

Variasi Metode Pengambilan Sampel Saliva dalam Deteksi SARS-COV2 dengan Real Time Polymerase Chain Reaction: Scoping Review

by Dewi Suryani

Submission date: 23-Dec-2021 05:16PM (UTC-0600)

Submission ID: 1735378546

File name: makalah_penelitian_dr_dewi.docx (45.88K)

Word count: 2686

Character count: 15993

1. Pendahuluan

Hingga saat ini *gold standard* untuk diagnosis untuk COVID-19 adalah dengan *Real Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR).^{1, 2} Terdapat beberapa jenis sample yang direkomendasikan dalam diagnosis SARS-CoV2, antara lain nasopharyngeal/oropharyngeal swab dan sputum.¹ Namun keduanya mempunyai kendalanya masing masing masing. Untuk swab nasopharyngeal dan oropharyngeal tantangannya adalah (1) tidak dapat dilakukan sendiri oleh pasien; (2) memerlukan kontak dekat antara pasien dengan petugas kesehatan sehingga meningkatkan resiko transmisi/penularan virus ke petugas kesehatan; dan (3) bersifat invasif sehingga terasa tidak nyaman bagi pasien^{2,3}. Sedangkan tantangan untuk pemeriksaan dengan menggunakan sampel sputum adalah relatif sulit didapatkan dan hanya 28% pasien yang dapat menghasilkan sputum².

Saliva telah diuji sebagai alternatif sampel untuk diagnosis (dengan RT-PCR) virus lain antara lain Influenza A, Influenza B dan Respiratory Syncytial Virus dengan kemampuan kesamaan deteksi dengan sample nasopharyng (uji *concordance*) diatas 90%⁴⁻⁶. Beberapa keunggulan dari sampel saliva ini adalah (1) dapat dikerjakan sendiri oleh pasien sehingga mengurangi kontak dan menurunkan resiko penularan ke petugas kesehatan dan (2) bersifat non invasif sehingga lebih nyaman dibanding dengan swab⁷.

Penelitian sebelumnya telah banyak mengkaji perbandingan antara sampel saliva dengan sampel nasopharyngeal swab (NPS) untuk deteksi SARS-CoV2 dan didapatkan hasil rentang sensitivitasnya yang cukup beragam yaitu 20% - 97%⁸⁻¹⁰. Salah satu penyebab variasi ini muncul adalah karena adanya keberagaman metode pengambilan sampel saliva pada tahap pre-analitik dari penelitian sebelumnya sehingga mempengaruhi hasil deteksi⁸⁻¹⁰. Variasi ini dapat terjadi pada tahap pengumpulan sampel saliva, penyimpanan dan analisis hasil⁸. Dengan demikian *scoping review* ini bertujuan untuk mengidentifikasi variasi metode pengumpulan sampel saliva yang terdapat pada penelitian-penelitian sebelumnya sehingga dapat diketahui metode pengambilan sampel yang paling banyak digunakan.

2. Metode

Scoping review yang digunakan dalam kajian ini adalah berdasarkan pendekatan dari Arksey and O'Malley (2007).¹¹ Tahapan *scoping review* yang digunakan dalam penelitian ini yaitu (1) identifikasi pertanyaan penelitian, (2) identifikasi studi yang relevan, (3) seleksi (4) tabulasi data dan (5) kompilasi dan sintesis hasil.

2.1 Pertanyaan Penelitian

Review ini difokuskan pada pertanyaan “Apakah variasi metode pengumpulan sampel saliva pada penelitian yang menggunakan saliva sebagai sampel klinis untuk deteksi SARS-CoV2 dengan metode *Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*?”

2.2 Sumber dan strategi pencarian

Database yang digunakan dalam kajian ini adalah *PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar*. Terminologi yang dipakai dalam pencarian adalah “*Saliva*” OR “*Salivary*” AND “*Diagnosis*” OR “*Detection*” AND “*RT-PCR*” AND “*COVID*” OR “*SARS-CoV-2*” OR “*COVID-19*”.

