

Peran Mobile Combat PCR dalam Deteksi Dini *Corona Virus Disease 2019* di Provinsi Jawa Tengah

^{1,2}Rebriarina Hapsari*, ^{2,3}Irfan Kesumayadi, ¹Nani Maharani, ¹Darmawati Ayu Indraswari,
¹Yora Nindita, ¹Ferdy Kurniawan Cayami

¹Program Studi Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

³Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

*Corresponding Author

Jl. Prof. Soedarto, Tembalang, Kec. Tembalang, Kota Semarang, Jawa Tengah 50275, Indonesia

E-mail: rebriarina@gmail.com

Received:
16 April 2022

Revised:
22 October 2022

Accepted:
28 October 2022

Published:
21 November 2022

Abstrak

Deteksi dini merupakan faktor yang sangat penting dalam penanggulangan pandemi *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)*. Keterlambatan deteksi mengakibatkan isolasi dini tidak dapat dilakukan yang pada akhirnya berkontribusi terhadap penyebaran virus yang lebih luas. Tujuan pengabdian kepada masyarakat ini adalah untuk meningkatkan jumlah pemeriksaan molekuler *COVID-19* secara merata untuk deteksi dini *COVID-19* melalui 'Mobile Combat PCR' yang dapat berkeliling ke daerah-daerah di Jawa Tengah dan memberikan hasil yang cepat. Tim Rumah Sakit Nasional Diponegoro/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro bertugas 6 kali di 5 Kabupaten/Kota di Jawa Tengah. Tim pengabdian Mobile Combat PCR telah memeriksa 752 sampel yang terdiri dari 673 pelayan publik, 45 kontak erat, dan 34 suspek/pasien *COVID-19*. Tiga belas orang (1,9%) pelayan publik teridentifikasi positif SARS-CoV-2 meskipun tidak bergejala. Mereka langsung diminta untuk melakukan isolasi mandiri guna mencegah penyebaran lebih lanjut. Kegiatan pengabdian kepada masyarakat Mobile Combat PCR ini sangat berperan dalam menjangkau daerah yang tidak memiliki fasilitas pemeriksaan molekuler *COVID-19*, memberikan hasil pemeriksaan secara cepat, dan mendeteksi dini *COVID-19* bahkan pada kasus tanpa gejala.

Kata kunci: *COVID-19; PCR; Mobile Combat*

Abstract

Early detection is a crucial factor in addressing the *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* pandemic. Delays in detection might prevent early isolation from being done, which would have led to the virus's greater spread. The purpose of this community service was to increase the number of *COVID-19* molecular tests equally across Central Java province using 'Mobile Combat PCR' which can travel to many areas across the province and provide fast results. The Diponegoro National Hospital/Diponegoro University Medical Faculty team has served 6 times in 5 districts/cities in Central Java. The Mobile Combat PCR service team has examined 752 samples originating from 673 public servants, 45 close contacts, and 34 *COVID-19* suspects/patients. Thirteen people (1.9%) of the public servants were identified as positive for SARS-CoV-2 even though they were asymptomatic. They were immediately instructed to self-isolate to prevent further spread. This Mobile Combat PCR community service activity plays a very important role in

reaching areas that do not have COVID-19 molecular examination facilities, providing rapid examination results, and detecting COVID-19 early even in asymptomatic cases.

Keywords: COVID-19; PCR; Mobile Combat

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pertama kali diidentifikasi di Wuhan, China pada tanggal 1 Desember 2019 (CNN, 2020). Virus ini dilaporkan menyebabkan berbagai kluster pneumonia pada tanggal 31 Desember 2020 oleh China. Virus ini awalnya tidak disangka-sangka akan menyebabkan pandemi karena dua Coronavirus sebelumnya yang juga dapat menyebabkan pneumonia, yaitu SARS-CoV dan *Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus* (MERS-CoV), hanya menyebabkan epidemi di Hongkong dan di Timur Tengah (Rasmussen, 2016). Hanya dalam hitungan bulan, SARS-CoV-2 menyebar hingga ke lima benua dan pada akhirnya penyakit yang disebabkan, yaitu *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19), dinyatakan sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020 oleh *World Health Organization* (WHO, 2020). Di Indonesia, COVID-19 pertama kali diidentifikasi pada tanggal 2 Maret 2020. Sejak diidentifikasi pertama kali, angka kasus COVID-19 terus naik dari belasan, puluhan, ratusan, bahkan ribuan hanya dalam waktu 3 bulan. Pada bulan Juli 2020, angka kasus harian mencapai 2000 kasus per hari (Miller, 2020). Angka ini diperkirakan jauh lebih rendah dibandingkan angka yang sebenarnya karena keterbatasan kemampuan deteksi infeksi COVID-19 menggunakan *nucleic acid amplification test* (NAAT), atau yang lebih dikenal sebagai tes *Real-Time Quantitative Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR).

