

PENDEKATAN STATISTIKA BAYESIAN DALAM TESTING GANDA TERTARGET UNTUK MENINGKATKAN EFEKTIVITAS TES RAPID DAN DETEKSI VARIAN VIRUS BARU

Nadya Derry Sita^{1*}, Selly Anastassia Amellia Kharis², Siti Umamah Naili Muna³
Program Studi Matematika, Universitas Terbuka, Tangerang Selatan

*Penulis korespondensi: prideshelley@gmail.com

ABSTRAK

Pandemi COVID-19 mendorong penerapan tes massal, terutama tes antigen dan PCR, untuk menekan angka kasus dan kematian. Namun, tes antigen, meskipun murah dan cepat, memiliki sensitivitas rendah dan menghasilkan banyak kasus negatif palsu. Hal ini menjadi permasalahan utama dalam upaya penanggulangan pandemi. Menanggapi hal tersebut, penelitian ini mengusulkan strategi *double testing* tertarget untuk meningkatkan akurasi diagnosis dan mencegah penularan COVID-19. Strategi ini bertujuan untuk meningkatkan sensitivitas tes antigen dan mengurangi negatif palsu, serta mendeteksi kemungkinan varian virus melalui tes ganda PCR/antigen. Penelitian ini didasarkan pada kajian jurnal dan kasus nyata di berbagai negara. Penekanannya adalah pada penyelesaian matematis menggunakan teorema Bayesian, yang dilengkapi dengan bukti empiris. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *double testing* secara bertahap dapat secara drastis mengurangi penularan COVID-19. Penerapan strategi ini diharapkan mampu menjadi solusi bagi pemerintah untuk mencegah terjadinya *lockdown* berulang yang berdampak negatif pada ekonomi. Strategi *double testing* tertarget merupakan solusi efektif untuk meningkatkan akurasi diagnosis dan mencegah penularan COVID-19. Strategi ini juga dapat membantu pemerintah mengelola pandemi dengan lebih optimal dan menekan dampak negatifnya.

Kata Kunci: Teorema Bayes, Tes Antigen, Tes PCR, Tes Rapid, Virus Corona

1 PENDAHULUAN

Menengok kembali masa-masa awal sebelum vaksin diciptakan, terlihat bagaimana pemerintah di berbagai daerah dan pusat berusaha menekan jumlah kasus infeksi yang jika tidak dikendalikan berakibat pada kewalahan rumah sakit dan tingginya angka kematian. Dua cara umum yang dilakukan adalah pembatasan wilayah (*lockdown*), yaitu tindakan pembatasan aktivitas dan interaksi untuk mencegah penyebaran penyakit menular, dengan tujuan mengurangi infeksi dan mencegah sistem kesehatan dari fase kewalahan (Woc-Colburn, 2021), dan pengujian massal, yakni strategi kesehatan masyarakat yang melibatkan pengujian secara luas dan sistematis terhadap sebagian besar populasi untuk penyakit menular tertentu, dengan tujuan mengidentifikasi dan mengisolasi individu yang terinfeksi, termasuk pembawa tanpa gejala, guna mencegah penyebaran penyakit dan mengendalikan wabah (Shen, dkk., 2021). Pembatasan wilayah memang terbukti ampuh dalam menekan jumlah infeksi dengan membatasi aktivitas publik secara ketat. Namun, dampak negatifnya adalah selain dari ekonomi yang terdisrupsi, juga memberikan rasa aman terhadap kesehatan publik yang bersifat sementara. 'Sementara' di sini berarti bahwa ketika pembatasan wilayah berakhir dan aktivitas normal dilanjutkan kembali, angka kasus meningkat tajam. Hal yang terjadi di China menunjukkan bahwa pembatasan wilayah ketat berulang-ulang dalam penerapan kebijakan *Zero COVID* di China telah menimbulkan berbagai konsekuensi, termasuk protes massal dan perubahan kebijakan oleh pemerintah China (Dyer, 2022). Akibatnya, sebelum vaksin tersedia, strategi untuk menekan kasus sangat bergantung pada pengujian massal.

Dua metode utama untuk mendeteksi COVID-19 adalah tes reaksi rantai polimerase (PCR) berbasis laboratorium dan tes antigen/rapid mandiri (Mina, 2021). Masing-masing metode memiliki kelebihan dan keterbatasannya sendiri. Tes PCR unggul dalam hal keakuratan, terutama sensitivitasnya. Sensitivitas mengacu pada kemampuan tes untuk mendeteksi kasus positif yang sebenarnya, sedangkan spesifisitas mengukur kemampuan tes untuk mengidentifikasi orang yang benar-benar bebas penyakit (negatif). PCR unggul dalam kedua aspek ini karena dapat mendeteksi partikel virus yang masih ada dalam tubuh dengan mengidentifikasi genom SARS-CoV-2 dan menemukan segmen kecil RNA virus (Mina, 2021). Tes PCR memiliki kelemahan terkait kemampuannya mendeteksi penularan COVID-19. Tes PCR memang sangat mahir dalam mendeteksi keberadaan RNA virus, namun untuk mengetahui individu yang menularkan dan memerlukan isolasi, diperlukan deteksi virus yang aktif. Proses tes PCR yang umum digunakan membutuhkan waktu sekitar dua hari atau lebih untuk mencapai laboratorium, diproses, dan menghasilkan hasil. Hal ini berarti individu yang diuji harus menjalani isolasi selama periode tersebut, yang mungkin tidak diperlukan jika mereka hanya mengandung virus yang tidak aktif, atau justru diperlukan jika mereka benar-benar menularkan virus (Brooks, 2020).