2.3 Kriteria inklusi dan eksklusi

Studi yang direview memenuhi kriteria kelayakan sebagai berikut: (1) jenis artikel yang dipilih dapat berupa artikel penelitian (*original full-text research article*), preprint atau *letters to editors*, (2) penelitian dipublikasikan antara Januari 2020 sampai Maret 2021, (3) penelitian yang membandingkan antara sampel saliva dan nasopharyng swab (NPS) dan (4) subyek penelitian adalah dewasa. Kriteria dari artikel yang dieksklusikan (1) pengambilan sampel menggunakan pooling, (2) deteksi selain dengan RT PCR, (3) penelitian dengan jumlah sampel kurang dari 5 dan (4) artikel dengan *full text* yang tidak dituils dalam bahasa Inggris.

2.4 Citation Management dan seleksi data

Semua sitasi diseleksi dan diidentifikasi ada tidaknya duplikasi. Sitasi kemudian diimport ke *Mendeley* untuk dilakuakn *screening* dari judul dan abstrak untuk dikaji apakah artikel memenuhi kriteria yang telah ditetapkan peneliti. Setelah dilakuakn *screening* selanjutnya direview *full text article*. Sebuah form dikembangkan oleh peneliti untuk ekstrak informasi yang relevan dari artikel tersebut. Adapun aspek yang dikaji dalam *fulltext artikel* terpilih meliputi: (1) jenis saliva yang diambil; (2) jenis wadah yang digunakan, (3) waktu pengambilan saliva; (4) prasyarat sebelum pengambilan sampel saliva, (5) volume sampel saliva dan (6) penggunaan media transport

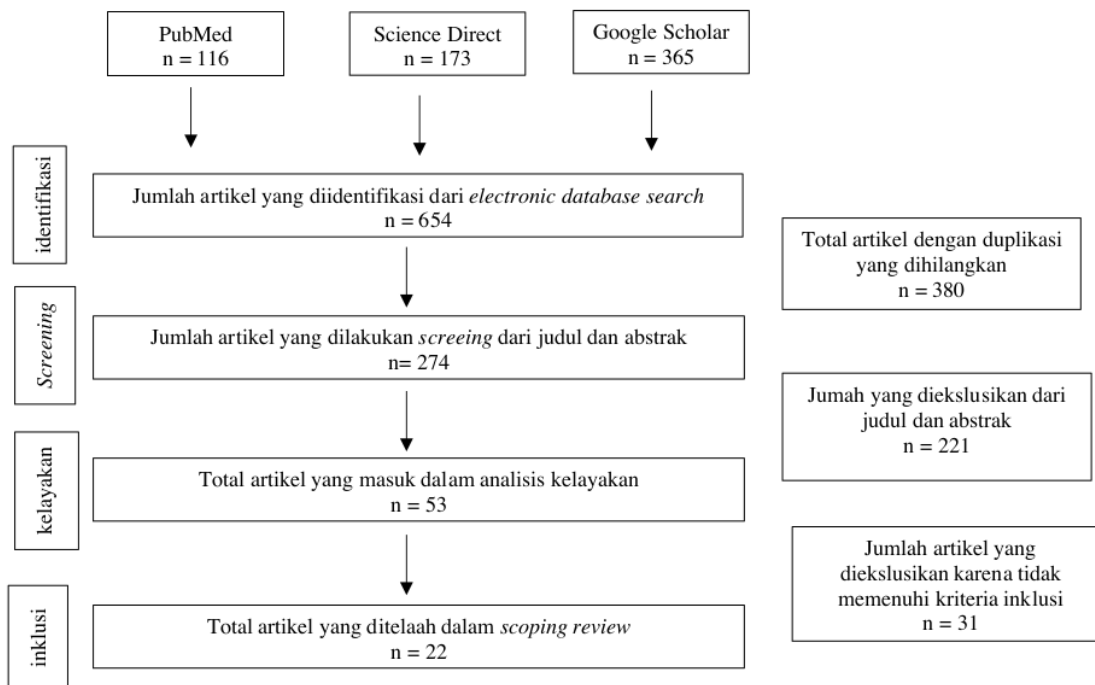
2.5 Kompilasi dan sintesis data

Data dikompilasi dengan menggunakan *Excel Spreadsheet 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA)* untuk validasi dan coding dari aspek yang ditelaah sebagaimana tertuang pada bagian 2.4. Hasil analisis disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase.

