

PERKEMBANGAN PCR DAN *RAPID DIAGNOSTIC TEST* SEBAGAI PENGUJIAN COVID-19

Kenny Dwi Sidharta¹, James Prasetyo Laksono¹, Tina Rostinawati²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

kenny.ds15002@gmail.com

Diserahkan 15/02/2021, diterima 30/03/2021

ABSTRAK

Pandemi Covid-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 saat ini tengah menjadi masalah kesehatan global. Bila tidak ditangani dengan baik, penyakit ini dapat menyebabkan komplikasi fatal terutama pada pasien-pasien tertentu. Salah satu tahapan dalam menegakkan diagnosis Covid-19 adalah dengan uji laboratorium. Saat ini, WHO telah menetapkan beberapa metode untuk pengujian laboratorium Covid-19, di antaranya menggunakan PCR dan RDT. Artikel ini mengulas perkembangan metode PCR dan RDT saat ini sebagai pengujian Covid-19. Ditemukan bahwa sampai saat ini metode PCR lebih direkomendasikan dalam pemeriksaan infeksi SARS-CoV-2 sementara pengembangan dan validasi dari metode RDT masih diperlukan untuk meningkatkan efektivitasnya.

Kata kunci: Covid-19, PCR, RDT

ABSTRACT

The covid-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 is becoming a global health problem. This disease may cause fatal complications, especially in certain groups of patients, when not managed properly. Laboratory tests are mandatory to confirm a case of Covid-19. WHO had established several methods for Covid-19 laboratory testing, including PCR and RDT. It is found that up-to-date PCR is recommended for testing SARS-CoV-2 infection while more development and validation are still needed for RDT to increase its effectiveness.

Keywords: Covid-19, PCR, RDT

PENDAHULUAN

Covid-19 merupakan suatu penyakit infeksi akibat *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Sohrabi, et al., 2020). Penyakit ini awalnya dilaporkan pada akhir Desember 2019 sebagai pneumonia tanpa penyebab yang diketahui di kota Wuhan, provinsi Hubei, Republik Rakyat Tiongkok (Lu, et al., 2020). Persebaran penyakit ini sangat cepat hingga akhirnya pada pertengahan Maret 2020, WHO menyatakan Covid-19 sebagai suatu pandemi (World Health Organization, 2020).

Covid-19 ditandai dengan gejala ringan yang dapat berupa batuk kering, sakit tenggorokan, dan demam. Penyakit ini dapat berkembang menjadi lebih berbahaya pada pasien lanjut usia dan disertai komorbiditas seperti gangguan kardiovaskular, cerebrovaskular, endokrin, pencernaan, dan pernafasan. Umumnya pasien lanjut usia dan memiliki komorbiditas lain memerlukan perawatan intensif. Pasien yang dirawat intensif juga menunjukkan gejala tambahan seperti sakit kepala, kesulitan bernafas, sakit perut, hingga anoreksia (Wang, et al., 2020). Covid-19 memiliki beberapa komplikasi yang

dapat berujung fatal di antaranya kegagalan organ, syok septik, edema paru, pneumonia berat, dan juga *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) (Chen, et al., 2020).

SARS-CoV-2 merupakan virus dalam famili Coronaviridae yang juga mencakup virus SARS-CoV dan MERS-CoV. Ciri khas dari coronavirus adalah memiliki untai tunggal RNA berukuran 26,4 hingga 31,7 kb, ukuran terbesar di antara virus RNA lainnya. Susunan genome pada coronavirus pada umumnya terdiri dari: 5'-*untranslated region (UTR)*-*replicase ORF1ab*-*gen spike (S)*-*gen envelope (E)*-*gen membrane (M)*-*gen nucleocapsid (N)*-*UTR-3'*. Perbedaan SARS-CoV-2 terhadap SARS-CoV dan MERS-CoV terletak pada daerah *slippery sequence* yang mengandung *single point mutation* (Biswas, et al., 2020).

Untuk dapat mendeteksi keberadaan SARS-COV-2 dan menegakkan diagnosis Covid-19, diperlukan pengujian laboratorium (World Health Organization, 2020). Artikel ini disusun untuk mengulas perkembangan terkait metode laboratorium yang sedang digunakan saat ini terutama pengujian *polymerase chain reaction* (PCR) dan *rapid diagnostic test* (RDT).