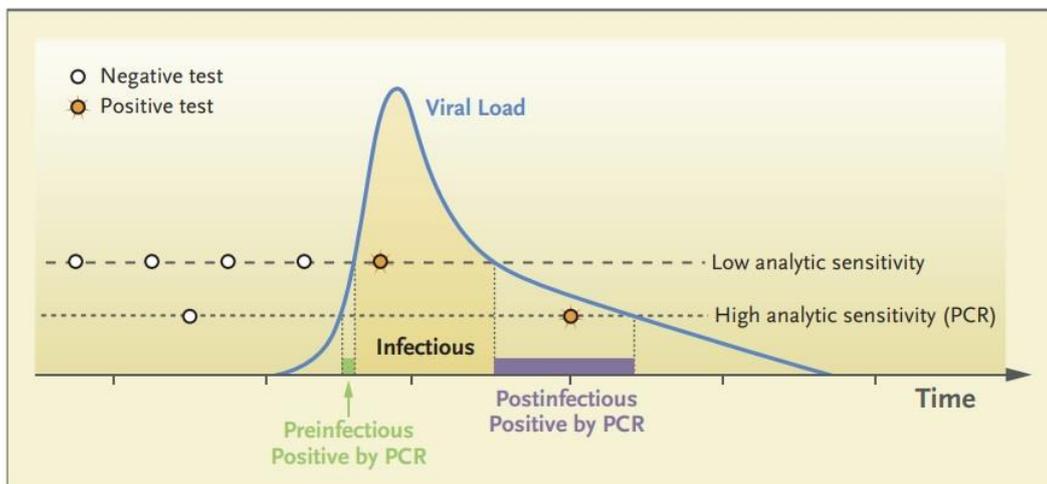
Berbeda dengan tes PCR yang mendeteksi RNA virus, tes antigen/rapid berfokus pada protein spesifik yang dihasilkan oleh virus. Keunggulan utama tes ini terletak pada kecepatannya, di mana hasil dapat diperoleh dalam waktu 30 menit atau lebih, jauh lebih cepat dibandingkan dengan tes PCR yang membutuhkan waktu beberapa hari (Brooks, 2020). Selain itu, tes antigen juga lebih murah dan memungkinkan produksi massal. Namun, penting untuk diketahui bahwa tes antigen/rapid hanya memberikan hasil positif selama 4 hingga 8 hari dalam siklus infeksi. Ini berarti tes ini lebih efektif dalam mendeteksi kasus menular, dan berpotensi menjadi alternatif dari *lockdown* untuk menekan angka penularan. Di Indonesia, kondisi ekonomi sebagai negara berkembang dan tingkat kesadaran masyarakat tentang kesehatan yang masih rendah menjadi kendala utama dalam pelaksanaan testing massal secara berkala, baik yang diinisiasi pemerintah maupun mandiri. Biaya yang mahal dan pengetahuan masyarakat yang rata-rata terbatas menjadi hambatan terbesar dalam strategi testing massal berkala. Meskipun demikian, masih terdapat strategi testing alternatif yang dapat diterapkan untuk menekan dan mencegah penularan virus.

Penelitian ini mengusulkan strategi pengujian ganda yang terfokus pada penggunaan tes antigen cepat (*rapid test*) sebagai alternatif untuk meminimalkan hasil negatif palsu dan mengoptimalkan deteksi kasus COVID-19. Strategi ini direkomendasikan untuk diterapkan di daerah "merah", yaitu wilayah kecil dengan tingkat kejadian tinggi (kota, kabupaten, atau provinsi) berdasarkan laporan mandiri individu dengan gejala mirip COVID-19 di wilayah tersebut. Tahap awal strategi ini melibatkan identifikasi individu yang melaporkan gejala mirip COVID-19, kemudian dilakukan pengujian ganda terhadap orang-orang yang pernah kontak dengan mereka, yang dikenal sebagai *backwards contact tracing*, untuk menangkap *superspreader* atau individu yang menularkan virus dengan tingkat tinggi. Penggunaan strategi pengujian ganda ini menawarkan beberapa keuntungan, yaitu meningkatkan sensitivitas tes antigen, meminimalkan hasil negatif palsu, dan menangani fluktuasi *viral load* (kadar virus) di dalam tubuh.

Beberapa ahli, termasuk Marion Koopmans, virolog di Pusat Medis Universitas Erasmus di Rotterdam, Belanda, telah menyoroti permasalahan fase *viral load* dalam tes antigen cepat. Koopmans, yang bekerja sama dengan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk menentukan standar validasi tes cepat, menekankan pentingnya menentukan batas aman penggunaan tes

antigen dalam mendeteksi individu yang sedang dalam fase menularkan virus. Koopmans menjelaskan bahwa masih belum jelas apakah seseorang dengan *viral load* di bawah ambang batas tertentu benar-benar tidak lagi menularkan. Ia mengungkapkan kekhawatirannya jika tes antigen digunakan secara luas tanpa standar dan kriteria yang jelas, karena hal ini dapat berakibat pada hasil yang tidak akurat dan membahayakan kesehatan masyarakat (Koopmans, 2020).

Meskipun tes antigen menawarkan kemudahan dan kecepatan dalam mendeteksi COVID-19, artikel ini menyoroti beberapa pertanyaan penting yang belum terjawab. Salah satunya adalah mengenai ambang batas aktivitas virus yang menular, seperti saat seseorang dapat menularkan virus, namun tes antigen dengan sensitivitas rendah gagal mendeteksinya. Michael Mina, ahli imunologi penyakit menular di Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, dan pendukung vokal tes antigen, merekomendasikan strategi pengujian berulang untuk meminimalkan potensi kesalahan hasil negatif yang umum terjadi pada tes cepat. Pengujian berulang dapat membantu menentukan apakah hasil negatif seseorang disebabkan oleh *viral load* yang sangat rendah, yang biasanya terjadi pada tahap awal atau akhir infeksi, sehingga tidak terdeteksi oleh ambang sensitivitas standar tes cepat.