3. Hasil

3.1 Hasil Penelusuran Artikel

Semula terdapat 654 artikel yang teridentifikasi dari ketiga database databases (PubMed, Science Direct dan Google Scholar). Kemudian teridentifikasi terdapat duplikasi sebanyak 380 artikel. Judul dan abstrak di lakukan *screening* dan didapatkan 274 artikel. Dari jumlah tersebut sebanyak 221 artikel dieksklusikan karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Sehingga jumlah artkel yang dikaji dalam *scoping review* ini adalah 22 artikel (**Gambar 1**).



Gambar 1. Diagram alir proses seleksi artikel yang digunakan dalam scoping review Saliva sebagai sample klinis untuk deteksi SARS-CoV2.

3.2 Karakteristik dari Artikel

Karakteristik umum dari artikel yang dikaji dalam scoping review ini dapat dilihat pada **Tabel 1**. Dari 22 artikel yang telaah, mayoritas berasal dari Asia (56,5%). Jenis artikel bervariasi yaitu original artikel sebanyak 50% dan letter to editor/short communication sebanyak 22,72%. Rentang subyek dalam artikel yaitu antara 10 – 1924 pasien. *Positivity rate* sampel saliva adalah mayoritas > 70% (**Tabel 2**).

Tabel 1. Karakteristik umum artikel yang dikaji scoping review

Referensi	Jumlah sampel saliva yang terkumpul	Tipe sampel saliva	Jenis wadah	Waktu pengambilan sampel	Kondisi sebelum pengambilan sampel	Volume sampel	Media transport	Positivity rate
Azzi et al., 2020 ¹²	25	drooling	-	-	-	-	Phosphate-buffered saline (PBS)	100%
Williams et al., 2020 ²¹	39	meludah	Wadah steril	-	-	1-2 ml	Liquid Aimes	84,61%
Pasomsut et al., 2020 ¹³	19	Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion	-	-	-	-	Lain lain	84,21%
Jamal et al., 2021 ²²	91	drooling	Wadah steril	-	-	5 ml	Phosphate-buffered saline (PBS)	57%
To et al., 2020 ²³	12	Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion	Wadah steril	-	-	-	Viral Transport Media (VTM)	91,67%
To et al., 2020 ²⁴	23	Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion	Wadah steril	Pagi hari	Informasi tersedia	-	Viral Transport Media (VTM)	86,96%
Wyllie et al., 2020 ²⁵	44	meludah	Wadah steril	Pagi hari	Informasi tersedia	1-2 ml	Tidak menggunakan media transport	84,09%
McCormick-Baw et al., ²⁶	49	-	Wadah steril	-	Informasi tersedia	1-2 ml	Tidak menggunakan media transport	95,92%
Iwasaki et al., 2020 ²⁷	10	meludah	Kit komersil untuk pengambilan sampel saliva	-	-	1-2 ml	Phosphate-buffered saline (PBS)	90%
Chen et al., 2020 ²⁸	58	Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion	Wadah steril	Pagi hari	-	1-2 ml	Viral Transport Media (VTM)	84,5%
Skolimowska et al., 2020 ²⁹	18	meludah	Wadah steril	-	-	-	Lain lain	83,33%
Lai et al., 2020 ³⁰	150	Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion	Wadah steril	Pagi hari	Informasi tersedia	-	-	68,67%
Kim et al., 2020 ³¹	53	meludah	Wadah steril	-	-	1-2 ml	Viral Transport Media (VTM)	64,15%
Landry et al., 2020 ³²	35	drooling	Wadah steril	-	Informasi tersedia	-	-	85,71%
Becker et al., 2020 ³³	88	meludah	Kit komersil untuk pengambilan sampel saliva	-	-	-	Lain lain	69,31%

Terdapat beberapa variasi yang didapat dalam metode/prosedur pengumpulan sampel saliva antar studi (**Tabel 3**). Dari 22 studi yang dianalisis dalam *scoping review* ini, jumlah artikel yang memuat informasi mengenai jenis saliva yang ditampung, jenis kontainer dan volume saliva yang dikoleksi adalah masing masing 19 (86,36%), 17 (77,27%) dan 10 (45,45%). Sehingga dapat diidentifikasi bahwa tidak semua penelitian mencantumkan dengan lengkap dalam metode penelitian terkait informasi mengenai tahap pre analitik pengambilan sample saliva.