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan pada artikel ini adalah studi literatur. Pencarian data penelitian-penelitian berkaitan dengan metode diagnostik PCR dan RDT dalam pendeteksian SARS-CoV-2 berbasis PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci "*Covid-19*", "*SARS-CoV-2*", "*diagnostic test*", "*polymerase chain reaction* (PCR)", dan "*rapid diagnostic test*

(RDT)". Referensi yang diperoleh berupa laporan WHO dan artikel penelitian. Seluruh artikel yang digunakan adalah artikel yang menggunakan Bahasa Inggris. Jumlah referensi yang diperoleh sebanyak 28 referensi, 21 diantaranya adalah jurnal ilmiah dan 7 lainnya merupakan referensi penunjang berupa laporan WHO, situs daring dan buku.

METODE DIAGNOSTIK Covid-19

PCR

WHO merekomendasikan pengujian menggunakan *nucleic acid amplification test* (NAAT) untuk mengonfirmasi kasus Covid-19 (World Health Organization, 2020). NAAT merupakan pengujian molekuler yang dikerjakan pada laboratorium klinis untuk deteksi dan identifikasi organisme. NAAT merupakan pengujian di mana susunan asam nukleat spesifik pada sampel yang diuji akan diamplifikasi atau direplikasi. Identifikasi organisme kemudian dilakukan dengan mendeteksi *amplikon* yang dihasilkan. Salah satu metode NAAT yang digunakan adalah dengan PCR (Goldenberg, 2013).

Metode pengujian untuk identifikasi SARS-CoV-2 yang digunakan saat ini umumnya merupakan metode berbasis *real-time Reverse Transcription* (rRT)-PCR. RT-PCR merupakan pengembangan metode PCR di mana RNA dari suatu sampel akan direaksikan terlebih dahulu sebelum diamplifikasi. Reaksi yang terjadi adalah *reverse transcription* di mana RNA untai tunggal akan diubah menjadi *complementary DNA* (cDNA), yang merupakan untai DNA dari RNA. cDNA ini kemudian digunakan sebagai cetakan untuk proses amplifikasi (Bachman, 2013). Sementara itu, *real-time*

PCR merupakan pengembangan lainnya dari PCR di mana proses amplifikasi dapat dipantau dengan melihat jumlah *amplikon* yang telah dihasilkan. Jumlah *amplikon* ini dapat terlihat dengan bantuan *probe* yang akan terintegrasi pada *amplikon*. *Probe* ini kemudian dideteksi dengan bantuan fluoresensi sehingga akumulasi *amplikon* dapat dilihat dalam bentuk grafik berupa jumlah *amplikon* terhadap waktu (Maddocks & Jenkins, 2016).

Saat ini terdapat beberapa protokol pengujian SARS-CoV-2 dengan gen target yang berbeda. Salah satu protokol yang telah dipublikasikan dikembangkan oleh Corman, et al. Metode ini menguji dua gen target pada SARS-CoV-2 yakni gen *envelope protein* (E) dan gen *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) dengan metode (rRT)-PCR. Pengujian ini dilakukan dengan tiga tahap. Pertama dilakukan pengujian terhadap gen E dan bila ditemukan hasil positif dilanjutkan pengujian terhadap gen RdRp menggunakan dua jenis *probe* (RdRp-P1 dan RdRp-P2). Bila pengujian kedua menunjukkan hasil yang positif, maka dilanjutkan dengan pengujian terhadap gen RdRp kembali dengan menggunakan RdRp-P2. Hasil studi menunjukkan bahwa RdRp-P2 hanya mengamplifikasi sampel SARS-CoV-2 dan tidak bereaksi dengan penyakit saluran pernafasan atas infeksi lainnya. Perlu diketahui bahwa metode ini dikembangkan dan divalidasi tanpa menggunakan sampel klinis dari pasien Covid-19 (Corman, et al., 2020).