Gambar 1. Perbandingan pengujian frekuensi tinggi dengan analitik rendah (antigen) dan pengujian frekuensi rendah dengan analitik tinggi atau PCR (Mina et al., 2020)

Mina, dalam sebuah artikel yang diterbitkan di *New England Journal of Medicine*, membahas mengenai pertumbuhan *viral load* seiring waktu yang dideteksi oleh tes dengan sensitivitas analitik rendah seperti tes antigen dan tes PCR yang memiliki sensitivitas analitik tinggi. Dalam ilustrasi di atas, lintasan infeksi seseorang (garis biru) diperlihatkan dalam konteks dua jenis pengawasan (lingkaran) dengan sensitivitas analitik berbeda. Tes dengan sensitivitas analitik rendah (antigen) dilakukan dengan frekuensi tinggi, sementara tes dengan sensitivitas analitik tinggi (PCR) dilakukan dengan frekuensi rendah. Kedua jenis tes ini mendeteksi infeksi (lingkaran oranye), namun hanya tes dengan frekuensi tinggi yang mampu mendeteksi virus selama fase penularan (daerah berbayang), meskipun memiliki sensitivitas analitik yang lebih rendah, sehingga menjadi filter yang lebih efektif. Jendela waktu di mana tes PCR mendeteksi infeksi sebelum masa penularan (hijau) lebih pendek, sedangkan jendela waktu setelah infeksi tetapi masih terdeteksi oleh PCR (ungu) lebih panjang (Mina, dkk., 2020).

Ekor panjang kepositifan RNA setelah tahap menular mengindikasikan bahwa seseorang dengan hasil positif mungkin tidak lagi menular pada saat terdeteksi dengan nilai ambang siklus

PCR di usia pertengahan hingga atas 30-an, yang menunjukkan jumlah RNA virus yang rendah. Namun, *viral load* yang rendah juga dapat menunjukkan bahwa orang tersebut berada pada tahap pra-infeksi atau pasca-infeksi. Karena ketidakmampuannya untuk mendeteksi jumlah RNA virus yang lebih kecil, tes antigen memang dibuat dengan sensitivitas yang lebih rendah sehingga aktivitas virus yang berada di bawah ambang sensitivitasnya tidak terdeteksi. Inilah masalah dengan tes antigen cepat; ketidakmampuannya memberikan jaminan bahwa hasil negatif seseorang berarti dia tidak menularkan virus. Ketergantungan pada tes antigen untuk mendeteksi penyebar super dengan *viral load* tinggi memang masuk akal, tetapi ada kemungkinan yang sangat realistis bahwa ada orang yang membawa virus menular, yang tes antigennya gagal mendeteksi dan memberikan hasil negatif pada tes pertama.

Tujuan penelitian ini adalah meningkatkan sensitivitas tes cepat (*rapid test*) berdasarkan metode statistika Bayesian melalui *skrining* berulang atau pengujian ganda frekuensi tinggi yang ditargetkan dalam interval 12-48 jam. Strategi ini efektif untuk meminimalkan kemungkinan kasus positif yang terlewatkan jika kasus tersebut dinyatakan negatif pada pengujian pertama. Selain itu, mendeteksi kemungkinan varian baru yang sangat menular juga dapat dilakukan dengan pengujian ganda yang menggabungkan PCR dan antigen dalam satu putaran. Pendekatan Bayesian dalam pengujian menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan metode *frequentist* tradisional: pertama, kemampuan untuk menggabungkan pengetahuan sebelumnya dalam analisis, meningkatkan ketepatan inferensi terutama dalam situasi dengan data terbatas; kedua, fleksibilitas untuk menangani model yang kompleks dan struktur hierarkis dengan lebih mudah; ketiga, interpretasi probabilistik langsung dari hasil, memudahkan pemahaman dan komunikasi ketidakpastian dalam kesimpulan; keempat, kemampuan untuk analisis sekuensial, berguna dalam uji klinis di mana keputusan mungkin perlu diambil sebelum seluruh data tersedia; kelima, kinerja yang baik dengan ukuran sampel kecil; keenam, kerangka kerja teori keputusan Bayesian yang koheren, memungkinkan pengambil keputusan secara eksplisit mempertimbangkan keseimbangan antara berbagai tindakan dan hasil; dan ketujuh, Bayesian memberikan distribusi posterior lengkap dari parameter, memungkinkan inferensi yang lebih komprehensif dibandingkan metode *frequentist* yang umumnya hanya memberikan estimasi titik dan interval kepercayaan.

2 METODE

Informasi dalam artikel ini berasal dari sumber kedua, yaitu penelitian yang dilakukan oleh pakar epidemiologi dan imunologi Universitas Harvard, Michael Mina, sebagai tanggapan atas temuan biostatistikus Inggris, John Deeks, terkait validitas tes antigen. Sebelumnya, Deeks telah melakukan penelitian di akhir tahun 2020 dengan menguji sekitar 7.000 siswa di Universitas Birmingham menggunakan tes antigen. Hasilnya mengejutkan, hanya ditemukan 2 kasus positif meskipun Desember 2020 merupakan periode penyebaran luas virus corona. Deeks kemudian mengambil sampel acak 10% dari kasus negatif antigen dan mengujinya kembali dengan metode PCR, dan menemukan enam kasus positif. Berdasarkan temuan ini, Deeks memperkirakan bahwa mungkin terdapat sekitar 60 kasus positif dalam keseluruhan sampel. Ia menyimpulkan bahwa tes antigen, terutama merek Innova yang ia gunakan, memiliki tingkat sensitivitas rendah, yaitu sekitar 66%, dalam mendeteksi kasus positif.

Mina menjelaskan bahwa tidak ada kasus tes antigen yang terlewat sebagai negatif palsu, tetapi keenam kasus positif PCR memiliki tingkat *viral load* tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa hasil negatif dalam penelitian Deeks kemungkinan besar tidak menular. Menurut Mina, tes antigen berfungsi dengan baik dan melakukan apa yang seharusnya dilakukan, yakni mendeteksi kasus di antara mereka yang sedang menularkan virus saja. Secara matematis, hal ini dapat dijelaskan.

Jika seseorang mendapatkan hasil positif dari tes antigen (atau rapid test), kemungkinan dia benar-benar terpapar virus. Di sinilah diperkenalkan dengan Teorema Bayes, sebuah anomali matematika menarik yang dinamai menurut Pendeta Thomas Bayes, seorang pendeta dan ahli matematika abad ke-18. Secara sederhana, Teorema Bayes mencari probabilitas berdasarkan informasi probabilitas lain yang telah diketahui sebelumnya.