Sejak COVID-19 diidentifikasi pertama kali di Indonesia, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menetapkan 12 laboratorium yang mampu melakukan pemeriksaan SARS-CoV-2. Angka ini kemudian bertambah menjadi 48 pada tanggal 19 Maret 2020 dengan memberdayakan universitas negeri yang memiliki fakultas kedokteran. Laboratorium yang berjumlah 48 ini tetap belum mampu memenuhi target pemeriksaan sesuai dengan anjuran WHO, yaitu minimal 1 tes per 1000 populasi per minggu. Pada bulan Juli 2020, telah ada 12 laboratorium rujukan di Jawa Tengah dan Daerah Istimewa Yogyakarta, dimana sampel dari Jawa Tengah dirujuk ke 12 laboratorium ini. Laboratorium ini sebagian besar berada di kota-kota besar yaitu Semarang (4 laboratorium), Solo (2 laboratorium), Yogyakarta (2 laboratorium), dan Purwokerto, Salatiga, Kudus, Cilacap (masing-masing 1 laboratorium) (KEMKES, 2020). Masih banyak daerah lain di Provinsi Jawa Tengah belum memiliki pemeriksaan molekuler COVID-19, padahal COVID-19 tidak hanya menyebar di kota-kota besar, tetapi juga menyebar di daerah (Saputri, 2020).

Biaya pemeriksaan qRT-PCR mandiri yang relatif mahal di awal pandemi juga merupakan masalah. Harga pemeriksaan mandiri rata-rata ditawarkan diatas satu juta rupiah. Harga satu kali pemeriksaan ini tergolong mahal untuk sebagian besar masyarakat Indonesia. Padahal, pemeriksaan qRT-PCR di laboratorium yang ditunjuk oleh pemerintah tidak dipungut biaya apapun. Namun, tidak semua masyarakat dapat menikmati fasilitas tersebut karena keterbatasan kapasitas pemeriksaan.

Masyarakat yang berada di daerah dapat mendapatkan pemeriksaan gratis yang dikoordinasi oleh Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota setempat, dimana sampelnya akan dikirim ke laboratorium. Adanya kendala biaya akomodasi menyebabkan sampel yang berasal dari daerah harus dikumpulkan sampai jumlah tertentu sebelum dikirimkan ke laboratorium rujukan untuk efisiensi biaya pengiriman. Sesampainya di laboratorium rujukan, karena keterbatasan jumlah pemeriksaan tiap harinya, tidak semua sampel dapat diperiksa pada hari yang sama.

Seringkali terjadi antrian sampel di laboratorium rujukan. Hal ini berdampak terhadap keluarnya hasil pemeriksaan yang lebih lama, bisa lebih dari 3x24 jam dari pengambilan sampel, sehingga hasilnya tidak lagi dapat membantu deteksi dini dan isolasi dini.

Pemerintah Provinsi Jawa Tengah mengupayakan penggunaan ‘*Mobile Combat PCR*’ untuk menjangkau daerah-daerah di seluruh Jawa Tengah sehingga bisa dilakukan skrining massal dan penegakan diagnosis dini secara cepat. *Mobile Combat PCR* merupakan laboratorium mini yang berada dalam mobil, yang dilengkapi dengan alat dan bahan yang dibutuhkan, serta mampu memuat petugas yang bertindak untuk melakukan pengambilan sampel, pemrosesan, sampai dengan interpretasi hasil PCR hanya dalam waktu beberapa jam.

Pada laporan pengabdian ini, dilaporkan hasil penggunaan *Mobile Combat PCR* yang dilaksanakan oleh tim Laboratorium Rumah Sakit Nasional Diponegoro/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang bermitra dengan Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Pemerintah pusat dan daerah bertanggung jawab terhadap penanggulangan pandemi COVID-19 sejak pandemi COVID-19 dinyatakan bencana nasional berdasarkan Keputusan Presiden Nomor 12 tahun 2020 tanggal 13 April 2020. Pemerintah Provinsi Jawa Tengah memiliki keterbatasan sumber daya manusia (SDM) dan laboratorium untuk deteksi SARS-CoV-2. Rumah Sakit Nasional Diponegoro/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro memiliki SDM terlatih untuk melakukan pemeriksaan molekuler COVID-19 menggunakan *mobile laboratorium*. Tujuan pengabdian kepada masyarakat ini adalah untuk meningkatkan jumlah pemeriksaan molekuler COVID-19 secara merata untuk deteksi dini COVID-19 melalui ‘*Mobile Combat PCR*’ yang dapat berkeliling ke daerah-daerah di Jawa Tengah dan memberikan hasil yang cepat.