Chan, et al. mengembangkan metode baru dengan menguji gen *RNA-dependent RNA polymerase/helicase* (RdRp/Hel) dan dibandingkan terhadap metode Corman, et al. Ditemukan bahwa pengujian terhadap gen

RdRp/Hel lebih sensitif dibandingkan pengujian terhadap gen RdRp-P2 (Chan, et al., 2020). Metode pengujian lainnya yang telah dikembangkan adalah dengan menggunakan gen target *nsp2* dengan kelebihan berupa waktu reaksi hanya satu jam dan lebih cepat dibandingkan pengujian RdRp/Hel (Yip, et al., 2020).

Pengujian lain dikembangkan dengan menggunakan gen target berupa gen ORF1b dan gen N (Chu, et al., 2020). Berdasarkan penelitian oleh Li, et al. kedua gen ini memiliki potensi untuk digunakan sebagai acuan untuk mengkonfirmasi kasus Covid-19. Metode pengujian ini dikembangkan untuk mampu bereaksi dengan beberapa jenis coronavirus karena saat tahap desain penelitian belum banyak informasi terkait SARS-CoV-2 yang dapat diakses. Meskipun demikian, ditemukan bahwa pengujian ini mampu mendeteksi spesimen klinis dari pasien Covid-19 dan tidak bereaksi terhadap beberapa penyakit pernafasan lainnya (Chu, et al., 2020).

Protokol pengujian yang digunakan oleh Nao, et al (Nao, et al., 2020). melibatkan penggunaan *nested* PCR dan RT-PCR. Untuk metode *nested* PCR, digunakan gen target berupa gen ORF1a dan gen S. Untuk metode RT-PCR, digunakan gen N. *Nested* PCR merupakan modifikasi lain dari PCR yang dilakukan untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dari reaksi. Dengan metode ini, digunakan dua pasang primer dengan dua reaksi. Pada reaksi pertama, sepasang primer akan menempel pada urutan basa di posisi *upstream* dari pasangan primer kedua. Pada reaksi kedua, pasangan primer kedua akan mengamplifikasi *amplikon* hasil reaksi

pertama. Meskipun mampu meningkatkan spesifisitas dan sensitivitas dari reaksi PCR, metode ini juga meningkatkan kemungkinan terjadinya kontaminasi bawaan hasil dari reaksi sebelumnya (Grody, et al., 2010).

Pengembangan teknologi PCR lain adalah *mobile* PCR. Salah satu contoh *mobile* PCR di antaranya melibatkan peralatan PCR standar dengan kondisi laboratorium yang dapat dipindahkan seperti di dalam mobil atau pun di dalam kapal. Menggunakan metode ini, proses pengujian sampel dapat langsung dilakukan di lokasi pengambilan sampel dan memotong waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan hasil (Marx, 2015). Meskipun menjanjikan untuk mempercepat proses identifikasi SARS-CoV-2, perlu dipertimbangkan bahwa penanganan spesimen klinis untuk pengujian molekuler harus dilakukan dengan fasilitas yang memenuhi atau setara dengan *Biosafety Level 2* (BSL-2) (World Health Organization, 2020).

RDT

RDT merupakan metode deteksi SARS-CoV-2 yang akhir-akhir ini sedang berkembang. Meskipun WHO menyebutkan bahwa standar diagnosis Covid-19 utama menggunakan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT), seperti RT-PCR, namun peran dari RDT ini sangat dibutuhkan. Pengujian dengan RDT dapat berguna untuk meringankan beban kerja lab sentral dan membantu menyeleksi pasien pada tahap awal dalam mencegah penularannya virus. Selain itu RDT dapat berguna dalam memberikan penegasan tambahan terhadap hasil negatif RT-PCR pada kondisi pasien yang mempunyai hubungan

epidemiologi yang kuat dengan infeksi Covid-19 (World Health Organization, 2020).