Tabel 2. Karakteristik dari jenis penelitian yang ditelaah dalam *scoping review* ini

Karakteristik	Aspek	Jumlah (%)	Referensi
Lokasi penelitian	Amerika utara	5 (21,7)	22, 25, 26, 32, 33
	Eropa	3 (13,04)	12, 29, 36
	Australia dan New Zealand	1 (0,04)	21
	Asia	13 (56,5)	13, 19, 23, 24, 27, 28, 30, 31, 34, 35, 37-39
Jenis artikel	<i>Original full text article</i>	11 (50)	12, 13, 19, 21, 24, 28, 30, 31, 34, 38, 39
	<i>Short communication</i>	2 (9)	32, 37
	<i>MedRxiv preprint</i>	2 (9)	33, 36
	<i>Brief report</i>	2 (9)	22, 23
	<i>Letter to editor</i>	5 (22,72)	25-27, 29, 35
Desain penelitian	<i>Cross sectional</i>	8 (36,36)	13, 21, 28, 29, 32, 34, 37, 38
	<i>Case series</i>	14 (63,64)	12, 19, 22-27, 30, 31, 33, 35, 36, 39
<i>Positivity rate</i>	90 - 100	6 (27,27)	12, 23, 26, 27, 34, 37
	80-89	10 (45,45)	13, 21, 24, 25, 28, 29, 32, 35, 36, 38
	70-79	1 (4,54)	19
	60-69	3 (6,67)	30, 31, 33
	50 - 59	1 (4,54)	22
	< 50	1(4,54)	39

Mayoritas tipe sampel saliva yang dikumpulkan adalah jenis saliva yang diperoleh dengan meludah biasa atau dengan *posterior oroharyngeal saliva/deep throat secretion*. *Positivity rate* sampel saliva yang dikumpulkan dengan metode meludah adalah sebesar 64,15% sampai 90% dengan rerata 85,71% ($\pm 7,78$), sedangkan dengan sekresi *posterior oroharyngeal saliva/deep throat* mempunyai rentang *positivity rate* sebesar 68,67% to 92,63% dengan rerata sekitar 83,16 ($\pm 8,54$). Kedua metode jika berdasarkan atas rerata *positivity rate* mempunya hasil yang relatif sama.

Sebanyak 17 dari 22 artikel menyebutkan jenis kontainer yang digunakan dalam pengambilan sampel salivanya. Mayoritas menggunakan wadah penampung saliva yang biasa digunakan untuk mengumpulkan sputum atau urin. Dari 22 artikel hanya 3 artikel saja yang menyebutkan menggunakan *commercialised saliva collection kit*. Rerata positivity rate dari saliva yang dikumpulkan dengan wadah sputum/urin adalah 83,08 (\pm 8,96) dengan rentang antara 64,15 dan 95,92. Sedangkan yang menggunakan *commercialised saliva collection kit* mempunyai rerata positivity rate sebesar 81,67% (\pm 10,93) dengan rentang 69,3% hingga 90%.