METODE PELAKSANAAN

Pendayagunaan *Mobile Combat PCR* diatur oleh pemerintah Provinsi Jawa Tengah berdasarkan keputusan Sekretaris Daerah Provinsi Jawa Tengah No. 443/ 0011332 tentang tim *Mobile Combat Polymerase Chain Reaction Corona Virus Disease* Provinsi Jawa Tengah. Tim *Mobile Combat PCR* terdiri dari 4 institusi yaitu Rumah Sakit Nasional Diponegoro/ Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (UNDIP) dan 3 laboratorium lainnya (Balai Laboratorium Kesehatan dan Alat Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, RSUD Tugurejo Semarang, dan Dinas Kesehatan Kota Semarang). Tim secara bergantian bertugas ke berbagai daerah di Jawa Tengah untuk melakukan pengambilan sampel dan pemeriksaan PCR berdasarkan permintaan Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota setempat yang di koordinir oleh Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah.

Tim Rumah Sakit Nasional Diponegoro/ Fakultas Kedokteran UNDIP bertugas 6 kali di 5 Kabupaten/Kota di Jawa Tengah. Sasaran masyarakat yang diperiksa ditentukan oleh Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota. Di Kabupaten Kendal, sasarannya adalah kontak erat penderita COVID-19 beserta pasien COVID-19 untuk mendapatkan swab evaluasi. Di Kabupaten Grobogan, Kabupaten Batang, Kota Pekalongan, dan Kota Solo, sasaran yang dipilih Dinas Kesehatan masing-masing adalah pelayan publik yang banyak berinteraksi dengan masyarakat, antara lain, pegawai kantor pemerintah, guru, tenaga kesehatan, dan polisi.

Tim pelaksana pengabdian terdiri dari dokter spesialis mikrobiologi klinik, dokter umum, ahli biologi molekuler, ahli teknologi laboratorium medik, petugas administrasi, dan sopir. Tahap pra-analitik pada pemeriksaan qRT-PCR SARS-CoV-2 dimulai dari pemilihan sampel oleh dinas kesehatan setempat. Sampel yang dipilih adalah pelayan publik, kontak erat, dan suspek/pasien COVID-19. Petugas administrasi mendaftarkan subjek dan memberikan label agar sampel tidak tertukar (Gambar 1). Pengecekan ulang identitas subjek dan kesesuaian dengan label identitas pada tabung dilakukan pada saat sebelum pengambilan material klinis swab nasofaring

dan orofaring yang dilakukan oleh dokter umum dan spesialis mikrobiologi klinik (Gambar 2). Material klinis yang telah diambil dan dimasukkan ke dalam larutan buffer ekstraksi (FastLab) kemudian menjalani tahap analitik yang dimulai dengan ekstraksi menggunakan pemanasan, kemudian dilanjutkan dengan RT-PCR menggunakan reagen qRT-PCR FastLab (Gambar 3 dan 4). Tahap pasca-analitik, yaitu interpretasi hasil qRT-PCR, dilakukan oleh dokter spesialis mikrobiologi klinik dan ahli biologi molekuler. Waktu yang dibutuhkan sejak pendaftaran sampai dengan keluar hasil diselesaikan dalam waktu kurang dari 6 jam.



Gambar 1. Proses pendaftaran dan antri pemeriksaan Swab



Gambar 2. Proses pengambilan Swab



Gambar 3. Pemrosesan sampel Swab yang telah diambil. Petugas sedang mempersiapkan sampel untuk selanjutnya dilakukan ekstraksi di dalam mobil *Mobile Combat PCR* (Kiri). Petugas sedang melakukan proses ekstraksi sampel dan PCR di dalam mobil *Mobile Combat PCR* (Kanan)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada kegiatan pengabdian kepada masyarakat berupa *Mobile Combat PCR* ini, kami dari Rumah Sakit Nasional Diponegoro/Fakultas Kedokteran UNDIP memeriksa sampel sebanyak 752 yang terdiri dari 673 pelayan publik (Tabel 1), 45 kontak erat, dan 34 suspek/ pasien COVID-19. Hasil pemeriksaan pada pelayan publik ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan pada pelayan publik di berbagai Kabupaten/Kota