Notasi matematis umum dari teorema Bayesian adalah

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}. \quad (1)$$

Beberapa variabel yang digunakan adalah $P(A|B)$, $P(B|A)$, $P(A)$, dan $P(B)$. $P(A|B)$ menggambarkan seberapa sering A terjadi mengingat B terjadi. $P(B|A)$ menggambarkan seberapa sering B terjadi mengingat A terjadi. $P(A)$ adalah notasi seberapa besar kemungkinan A, dan $P(B)$ untuk seberapa besar kemungkinan B dengan sendirinya. Secara kasat mata nampak rumit. Namun dengan contoh sederhana, ia sangat akan mudah dipahami.

$$P(D|T) = \frac{P(T|D)P(D)}{P(T)}, \quad (2)$$

Dengan $P(D|T)$ yang menunjukkan kemungkinan seseorang terinfeksi virus setelah mendapatkan hasil tes positif (T). $P(T|D)$, atau sensitivitas, adalah probabilitas bahwa tes akan menunjukkan hasil positif (T) jika seseorang memang terinfeksi atau benar-benar mengidap virus (D). $P(D)$, atau prevalensi, adalah persentase orang yang memiliki penyakit dalam populasi. $P(T)$ adalah probabilitas tes menunjukkan hasil positif, terlepas dari apakah seseorang benar-benar mengidap penyakit atau tidak. Variabel tambahan yang terlibat adalah $P(T|\sim D)$, yang menggambarkan probabilitas hasil positif (T) jika seseorang tidak mengidap virus ($\sim D$), dan $P(\sim D)$, yang merupakan prevalensi orang yang tidak terinfeksi. Oleh karena itu, rumusan $P(D|T)$ dapat dinyatakan:

$$P(D|T) = \frac{P(D)P(T|D)}{P(T|D)P(D) + P(T|\sim D)P(\sim D)}. \quad (3)$$

3 HASIL DAN PEMBAHASAN

Misalkan asumsi John Deeks, yang menggunakan tes antigen Innova dengan sensitivitas atau $P(T|D) = 66\%$. Dengan ditemukannya 2 hasil positif dari 7000 orang, prevalensi virus $P(D)$ dapat dihitung yaitu $\frac{2}{7000} \approx 0.0003 \approx 0,03\%$. Sedangkan, $P(T)$ adalah $\frac{60}{7000} \approx 0.0086 \approx 0,86\%$. Selanjutnya, nilai-nilai yang telah diperoleh disubstitusikan ke dalam persamaan (2):

$$\begin{aligned} P(D|T) &= \frac{P(T|D)P(D)}{P(T)} \\ \Leftrightarrow P(D|T) &= \frac{P(T|D)P(D)}{P(T)} \\ \Leftrightarrow P(D|T) &= \frac{\frac{66}{100} \times \frac{2}{7000}}{\frac{60}{7000}} \\ \Leftrightarrow P(D|T) &= \frac{11}{500} = 0.022 = 2.2\% \end{aligned}$$

Kemungkinan tertular penyakit di antara mereka yang mendapatkan hasil positif adalah 2,2% pada tes positif pertama. Untuk mengetahui nilai $P(T)$ (probabilitas tertular penyakit), dibutuhkan perhitungan $P(T|D)P(D) + P(T|\sim D)P(\sim D)$. Karena setiap variabel tunggal di sini sudah ditetapkan kecuali $P(T|\sim D)$, yaitu probabilitas hasil positif palsu di antara orang yang tidak memiliki penyakit atau virus, yang dihitung sebesar $\left(1 - \frac{2}{7000}\right) = \frac{3499}{3500}$.

$$\begin{aligned} P(T) &= P(T \cap D) + P(T \cap \sim D) \\ \Leftrightarrow P(T) &= P(T|D)P(D) + P(T|\sim D)P(\sim D) \\ \Leftrightarrow \frac{60}{7000} &= \frac{66}{100} \times \frac{2}{7000} + P(T|\sim D) \times \left(1 - \frac{2}{7000}\right) \\ \Leftrightarrow \frac{1467}{175000} &= P(T|\sim D) \times \frac{3499}{3500} \\ \Leftrightarrow P(T|\sim D) &\approx \frac{1467}{174950} \approx 0.0084 \end{aligned}$$

Langkah selanjutnya adalah menghitung kemungkinan hasil positif pada tes kedua bagi individu yang sudah dinyatakan positif pada tes pertama.

$$\begin{aligned} P(TT) &= P(TT|D)P(D) + P(TT|\sim D)P(\sim D) \\ \Leftrightarrow P(TT) &= \left(\frac{66}{100}\right)^2 \times \left(\frac{2}{7000}\right) + \left(\frac{1467}{174950}\right)^2 \times \left(\frac{3499}{3500}\right) \approx 0.0002 = 0.02\% \\ \Leftrightarrow P(D|TT) &= \frac{P(TT|D)P(D)}{P(TT)} \\ \Leftrightarrow P(D|TT) &= \frac{\left(\frac{66}{100}\right)^2 \times \frac{2}{7000}}{0.0002} \\ \Leftrightarrow P(D|TT) &= \frac{1089}{1750} \approx 0.6223 \approx 60\%. \end{aligned}$$

Hasil ini menunjukkan kemungkinan membawa penyakit di antara individu yang mendapatkan dua hasil positif berturut-turut adalah 62,23%, lebih tinggi dari 0,022 atau 2,2% dari tes tunggal pertama. Jadi, ketika seseorang mendapatkan dua kali hasil positif, probabilitas mereka membawa virus lebih dari 3/5, signifikan, tetapi masih tergolong rendah. Hal ini disebabkan oleh rendahnya angka prevalensi virus, yaitu 0,03%. Jika pengujian ganda difokuskan pada zona "merah", di mana prevalensi virus 10 kali lebih besar, yaitu 0,3%, maka dengan rumus yang sama, probabilitas seseorang membawa virus setelah mendapatkan hasil positif akan menjadi lebih tinggi, menjadi 96.52%. Di sinilah letak pentingnya fokus pengujian pada zona merah.