Tabel 3. Variasi Metode Pengambilan Sampel Saliva

Domain	Type	Count (%)	Referensi
Jenis Saliva	Meludah	8 (36,37)	21, 22, 25, 27, 29, 31, 33, 36
	Drooling	2 (13,63)	12, 32
	Posterior oropharyngeal Saliva/Deep throat secretion	8 (36,37)	13, 19, 23, 24, 28, 30, 37, 38
	Tidak ada informasi	4 (18,18)	26, 34, 35, 39
Jenis wadah mengumpulkan saliva	Steril container	15 (68,18)	21-25 19, 26-32, 37, 38
	Commercial saliva kit container	3 (13,63)	27, 33, 36
	Tidak ada informasi	4 (18,18)	13, 33, 34, 35
Waktu pengambilan sampel saliva	Pagi	5 (22,7)	19, 24, 25, 28, 30
	Sore	0	
	Tidak ada informasi	17 (77,27)	12, 13, 21-23, 26, 27, 29, 31-39
Prasyarat sebelum pengumpulan sampel saliva	Informasi tersedia	6 (27,27)	19, 24-26, 30, 32
	Tidak ada informasi	16 (72,72)	12, 13, 21-23, 27-29, 31, 33-39
Volume sampel saliva	1-2ml	9 (40,90)	19, 21, 25-28, 31, 36, 38
	5 ml	1 (0,05)	22
	Tidak ada informasi	12 (54,54)	12, 13, 23, 24, 29, 30, 32-35, 37, 39
Penggunaan media transport/ bahan pengawet	Phosphate-buffered saline (PBS)	4 (18,18)	12, 22, 27, 34
	Viral Transport Media (VTM)	6 (27,27)	19, 23, 24, 28, 31, 37, 38
	Liquid Aimes	1 (4,5)	21
	Normal Saline	1 (4,5)	31
	Lain lain	3 (13,63)	13, 29, 33
	Tidak menggunakan	2 (9,09)	25, 26
Tidak ada informasi	5 (22,72)	30, 32, 35, 36, 39	

Selain itu terdapat juga variasi dalam volume dan jenis transport media yang digunakan. Dari 22 artikel, terdapat 9 artikel yang menyebutkan volume sampel saliva yang ditampung. Volume saliva yang dikoleksi sebanyak 1-2 ml mempunyai positivity rate 82,8% (dengan rentang 64,15% hingga 95,92% dan SD \pm 9,37). Mayoritas penelitian menggunakan media transport PBS dan VTM,

disamping itu terdapat juga sebagian penelitian yang menggunakan Normal Saline dan adapula penelitian yang tidak menggunakan media transport dan pengawet apapun.

4. Diskusi

Saliva merupakan salah satu alternatif sampel klinis yang saat ini banyak diteliti untuk deteksi SARS-CoV2. Salah satu aspek yang mendasari saliva sebagai salah satu sample klinis yang mempunyai potensi menjadi alternatif sample klinis *non-invasive* adalah adanya ACE2 reseptor pada cavum oris dan kelenjar saliva yang berperan penting dalam proses perleketaan virus untuk bisa masuk ke sel host.¹²⁻¹⁴ Dari berbagai penelitian diketahui bahwa saliva mempunyai kesesuaian *positivity rate* atau *concordance* yang cukup baik dengan sampel nasopharyng.^{8-10,15} Namun pada penelitian sebelumnya diketahui terdapat variasi dalam metode pengambilan sampel saliva antara satu penelitian dengan penelitian lainnya.^{10, 16, 17} Dengan demikian *scoping review* ini bertujuan untuk mengidentifikasi variasi metode pengumpulan sampel saliva yang dilakukan pada penelitian-penelitian sebelumnya.

Dari *scoping review* ini diketahui bahwa terdapat berbagai variasi jenis metode sampel saliva yang digunakan dalam penelitian sebelumnya untuk deteksi SARS-CoV2, dan masih belum terdapat bukti yang cukup kuat untuk menentukan jenis yang paling baik. Variasi jenis sample saliva yang dikumpulkan pada penelitian sebelumnya adalah dengan metode meludah, *passive drooling* dan *posterior oropharyngeal saliva/ deep throat secretion*. Secara umum, terdapat tiga jenis saliva pada manusia (*whole saliva*, kelenjar parotis dan kelenjar minor), dan metode pengambilan sampel saliva akan berbeda bergantung dari jenis saliva yang diharapkan.¹⁸ Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa jika pengumpulan sampel saliva bertujuan untuk mendeteksi patogen dari saluran pernafasan maka yang disarankan adalah dengan metode ekspektorant atau *posterior oropharyngeal saliva/ deep throat secretion*.¹⁸ Hanya saja kelemahan dari metode ini adalah: (1) perlu hati hati agar jangan sampai sampel tercampur dengan dahak pasien dan juga (2) metode ini lebih susah jika dibanding dengan metode *passive drooling* dan meludah biasa.^{9,17} Pada penelitian lain direkomendasikan untuk dilakukan dengan *passive drooling*.^{8, 10} Sehingga masih perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel yang memadai untuk mengkaji ada tidaknya perbedaan antara pengambilan sampel saliva dengan metode metode meludah, *passive drooling* dan *posterior oropharyngeal saliva/ deep throat secretion*.