No	Tanggal Pemeriksaan	Lokasi	Hasil Pemeriksaan		Total
			Positif	Negatif	
1	5 Agustus 2020	Kabupaten Grobogan	0 (0,0%)	32 (100,0%)	32
2	12 Agustus 2020	Kota Solo	0 (0,0%)	133 (100,0%)	133
3	19 Agustus 2020	Kabupaten Batang	5 (1,9%)	258 (98,1%)	263
4	25 September 2020	Kota Pekalongan	2 (1,6%)	123 (98,4%)	125
5	21 Oktober 2020	Kota Pekalongan	6 (5,0%)	114 (95,0%)	120
Total			13 (1,9%)	660 (98,1%)	673

Dari 673 pelayan publik yang dilakukan skrining, terdapat 13 (1,9%) dengan hasil positif SARS-CoV-2. Tiga belas pelayan publik tersebut tidak memiliki gejala atau tanda pada saat

pemeriksaan. Berdasarkan analisis penelitian sebelumnya, orang dengan COVID-19 tanpa gejala berkontribusi lebih dari 50% terhadap transmisi COVID-19. Hal ini dikarenakan orang dengan COVID-19 yang bergejala dapat langsung menjalankan isolasi mandiri sehingga bisa menurunkan transmisi COVID-19 (Johansson et.al., 2021; Wilmes et.al., 2021).

Dengan adanya diagnosis dini yang lebih cepat, orang tanpa gejala dapat segera melakukan isolasi mandiri sehingga dapat mengurangi angka transmisi dari COVID-19. Belajar dari epidemi SARS-CoV yang terjadi pada tahun 2002-2003 di Hongkong, diagnosis dini dan isolasi dini yang dijalankan dengan baik berhasil menyelesaikan epidemi. Oleh karena itu, aplikasi dari diagnosis dini dan isolasi dini harus diterapkan dengan baik jika ingin mengakhiri pandemi SARS-CoV-2 (Cherry & Krogstad, 2004).

Orang tanpa gejala sangat sulit diidentifikasi apabila tidak dilakukan pemeriksaan. Dengan adanya temuan kasus positif COVID-19 pada orang tanpa gejala dalam kegiatan pengabdian kepada masyarakat ini, juga menguatkan alasan bahwa kita semua tetap harus melaksanakan protokol kesehatan berupa memakai masker, mencuci tangan, menjaga jarak, menjauhi kerumunan, dan mengurangi mobilitas (5M) serta vaksinasi untuk mencegah transmisi COVID-19., karena kita tidak dapat memastikan apakah orang di sekitar kita yang tidak bergejala sudah pasti tidak terinfeksi COVID-19.

Selain melakukan diagnosis untuk skrining massal di pelayanan publik, kami juga melakukan pemeriksaan swab evaluasi sebanyak 7 orang. Swab evaluasi dilakukan di Kabupaten Kendal tepatnya di Rumah Sakit Darurat COVID-19 Kabupaten Kendal pada tanggal 28 Juli 2020. Hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa 1 dari 7 orang pasien yang menjalani swab evaluasi menunjukkan hasil negatif COVID-19. Hasil secara keseluruhan di Kabupaten Kendal yaitu sebanyak 34 (43%) pasien memiliki hasil yang positif SARS-CoV-2 dan 44 (55.7%) kontak erat memiliki hasil negatif dan terdapat 1 pasien dengan hasil invalid (1.3%). Hasil invalid ini dapat disebabkan karena sampel yang tidak adekuat atau adanya substansi yang menghambat reaksi PCR di dalam sampel. Hasil pemeriksaan yang cepat pada kasus swab evaluasi sangat bermanfaat untuk menentukan apakah pasien sudah bisa dipulangkan atau menyelesaikan isolasi. Hal ini berarti bahwa akan terdapat kamar yang dapat digunakan untuk pasien berikutnya yang juga membutuhkan.

Proses pemeriksaan dengan *Mobile Combat PCR* relatif mudah dan sederhana. Sebanyak 752 sampel telah kami kerjakan dengan *Mobile Combat PCR*. Hal ini menandakan bahwa kami sudah dapat mengurangi beban kerja atau antrean sampel di laboratorium utama. Dengan demikian, kegiatan pengabdian ini juga turut serta dalam meningkatkan kapasitas laboratorium dan *turn-around time* pemeriksaan swab PCR.

Beberapa hal yang menjadi bahan evaluasi kegiatan pengabdian kepada masyarakat ini antara lain bahwa dinas kesehatan kabupaten/kota setempat merasa terbantu dengan adanya *Mobile Combat PCR* karena *Mobile Combat PCR* dapat menjawab antrian pemeriksaan yang ada di kabupaten/kota tersebut. Hal yang dapat ditingkatkan dalam pelaksanaan adalah kesiapan panitia lapangan dalam mempersiapkan subjek yang telah didaftar. Ketidakhadiran calon subjek yang sudah didaftar dapat mengurangi jatah pemeriksaan yang seharusnya dapat dipakai oleh subjek lainnya.