Metode estimasi Bayesian menekankan penggunaan prediksi sebelumnya sebagai dasar untuk perkiraan saat ini. Dengan demikian, $P(D^*)$ menjadi acuan baru (setelah satu tes). Bayangkan situasi pengujian, di mana satu tes setelah tes lainnya sama dengan dua tes tanpa tes sebelumnya. Prinsip ini memiliki aplikasi dalam kehidupan nyata, yaitu (memperkuat) alasan mengapa menguji individu dengan gejala atau mereka yang tinggal di area "merah" dengan prevalensi tinggi jauh lebih beralasan daripada hanya menguji orang secara acak, karena hasil positif yang benar lebih mungkin terjadi. Oleh karena itu, diambil $P(D^*) = P(D|T) = \frac{11}{500} =$ (prevalensi awal Birmingham) dari perhitungan pertama sebelumnya, sedangkan $P(T|D^*)$ tetap sama, seperti halnya $P(T|\sim D^*)$. Probabilitas mendapatkan hasil positif terlepas dari status penyakitnya setelah mengetahui telah ada satu tes positif adalah:

$$\begin{aligned}
 P(T^*) &= P(T|D^*)P(D^*) + P(T|\sim D^*)P(\sim D^*) \\
 \leftrightarrow P(T^*) &= \frac{66}{100} \times \frac{11}{500} + \frac{1467}{174950} \times \left(1 - \frac{11}{500}\right) \\
 \leftrightarrow P(T^*) &= \frac{159}{6998} \approx 0.0227
 \end{aligned}$$

Perlu dicatat bahwa $P(T^*)$ dalam kondisi D^* jauh lebih besar daripada $P(TT)$ dalam kondisi DD (perhitungan sebelumnya). Hal ini wajar karena T^* dalam D^* sebenarnya adalah TT (satu tes) setelah mengetahui hasil tes positif. Sedangkan TT dalam DD adalah dua tes apriori yang tidak memiliki informasi awal (*zero knowledge*).

$$\begin{aligned}
 P(D^* | T^*) &= \frac{P(T^* | D^*)P(D^*)}{P(T^*)} \\
 \leftrightarrow P(D^* | T^*) &= \frac{\frac{66}{100} \times \frac{11}{500}}{\frac{159}{6998}} \\
 \leftrightarrow P(D^* | T^*) &= \frac{423379}{662500} \approx 0.6391 \approx 63.91\% \approx 60\%
 \end{aligned}$$

Analisis menunjukkan bahwa dua hasil positif berturut-turut dalam skema pengujian ganda secara signifikan meningkatkan kemungkinan seseorang membawa virus. Dengan kata lain, sebagian besar individu yang menerima hasil seperti itu kemungkinan besar terpapar virus. Hal ini juga berlaku untuk mereka yang mendapatkan hasil campuran negatif/positif dan dua hasil negatif berturut-turut. Untuk pengujian kedua:

$$\begin{aligned}
 P(TT) &= P(TT|D)P(D) + P(TT|\sim D)P(\sim D) \\
 \leftrightarrow P(TT) &= \left(\frac{66}{100}\right)^2 \times \left(\frac{2}{7000}\right) + \left(\frac{1467}{174950}\right)^2 \times \left(\frac{3499}{3500}\right) \approx 0.0002 = 0.02\%
 \end{aligned}$$

Nilai sensitivitas pengujian atau $P(T|D)$ dikuadratkan, yang menunjukkan dua kejadian independen bersyarat dan terdistribusi identik (dalam kasus jenis pengujian yang sama). Berikut penjelasan yang lebih sederhana dan mudah dipahami: Bayangkan sebuah dadu dengan 6 sisi, dan dadu tersebut harus menunjukkan angka '2' di sisi atas dalam satu lemparan. Probabilitasnya adalah $1/6$. Kemudian, terdapat dadu lain dan kedua dadu harus tersebut menunjukkan angka '2' di sisi atas dalam satu lemparan. Kemungkinan kedua dadu menunjukkan angka '2' sekaligus adalah $\left(\frac{1}{6}\right)^2$. Satu jam kemudian, didapatkan dadu ketiga dan ketiga dadu tersebut harus menunjukkan angka '2' di sisi atas dalam satu lemparan. Kemungkinan hal ini terjadi adalah $\left(\frac{1}{6}\right)^3$. Hal yang sama berlaku jika terdapat dadu keempat, kelima, dan seterusnya, dan memaksakan kriteria yang sama. Probabilitasnya akan terus meningkat dengan setiap dadu yang ditambahkan, mengikuti pola $\left(\frac{1}{6}\right)^n$, di mana n adalah jumlah dadu. Penjelasan ini menunjukkan bahwa mengkuadratkan nilai sensitivitas pengujian sama dengan mengalikan probabilitas hasil positif pada setiap tes independen.

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{P(T|D)^n P(D)}{P(T|D)^n P(D) + (1 - P(\sim T|\sim D))^n (1 - P(D))} = \begin{cases} 1 & \text{Jika } P(T|D) > 50\% \\ P(D) & \text{Jika } P(T|D) = 50\% \\ 0 & \text{Jika } P(T|D) < 50\% \end{cases} \quad (4)$$

Bayangkan 3 jenis tes dengan sensitivitas masing-masing kurang dari 50%, sama dengan 50%, dan lebih besar dari 50%. Tes yang baik (sensitivitas >50%; yang berarti jika seseorang memiliki penyakit, maka tes melaporkan positif lebih dari separuh waktu), akan menunjukkan seseorang memiliki penyakit berarti Anda memilikinya dalam tes berulang (probabilitas memusat/konvergen ke 1). Sementara itu, tes yang buruk (sensitivitas <50%; akan salah lebih dari separuh waktu, asalkan seseorang memiliki penyakit), akan gagal menunjukkan seseorang memiliki penyakit dalam tes berulang (memusat/konvergen ke 0). Lain halnya dengan yang tidak berguna, yakni = 50%; artinya jika seseorang memiliki penyakit, setengah dari waktu melaporkan bahwa orang tersebut memiliki penyakit dan setengah dari waktu lagi melaporkan sebaliknya (itu mengapa tes seperti ini tidak berguna).

