2020). Review Article Combating the Coronavirus Pandemic : Early Detection , Medical Treatment , and a Concerted Effort by the Global Community. *American Association for the Advancement of Science*. 2020(2009):1-35. doi: 10.34133/2020/6925296.
- MDCG of Regulation. (2021). Guidance on state of the art of COVID-19 Rapid Antibody Test. Available at https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en (Accessed: 22 April 2021)
- Montesinos, I. *et al.* (2020). Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. *Journal of clinical virology*. 128: 1–6. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104413.
- Montesinos, I. *et al.* (2020). Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. *Journal of clinical virology*. 128: 1–6. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104413.
- Naaber, P. *et al.* (2020). Evaluation of SARS-CoV-2 IgG antibody response in PCR positive patients: Comparison of nine tests in relation to clinical data. *PLoS ONE*. 15(10): 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0237548.
- Nuccetelli, M. *et al.* (2020). Combined anti-SARS-CoV-2 IgA, IgG, and IgM Detection as a Better Strategy to Prevent Second Infection Spreading Waves. *Immunological Investigations*. 1-14. doi: 10.1080/08820139.2020.1823407.
- Ong, D. S. Y. *et al.* (2020). Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 26(8): 1094.e7-1094.e10. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.028.
- Pickering, S. *et al.* (2020). Comparative assessment of multiple COVID-19

- serological technologies supports continued evaluation of point-of-care lateral flow assays in hospital and community healthcare settings. *PLoS pathogens*. 16(9): e1008817. doi: 10.1371/journal.ppat.1008817.
- Post, N. *et al.* (2020). Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS ONE*. 15(12): 1–27. doi: 10.1371/journal.pone.0244126.
- Prince, H. E. *et al.* (2020). Detection of SARS-CoV-2 IgG targeting nucleocapsid or spike protein by four high-throughput immunoassays authorized for emergency use. *Journal of Clinical Microbiology*. 58(11): 1–7. doi: 10.1128/JCM.01742-20.
- Röltgen, K. *et al.* (2021). Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Science Immunology*. 5(54): 1–20. doi: 10.1126/SCIIMMUNOL.ABE0240.
- Satgas Penanganan COVID-19. (2020). *Update Terakhir COVID-19 di Indonesia*. Available at: <https://covid19.go.id/> (Accessed: 19 November 2020).
- Sethuraman, N., Jeremiah, S. S. and Ryo, A. (2020). Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(22): 2249–2251. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
- Sheridan, C. (2020). Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nature biotechnology*. 38(5): 515–518. doi: 10.1038/d41587-020-00010-2.
- Siracusano, G., Pastori, C. and Lopalco, L. (2020). Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Frontiers in Immunology*. 11(May): 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2020.01049.
- Smithgall, M. C., Whittier, S. and Fernandes, H. (2020). Laboratory Testing of SARS CoV-2: A New York Institutional Experience. *Advances in Molecular Pathology*. doi: 10.1016/j.yamp.2020.07.002.
- World Health Organization (WHO). (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (Accessed: 14 October 2020).
- Zhang, C. *et al.* (2020). Establishing a high sensitivity detection method for SARS-CoV-2 IgM/IgG and developing a clinical application of this method. *Emerging Microbes and Infections*. 9(1): 2020–2029. doi: 10.1080/22221751.2020.1811161.
- Fierz, W. (2014). Basic Problems of Serological Laboratory Diagnosis. *Methods in Molecular Medicine*. 94(June): 393–496. doi : 10.1385/MB
- Qriouet, Z. *et al.* (2021). Monoclonal Antibodies Application in Lateral Flow Immunochromatographic Assays for Drugs of Abuse Detection. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 26(4). doi: 10.3390/molecules26041058.
- Cota, G. *et al.* (2020). Diagnostic performance of commercially available COVID-19 serology tests in Brazil. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 1–35. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.008.
- Moher, D. *et al.* 2020. Guidelines and Guidance Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PloS Medicine* 6(7):1-6 doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.