Pada umumnya terdapat dua mekanisme dari RDT ini, yaitu menggunakan antibodi monoklonal yang spesifik untuk menargetkan antigen virus pada sampel pasien atau menggunakan antigen virus rekombinan yang menargetkan antibodi tertentu di dalam tubuh manusia. *Antigen Detection* RDT merupakan salah satu mekanisme yang menggunakan antibodi monoklonal dan menargetkan antigen virus pada sampel pasien. Antigen virus target berupa protein Nukleokapsid (N) ataupun *Spike* (S) (Sheridan, 2020). Antigen virus tersebut baru dapat terdeteksi apabila virus sedang aktif bereplikasi, sehingga *Antigen Detection* RDT sangat baik digunakan ketika fase infeksi awal atau akut (World Health Organization, 2020).

Keefektifan dari *Antigen Detection* RDT masih belum dapat dikatakan karena belum terdapat studi mengenai validasi penggunaannya pada pasien positif SARS-CoV-2. Secara umum keberhasilan dari *Antigen Detection* RDT dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti waktu onset penyakit, konsentrasi virus di dalam sampel, penanganan sampel sebelum diuji dan komposisi reagen yang digunakan. Perbandingan sensitivitas RDT terhadap RT-PCR diatas 95% apabila pasien mempunyai *CT value* di bawah 25, namun menurun drastis menjadi 20-40% Ketika *CT value* di atas 25 (Liotti, et al., 2020). Selanjutnya penelitian Lambert-Niclot et al, menunjukkan hasil bahwa sensitivitas RDT secara keseluruhan hanya sekitar 50% jika dibandingkan dengan RT-PCR (Lambert-Niclot, et al., 2020)

Berdasarkan data tersebut, resiko munculnya hasil positif palsu dapat terjadi, di mana seseorang dikatakan positif namun sebenarnya tidak. Positif palsu ini dapat terjadi karena *Antigen Detection* RDT tidak selektif, dan memberikan hasil positif karena virus selain SARS-CoV-2, misalnya *Human Coronavirus* (HCoV). Hasil ini tentunya merugikan terutama untuk pasien tersebut secara langsung. Oleh sebab itu dibutuhkan pengembangan lebih lanjut dari *Antigen Detection* RDT agar dapat secara selektif dan sensitif dalam mendeteksi SARS-CoV-2 dilengkapi dengan studi validasi dari penggunaannya.

Antibody Detection RDT menggunakan antigen virus untuk menargetkan antibodi di dalam sampel pasien. RDT yang dipakai pada saat ini umumnya menggunakan mekanisme deteksi antibodi. Hal ini dikarenakan pembuatan antigen virus dikatakan lebih mudah untuk dikembangkan dibandingkan dengan membuat antibodi monoklonal pada *Antigen Detection* RDT (Sheridan, 2020). Namun Petherick mengatakan bahwa dalam membuat antigen virus membutuhkan waktu. Hal ini dikarenakan antibodi dalam tubuh mungkin saja tidak dapat mengenali protein antigen virus jika urutan gen protein tersebut sedikit berubah, sehingga dalam pembuatan antigen virus memerlukan waktu dan keahlian yang mencukupi.

Antibody Detection RDT perlu mempertimbangkan dua hal penting, pertama adalah jenis antigen virus yang dipakai untuk mendeteksi antibodi dan kedua adalah respon antibodi pada manusia yang beragam sehingga

penggunaannya perlu diperhatikan. Antigen virus yang dapat digunakan yaitu protein nukleokapsid (N) dan *spike* (S) dari virus. Penggunaan protein yang tepat dapat menunjang keberhasilan *Antibody Detection* RDT dalam mendeteksi antibodi di dalam sampel. Setiap protein dari virus akan menghasilkan respon antibodi yang berbeda, namun protein S pada virus merupakan antigen utama. Hal ini disebabkan protein S virus berada pada permukaan virus dan berperan langsung dalam masuknya virus ke dalam sel inang (Petherick, 2020). Protein N pada SARS-CoV-2 mempunyai kemiripan hingga 90% dengan SARS-CoV. Antibodi terhadap antigen N pada SARS-CoV-2 dapat terdeteksi meskipun menggunakan antigen N dari SARS-CoV (Okba, et al., 2020). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan protein N saja kurang selektif dalam mendeteksi keberadaan SARS-CoV-2. Protein N merupakan protein pada virus SARS-CoV-2 yang paling banyak ditemukan sehingga lebih mudah untuk dideteksi, namun perlu juga digunakan protein S karena setiap virus corona mempunyai protein S yang berbeda-beda (Zhao, et al., 2020). Protein S pada virus terdiri dari dua jenis, yaitu S1 dan S2. Berdasarkan penelitian Okba, et al., disebutkan bahwa penggunaan protein S secara keseluruhan memiliki resiko tinggi dalam mendeteksi jenis virus corona lain. Penggunaan S1 merupakan yang terbaik dikarenakan tidak mendeteksi virus corona lain selain SARS-CoV. Protein S1 masih dapat mendeteksi SARS-CoV dikarenakan kesamaannya struktur protein S1 dengan SARS-CoV-2 sebesar 66%, dibandingkan dengan MERS-CoV, HCoV-OC43, dan