Interpretasi hasil tes antigen menunjukkan kesamaan dengan penjelasan sebelumnya. Dua hasil positif berturut-turut pada tes antigen menunjukkan kemungkinan tinggi bahwa individu yang dites terinfeksi. Hal ini memperkuat bukti keberadaan virus. Pada hasil Campuran Negatif/Positif, jika hanya satu tes menunjukkan hasil positif dan yang lainnya negatif, interpretasi menjadi lebih kompleks. Namun, jika tes kedua kembali positif pada, ini mengkonfirmasi keberadaan virus. Kemungkinan lain adalah tes kedua negatif (tidak meyakinkan). Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti *viral load* (jumlah virus) belum mencapai puncaknya saat pengujian kedua, kualitas sampel yang buruk, kesalahan dalam prosedur pengujian, dan sensitivitas tes. Sebagian besar tes antigen yang tersedia saat ini memiliki sensitivitas lebih dari 70%. Artinya, tes ini cukup akurat dalam mendeteksi virus. Contohnya tes antigen dengan sensitivitas minimal 80% dan *spesifisitas* 97%, seperti yang direkomendasikan oleh Pusat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Eropa. Sensitivitas tes yang tinggi berarti bahwa hasil negatif lebih mungkin menunjukkan bahwa individu tersebut tidak terinfeksi. Namun, adakalanya hasil negatif pada tes antigen tidak selalu berarti individu tersebut bebas dari virus. Hasil negatif harus diinterpretasikan sebagai "tidak meyakinkan" dan individu yang bersangkutan disarankan untuk melakukan tes ulang beberapa waktu kemudian. Efektivitas tes ganda antigen/antigen bukan hanya teori belaka. Bukti nyata datang dari Slovakia di tahun 2020, di mana strategi ini berhasil memotong angka terinfeksi sebesar 58%, meskipun dengan jumlah pengujian yang terbatas namun tertargetkan (Pavelka, dkk., 2021). Strategi Slovakia menggunakan kombinasi tes, dengan fokus pada tes antigen. Jenis tes ini dikenal dengan sensitivitas tinggi dan kemampuannya mendeteksi infeksi pada tahap awal. Pengujian ganda (sekaligus) dengan dua tes antigen menekan kemungkinan hasil yang salah. Perhitungan menunjukkan bahwa peluang mendapatkan dua hasil negatif palsu berturut-turut dari tes dengan akurasi tinggi sangat kecil. Tes antigen cenderung menghasilkan negatif palsu, bukan positif palsu. Hal ini berarti bahwa satu hasil positif dapat mengindikasikan bahwa individu tersebut sedang dalam transisi dari terinfeksi menjadi menular. Meskipun hasil positif palsu pada tes antigen dapat terjadi, hal ini lebih jarang dibandingkan dengan infeksi bakteri atau infeksi bersamaan (*coinfection*) dengan virus lain. Kemungkinan ini semakin kecil dalam kondisi prevalensi rendah.

Kombinasi tes PCR/Antigen menawarkan beberapa keunggulan signifikan dalam mendeteksi virus, terutama dalam situasi dengan prevalensi tinggi. Kombinasi tes ini memungkinkan deteksi virus sejak awal, tanpa perlu tes putaran kedua untuk "dipastikan" bebas virus. Hal ini dilakukan untuk mencegah penyebaran virus, terutama dengan varian yang bermutasi. Seseorang dianggap "terinfeksi/menular" jika salah satu tes menunjukkan hasil positif. Hal ini membantu mengidentifikasi individu yang berisiko menularkan virus kepada orang lain, terutama dalam situasi dengan tingkat prevalensi tinggi. Kombinasi tes ini menghilangkan kekhawatiran tentang jeda waktu yang lama antara tes pertama dan kedua. Hal ini menekan

risiko individu yang terinfeksi menularkan virus kepada orang lain selama periode tersebut. PCR memiliki sensitivitas tinggi, sehingga kemungkinan besar mendeteksi virus pada individu yang terinfeksi, terutama dalam situasi dengan tingkat prevalensi tinggi. Mekanisme kompleks PCR memungkinkan deteksi varian virus yang bermutasi dengan lebih baik. Prosesnya sendiri membutuhkan waktu lebih lama (minimal 24 jam) karena kompleksitas mekanismenya. Kelemahannya, sensitivitas tinggi PCR dapat menghasilkan hasil positif palsu, mendeteksi partikel virus yang tidak menular atau bukan virus sama sekali.

Di sisi lain, test antigen memiliki sensitivitas tes yang lebih rendah dibandingkan dengan PCR. Namun, test ini lebih mudah diakses dan murah, dengan hasil yang cepat, sehingga menjadi pilihan yang populer. Meskipun sensitivitasnya rendah, test antigen lebih akurat untuk mendeteksi pasien yang sedang menularkan virus (*shedding virus*). Hal ini disebabkan oleh fluktuasi virus yang tinggi dapat dideteksi pada tingkat deteksi antigen yang rendah. Oleh karena itu, test antigen yang lebih murah lebih diminati oleh banyak orang yang tidak menunjukkan gejala (*asymptomatic*).

Kelebihan lain dari antigen adalah kemampuannya sebagai standar diagnostik komplementer untuk PCR. Para ahli khawatir bahwa varian mutasi baru seperti varian Afrika Selatan lebih sulit dideteksi dengan tes PCR standar, meskipun varian tersebut tidak lebih menular daripada varian Kent yang sedang beredar luas saat itu. Tes PCR, yang merupakan "standar emas", mendeteksi tiga gen virus corona, yaitu gen S, gen N, dan gen ORF1ab. Varian Inggris, yang muncul di Kent, memiliki delesi pada gen S. Varian Afrika Selatan, seperti varian asli Wuhan, memiliki ketiga gen tersebut, sehingga hasil PCR tidak dapat membedakan keduanya. Hal ini mengharuskan para peneliti untuk melakukan *sequencing* setiap sampel secara manual di laboratorium. Kemunculan varian Afrika Selatan menyebabkan Tes PCR yang terkenal sangat terperinci menjadi kurang efektif (Yang, 2024). Untuk mengantisipasi kemungkinan munculnya jenis virus seperti ini atau varian baru dengan tingkat penularan yang tinggi, diperlukan strategi pengujian ganda yang menggabungkan PCR dan antigen dalam satu putaran.