Saat ini penggunaan *Mobile Combat PCR* sudah jarang dijumpai mengingat berbagai macam alat diagnostik cepat seperti swab antigen telah dikembangkan, yang juga diikuti dengan bertambahnya laboratorium PCR untuk SARS-CoV-2 di berbagai daerah. Dengan adanya peningkatan kapasitas pemeriksaan, Indonesia memasuki tahap baru untuk menghadapi pandemi COVID-19 yaitu melalui vaksinasi. Tidak menutup kemungkinan bahwa di masa mendatang akan terjadi pandemi oleh patogen lainnya. Pemanfaatan laboratorium *mobile* seperti halnya

Mobile Combat PCR ini akan sangat bermanfaat dalam memberikan layanan pemeriksaan terutama bagi daerah-daerah dengan sumber daya yang terbatas dan jauh dari kota besar.

KESIMPULAN

Mobile Combat PCR ini sangat berperan dalam (i) menjangkau daerah yang tidak memiliki fasilitas pemeriksaan molekuler COVID-19, (ii) memberikan hasil secara cepat sehingga hasil dapat digunakan untuk mengambil langkah selanjutnya, yaitu isolasi dini bagi orang dengan hasil positif, dan (iii) mendeteksi dini pada kasus tanpa gejala, yaitu kelompok orang yang berkontribusi besar dalam transmisi virus SARS-CoV-2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pemerintah Provinsi Jawa Tengah, Kepala dan Staf Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, Kepala dan Staf Balai Laboratorium Kesehatan dan Alat Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, Kepala dan Staf Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota Kendal, Pekalongan, Solo, Batang, Grobogan, Direktur Rumah Sakit Nasional Diponegoro, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, serta residen Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro untuk segala dukungan terhadap terselenggaranya kegiatan pengabdian kepada masyarakat ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Cherry, J. D., & Krogstad, P. (2004). SARS: the first pandemic of the 21st century. *Pediatric research*, 56(1), 1-5. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3329048/>
- CNN INDONESIA. (2020). *Setahun Lalu Pasien Pertama Covid-19 Ditemukan Di Wuhan*. Retrived form <https://www.cnnindonesia.com/internasional/20201204124554-113-577951/Setahun-Lalu-Pasien-Pertama-Covid-19-Ditemukan-Di-Wuhan>.
- Johansson, M. A., Quandelacy, T. M., Kada, S., Prasad, P. V., Steele, M., Brooks, J. T., Slayton, R. B., Biggerstaff, M., & Butler, J. C. (2021). SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *JAMA network open*, 4(1), e2035057-e2035057.. Retrieved from <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2774707>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Batasan Tarif Tertinggi Pemeriksaan Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*. Surat Edaran NOMOR HK 02.02/I/3713/2020
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Jejaring Laboratorium Pemeriksaan Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)*. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia NOMOR HK.01.07/MENKES/182/2020 Tahun 2020.
- Miller, M. (2020). 2019 Novel Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) Data Repository: Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering. *Bulletin-Association of Canadian Map Libraries and Archives (ACMLA)*(164), 47-51. Retrieved from <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
- Pemerintah Provinsi Jawa Tengah. (2020). *Tim Mobile Combat Polymerase Chain Reaction Corona Virus Disease* Provinsi Jawa Tengah. Keputusan Sekretaris Daerah Provinsi Jawa Tengah No. 443/0011332
- Rasmussen, S. A., Watson, A. K., & Swerdlow, D. L. (2016). Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Microbiol Spectr*, 4(3). Retrieved from <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.EI10-0020-2016>
- Saputri NS. (2020). *Liku-Liku Peningkatan Kapasitas Pengetesan COVID-19 Dengan Metode PCR*. Retrived From <https://smeru.or.id/id/article-id/liku-liku-peningkatan-kapasitas-pengetesan-covid-19-dengan-metode-pcr>

WHO. (2020). Archived: Who Timeline-Covid-19. Retrived From <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>

Wilmes, P., Zimmer, J., Schulz, J., Glod, F., Veiber, L., Mombaerts, L., Rodrigues, B., Aalto, A., Pastore, J., & Snoeck, C. J. (2021). SARS-CoV-2 transmission risk from asymptomatic carriers: results from a mass screening programme in Luxembourg. *The Lancet Regional Health-Europe*, 4, 100056. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776221000338>