HCoV-HKU1 hanya sebesar 24%, 25% dan 25% sehingga risiko hasil positif palsu mungkin dapat terjadi.

Selain jenis antigen virus yang dipakai, antibodi dalam tubuh yang mempunyai respon yang berbeda juga menjadi suatu masalah. Studi oleh Zhao, et al. menyebutkan bahwa pada fase awal infeksi (di bawah 7 hari) mayoritas antibodi yang terdeteksi pada sampel masih di bawah 40%. Namun angka ini mulai meningkat ketika telah melewati 15 hari setelah infeksi yaitu hingga 100%, 94,3% dan 79,8% untuk nilai total antibodi (ab), IgM dan IgG secara berurutan. Berdasarkan data tersebut, dikatakan bahwa pengujian *Antibody Detection* RDT akan lebih efektif jika dilakukan setelah 15 hari pasien terinfeksi. Namun infeksi oleh SARS-CoV-2 sering kali tidak menimbulkan gejala pada beberapa orang sehingga lama waktu orang tersebut terinfeksi tidak dapat kita ketahui langsung secara pasti (Ye, et al., 2020; Bai, et al., 2020). Hal ini menyebabkan pengujian dengan *Antibody Detection* RDT dapat memberikan hasil negatif palsu karena antibodi yang ditarget belum terbentuk dalam jumlah tertentu sehingga sulit untuk terdeteksi. Dapat disimpulkan bahwa penggunaan *marker* total antibodi (ab) lebih disarankan untuk mendeteksi pasien kasus baru. *Marker* total antibodi (ab) dapat mendeteksi keberadaan IgM dan IgG secara bersamaan sehingga lebih sensitif dibanding hanya terkhusus pada satu jenis antibodi (Ye, et al., 2020). Namun untuk kasus kondisi pasien kambuh *marker* antibodi IgG lebih baik dijadikan *marker* utama karena pada fase infeksi kedua jumlah antibodi yang paling

banyak ditemukan dalam tubuh adalah antibodi IgG (Giesker & Hensel, 2014).

Sesuai dengan anjuran dari WHO, penggunaan dari RDT pada saat ini masih belum dapat digunakan untuk mendiagnosis pasien, sehingga perlu adanya pengembangan lebih lanjut (World Health Organization, 2020). Meskipun begitu penggunaan dari RDT dapat memberikan keuntungan. Keuntungan tersebut seperti hasil positif dari RDT dapat membantu secara tidak langsung seorang tenaga kesehatan dan pemerintah dalam melakukan skrining awal untuk melakukan tes dengan RT-PCR dan memantau orang sekitar pasien sehingga dapat menghindari penularan lebih lanjut.

KESIMPULAN

Metode deteksi penyakit Covid-19 yang sering digunakan saat ini dengan RT-PCR dan RDT. RT-PCR merupakan metode spesifik yang menggunakan gen-gen tertentu pada SARS-CoV-2 sehingga menjadi metode diagnostik pilihan dalam konfirmasi diagnosis Covid-19. Penggunaan RDT tidak dapat digunakan untuk diagnosis Covid-19 karena keakuratannya masih dipengaruhi oleh berbagai faktor namun dapat digunakan untuk membantu beban kerja laboratorium dalam skrining awal pasien terduga Covid-19. Pengembangan dan validasi dari metode RDT masih diperlukan untuk meningkatkan efektivitasnya.