Hasil positif antigen dapat menjadi penentu diagnostik untuk varian baru yang lebih mudah menular pada tingkat prevalensi tinggi. Sebagai contoh, jika hasil PCR dan antigen positif, kemungkinan besar spesimen mengandung varian baru karena tingkat penularannya yang lebih tinggi. Meskipun tes antigen hanya dapat mendeteksi 1 dari 3 kasus menular dalam satu putaran pengujian, ini tetap merupakan strategi yang lebih baik untuk memaksimalkan deteksi. Hasil positif palsu, yang merupakan diagnosis yang salah, merupakan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan hasil negatif palsu. Strategi pengujian ganda ini diuraikan dalam dua tabel di bawah ini, dengan kasus-kasus di bawah skenario prevalensi virus rendah dan tinggi. Tabel ini merupakan versi sederhana dari interpretasi perhitungan matematis untuk n pengujian berulang, yang diperoleh dari persamaan (4) dan contoh perhitungan ganda Bayesian sebelumnya:

$$\begin{aligned} P(T^n | D) &= (P(T | D))^n \\ P(T^n | \sim D) &= (P(T | \sim D))^n \end{aligned} \quad (5)$$

Tabel 1. Indikasi Mungkin dalam Kondisi Prevalen Virus Rendah antara PCR dan Antigen

Tes PCR	Tes Antigen	Indikasi Mungkin Dalam Kondisi Prevalen Rendah
+	-	Varian asli bisa terdeteksi PCR tapi terlewat saat tes antigen, atau hasil PCR bisa jadi positif palsu.
-	+	Kemungkinan ini merupakan hasil antigen positif palsu atau varian baru yang tidak dapat dideteksi dengan baik oleh tes PCR.
+	+	Keyakinan infeksi yang tinggi, baik varian asli maupun varian baru. Hasil positif palsu untuk kedua tes secara bersamaan sangat kecil kemungkinannya.
-	-	Keyakinan tinggi untuk bebas dari infeksi. Mengingat prevalensi yang rendah.

Menurut Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (USA), prevalensi rendah didefinisikan sebagai tingkat positif PCR/NAAT di bawah 5% dalam 14 hari terakhir atau kurang dari 20 kasus baru COVID-19 per 100.000 orang dalam 14 hari terakhir. Pada populasi dengan prevalensi rendah, nilai prediksi positif tes menurun, sehingga menghasilkan lebih banyak hasil positif palsu. Sebaliknya, pada pengaturan prevalensi tinggi, nilai prediksi positif meningkat, yang berarti orang yang dites positif lebih mungkin benar-benar positif dibandingkan dengan populasi dengan prevalensi rendah. Di daerah prevalensi tinggi, nilai prediksi negatif juga menurun, sedangkan pada pengaturan prevalensi rendah, nilai tersebut meningkat.

Tabel 2. Indikasi Mungkin dalam Kondisi Prevalen Virus Tinggi antara PCR dan Antigen

Tes PCR	Tes Antigen	Indikasi Mungkin Dalam Kondisi Prevalen Tinggi
+	-	Varian asli (kemungkinan menular) / Negatif Palsu/Varian Mutan Lainnya
-	+	Varian Baru / Sangat jarang terjadi. Bisa jadi karena kesalahan teknis administrasi PCR
+	+	Varian mutan lain atau baru/ Varian Asli
-	-	Bebas SARS-CoV-2 (kemungkinan negatif palsu yang tidak menular)

Berdasarkan tabel 2, terlihat bahwa kombinasi tes PCR dan antigen dalam satu putaran mampu mendeteksi keberadaan mutasi baru yang sangat mudah menular. Strategi ini juga memiliki keunggulan efisiensi waktu, di mana *sequencing* manual di laboratorium tidak diperlukan untuk semua sampel PCR negatif atau positif, melainkan hanya untuk sampel yang dikombinasikan dengan hasil antigen positif. Strategi pengujian ganda ini dapat mencapai apa yang tidak dapat dicapai oleh satu tes PCR, yaitu menemukan kemungkinan kasus infeksi "tersembunyi" di bawah pengaturan prevalensi tinggi. Keuntungan lainnya adalah hasil yang lebih cepat (di bawah pengaturan prevalensi rendah), terutama saat melawan jenis virus yang tidak lebih mudah menular tetapi berpotensi lebih mematikan.

Kasus spesifik di Inggris Selatan dapat menjadi contoh bagaimana interaksi tes PCR/antigen dapat digunakan untuk mengindikasikan kemungkinan varian baru. Di wilayah tersebut, terjadi lonjakan hasil tes antigen + (positif)/ PCR – (negatif) yang seharusnya jarang terjadi. Kombinasi hasil ini bersifat anomali mengingat mekanisme matematis akurasi pengujian. Alasan di balik anomali ini dapat disebabkan oleh kecurangan tes (*gaming*), pengumpulan sampel yang tidak tepat, atau kesalahan manusia lainnya. Namun, kemungkinan terburuk

adalah adanya varian baru yang kemungkinan besar muncul karena kasus terkonsentrasi di area tertentu, dan kegagalan deteksi oleh PCR yang disertai dengan banyaknya hasil tes antigen positif yang menunjukkan adanya peristiwa penularan atau *superspreading events*. Walaupun untungnya dalam kasus seperti yang pernah terjadi di Inggris, ternyata lebih disebabkan oleh kesalahan teknis di laboratorium (BBC, 2021).

KESIMPULAN

Analisis ini menunjukkan bahwa berdasarkan metode Bayesian, dua hasil positif berturut-turut secara signifikan meningkatkan kemungkinan seseorang membawa virus, terutama dalam area dengan prevalensi tinggi. Strategi pengujian massal yang lebih terarah ini bertujuan untuk mengelola pandemi di masa mendatang dan menghindari gelombang kasus atau *lockdown* berulang sebelum adanya vaksin. Strategi pengujian ini perlu diperluas ke dalam regulasi perjalanan internasional, khususnya setelah pemerintah menerapkan kebijakan yang mewajibkan semua kedatangan untuk menunjukkan hasil tes PCR negatif sebagai syarat memasuki negara.

Penambahan tes antigen ganda pada skema yang ada dapat menekan keuntungan evolusioner virus dengan mengidentifikasi individu yang menularkan virus lebih cepat. Semakin luas penyebaran virus atau semakin tinggi angka transmisi, semakin besar peluangnya untuk mengalami lebih banyak mutasi. Selain itu, strategi penelusuran kontak mundur (*backwards contact tracing*) diperlukan bagi mereka yang mendapatkan hasil ganda negatif atau ganda di akhir untuk memecahkan kelompok penyebaran super (*superspreading bubbles*). Strategi ini harus diikuti dengan kewajiban isolasi mandiri. Seperti yang ditunjukkan Jepang selama gelombang awal pada tahun 2020, strategi ini dapat mengakhiri keadaan darurat hanya dalam beberapa minggu dengan strategi pengujian minimal. Sebagai perbandingan, dengan kapasitas pengujian yang lebih besar, virus dapat dikendalikan dengan lebih baik jika strategi pelacakan seperti ini diterapkan.

Sensitivitas tinggi dalam tes mengurangi kemungkinan kehilangan individu yang terinfeksi, memastikan identifikasi kasus yang lebih akurat dan mendukung isolasi cepat serta pelacakan kontak, yang krusial dalam mengendalikan wabah. Selain itu, spesifisitas yang tinggi mengurangi risiko kesalahan dalam mengidentifikasi individu tidak terinfeksi sebagai positif, mengurangi hasil positif palsu dan mencegah tindakan karantina yang tidak perlu. Dalam mengendalikan wabah, pengurangan negatif palsu memastikan lebih sedikit individu terinfeksi yang lolos tanpa terdeteksi, sementara pengurangan positif palsu mengurangi gangguan pada kehidupan sehari-hari dan mengoptimalkan alokasi sumber daya kesehatan masyarakat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, kami dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Penulisan karya tulis ilmiah ini dilakukan dalam rangka mengikuti Seminar Sains Dan Teknologi (Saintek) Seri 2 yang dilaksanakan oleh Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Terbuka. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, mustahil bagi kami untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Oleh sebab itu saya mengucapkan terima kasih kepada Bapak Prof. Ojat Darajat, M.Bus., Ph.D., selaku Rektor Universitas Terbuka, Ibu Dr. Subekti Nurmawati, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Terbuka, Ibu Dra. Asmara Iriani Tarigan, M.Si., selaku Ketua Program Studi Matematika Universitas Terbuka, Ibu Siti Umamah Naili Muna, M.Si., dan Ibu Selly Anastassia Amellia Kharis, M.Si, selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, dukungan serta masukan kepada penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Fukui, M., Furukawa, C. (2020). Power Laws in Superspreading Events: Evidence. from Coronavirus Outbreaks and Implications for SIR Models, *Preprint*, 14-26. <https://doi.org/10.1101/2020.06.11.20128058>
- Mina, M., Parker, R., & Larremore, B. D. (2020). Rethinking COVID-19 test sensitivity — A strategy for containment. *The New England Journal of Medicine*, 1-3. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2025631>
- Pavelka, M., Van-Zandvoort, K., Abbott, S., Sherratt, K., Majdan, M., CMMID COVID-19 Working Group, Inštitút Zdravotných Analýz, Jarčuška, P., Krajčí, M., Flasche, S., & Funk, S. (2021). The effectiveness of population-wide, rapid antigen test based screening in reducing SARS-CoV-2 infection prevalence in Slovakia, *Preprint*, 4-15. <https://doi.org/10.1101/2020.12.02.20240648>
- Wong, F., & Collins, J. J. (2020). Evidence that coronavirus superspreading is fat-tailed. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(47), 29416-29418. <https://doi.org/10.1073/pnas.2018490117>
- Kumleben, N., Bhopal, R., Czepionka, T., Gruer, L., Kock, R., Stebbing, J., & Stigler, F. L. (2020). Test, test, test for COVID-19 antibodies: The importance of sensitivity, specificity and predictive powers. *Public Health*, 185, 88-90. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.06.006>
- Woc-Colburn, L., & Godinez, D. (2021). Lockdown as a public health measure. *Division of Infectious Diseases, Emory University School of Medicine*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-82860-4.00013-6>
- Shen, M., Xiao, Y., Zhuang, G., Li, Y., & Zhang, L. (2021). Mass testing—An underexplored strategy for COVID-19 control. Preprint. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100114>
- Mina MJ, Andersen KG. (2021). COVID-19 testing: One size does not fit all. *Science*. 371(6525):126-127. <https://doi.org/10.1126/science.abe9187>
- Yang, W., Chen, T., Zhou, Q., & Xu, J. (2024). Dynamic changes of Ct values of N gene and ORF1ab genes and laboratory parameters in patients with COVID-19 caused by SARS-CoV-2 B.1, BA.2 and BA.5 variants and their correlation with clinical characteristics. *Preprint*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4291017/v1>
- Brooks, Z. C., & Das, S. (2020). *COVID-19 Testing: Impact of Prevalence, Sensitivity, and Specificity on Patient Risk and Cost*. *American Journal of Clinical Pathology*, 154(5), 575–584. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa141>
- Dyer, O. (2022). Covid-19: Protests against lockdowns in China reignite amid crackdown. *BMJ*, 379, o2896. <https://doi.org/10.1136/bmj.o2896>
- Guglielmi, G. (2020a). Fast coronavirus tests: what they can and can't do. *Nature*. Retrieved February 17, 2023, from <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02661-2>
- Guglielmi, G. (2020b). 6. Rapid coronavirus tests: a guide for the perplexed. *Nature*. Retrieved February 17, 2023, from <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00332-4>
- Sutikno, Ratnaningsih, D. J., (2020). *Metode Statistika I*. Universitas Terbuka. 3.35.
- Bovbjerg, M. L. (2019). *Foundations of Epidemiology*. Oregon State University.
- Donovan, T. M., & Mickey, R. M. (2019). *Bayesian Statistics for Beginners: A step-by-step approach*. Oxford University Press.
- Kurt, W. (2019). *Bayesian Statistics the Fun Way*. No Starch Press.
- Johnson, O. (2023). *Numbercrunch*. London: Heligo Books.
- BBC News. (2021). Covid test lab in Wolverhampton suspended over wrong results. Retrieved from <https://www.bbc.com/news/health-54923641>