DAFTAR PUSTAKA

Bachman, J., 2013. Reverse-Transcription PCR (RT-PCR). *Methods in Enzymology*, Volume 530, pp. 67-74.

- Bai, Y. et al., 2020. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of Covid-19. *JAMA*, 323(14), pp. 1406-1407.
- Biswas, A. et al., 2020. Emergence of Novel Coronavirus and Covid-19: whether to stay or die out?. *Critical Reviews in Microbiology*. DOI: 10.1080/1040841X.2020.1739001.
- Chan, J.-W. et al., 2020. Improved molecular diagnosis of Covid-19 by the novel, highly sensitive and specific Covid-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* DOI: 10.1128/JCM.00313-20.
- Chen, N. et al., 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10233), pp. 507-513.
- Chu, D. K. W. et al., 2020. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clinical Chemistry*, 66(4), pp. 549-555.
- Corman, V. M. et al., 2020. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, 25(3), p. pii=2000045.
- Giesker, K. & Hensel, M., 2014. *Bacterial Vaccines*. Germany: Elsevier.
- Goldenberg, S., 2013. Molecular-based diagnostics, including future trends. *Medicine (Abingdon)*, 31(11), pp. 663-666.
- Grody, W. W., Nakamura, R. M., Strom, C. M. & Kiechle, F. L., 2010. *Molecular Diagnostics: Techniques and Applications for the Clinical Laboratory*. Academic Press.
- Lambert-Niclot S., Cuffel A., Le Pape S., 2020. Evaluation of a rapid diagnostic assay for detection of SARS-CoV-2 antigen in nasopharyngeal swabs. *J Clin Microbiol*, 58(8): e00977-20.
- Li, Q. et al., 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, Volume 382, pp. 1199-1207.
- Liotti, FM., Menchinelli, G., Lalle, E., 2020. Performance of a novel diagnostic assay for rapid SARS-CoV-2 antigen detection in nasopharynx samples, *Clin Microbiol Infect*, doi:10.1016/j.cmi.2020.09.030
- Lu, H., Stratton, C. W. & Tang, Y.-W., 2020. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*, 92(4), pp. 401-402.
- Maddocks, S. & Jenkins, R., 2016. *Understanding PCR: A Practical Bench-Top Guide*. Academic Press.
- Marx, V., 2015. PCR heads into the field. *Nat Methods*, Volume 12, pp. 393-397.
- Nao, N. et al., 2020. *Detection of second case of 2019-nCoV infection in Japan*. [Online] Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9334-ncov-vir3-2.html> [Accessed 1 October 2020].
- Okba, N. M. A. et al., 2020. SARS-CoV-2 specific antibody responses in Covid-19 patients. *Emerging Infectious Disease*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059>.
- Petherick, A., 2020. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *The Lancet*, 395(10230), pp. 1101-1102.
- Sheridan, C., 2020. Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic. *Nature Biotechnology*, Volume 38, pp. 509-522.
- Sohrabi, C. et al., 2020. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (Covid-19). *Int J Surg*, Volume 76, pp. 71-76.
- Wang, D. et al., 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), pp. 1061-1069.
- World Health Organization, 2020. *Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for Covid-19*. [Online] Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on->

Volume 19 Nomor 1

- the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19
[Accessed 1 October 2020].
World Health Organization, 2020. *WHO Virtual press conference on Covid-19*. [Online]
Available at:
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3_2
[Accessed 1 October 2020].
- World Health Organization, 2020. *Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (Covid(19-in suspected human cases: .interim guidance*[Online]
Available at:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>
[Accessed 1 October 2020].
- Ye, F. et al., 2020. Delivery of Infection from Asymptomatic Carriers of Covid-19 in a Familial Cluster. *International Journal of Infectious Diseases*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.042>.
- Yip, C.-Y. et al., 2020. Development of a Novel, Genome Subtraction-Derived, SARS-CoV-2-Specific Covid-19-nsp2 Real-Time RT-PCR Assay and Its Evaluation Using Clinical Specimens. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(7), p. 2574.
- Zhao, J. et al., 2020. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Disease*. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.