Pada penelitian sebelumnya terdapat dua jenis wadah pengumpul sampel saliva yang digunakan yaitu wadah kontainer steril dan *commercial saliva kit container*. Mayoritas wadah pengumpulan saliva yang digunakan pada penelitian-penelitian sebelumnya adalah wadah kontainer steril yang biasa digunakan untuk pengambilan sampel urin dan sputum. Hal ini merupakan salah satu hal yang menguntungkan, karena wadah steril untuk pengambilan dahak dan urin tersedia dengan luas dan dapat diaplikasikan pada tempat dengan fasilitas terbatas¹⁵. Disamping itu biaya pemeriksaan juga dapat ditekan mengingat wadah steril dahak dan urin biayanya lebih murah dibandingkan dengan *commercial saliva kit container*.

Dalam penelitian ini diketahui bahwa hanya sebagian kecil penelitian yang mencantumkan dengan detail waktu pengambilan dan persiapan pasien sebelum mengumpulkan sampel. Pada 5 penelitian yang mencantumkan informasi terkait waktu pengambilan sampel, kelima menggunakan saliva pada pagi hari. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa waktu pengambilan sampel saliva yang direkomendasikan adalah pada pagi hari.^{8, 19} Hal ini disebabkan karena *viral-load* tertinggi pada *posterior oropharyngeal saliva* didapat pada pagi hari dan akan menurun secara gradual pada malam hari.¹⁹

Lebih lanjut lagi persiapan pasien/kondisi pasien sebelum dilakukan pengambilan sampel juga dapat mempengaruhi hasil. Hanya saja karena masih terbatasnya informasi ini, maka belum dapat disimpulkan kondisi atau persiapan pasien yang memberikan hasil terbaik. Beberapa rekomendasi yang disarankan adalah pasien tidak makan, tidak minum dan tidak sikat gigi ataupun menggunakan larutan kumur minimal 60 menit sebelum pengambilan sampel.⁸ Diketahui bahwa penggunaan *mouth rinse* atau obat kumur dapat menurunkan potensi deteksi SARS-CoV2.²⁰ Namun karena masih terbatasnya penelitian yang dilakukan terkait pengaruh larutan kumur sebelum pengumpulan saliva sebagai sampel klinis SARS-COV2, maka direkomendasikan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini.²⁰

Volume sampel yang digunakan dalam penelitian sebelumnya adalah minimal 2 ml dan direkomendasikan menggunakan *Viral Transport Media*. Meskipun sebagian penelitian mengumpulkan sampel saliva sampai dengan 5 ml, namun volume 2 ml sudah dianggap layak

untuk dapat mendeteksi SARS-CoV2 dalam saliva, hal ini menjadi hal yang baik karena akan memudahkan pasien dalam pengumpulan sampel saliva.

Limitasi Penelitian

- Dalam *scoping review* belum mengkaji dampak kondisi klinis pasien dengan hasil analisis sampel saliva untuk deteksi SARS-COV2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengevaluasi ada tidaknya perbedaan hasil pemeriksaan saliva pada pasien yang *asymtomatik* dan *symptomatik*.
- Tidak semua penelitian menuliskan dengan lengkap masing masing metode pengambilan sampel saliva yang digunakan, sehingga membatasi dalam pengambilan kesimpulan terkait metode pengumpulan sampel saliva yang paling baik.

5. Kesimpulan

Sampel saliva semakin banyak diteliti sebagai alternatif sampel klinis untuk deteksi SARS-COV2. Meski demikian dalam *scoping review* ini diketahui bahwa tidak semua penelitian secara konsisten menuliskan dengan lengkap aspek pre-analitik terkait metode pengumpulan saliva. Informasi yang lengkap terkait metode pengumpulan sampel diperlukan untuk identifikasi kemungkinan ada tidaknya *confounding factors* yang dapat mempengaruhi akurasi dari penggunaan sampel saliva sebagai sampel klinis untuk deteksi SARS COV-2. Lebih lanjut lagi informasi yang detail akan mendukung agar metode penelitian dapat diaplikasikan untuk penelitian selanjutnya (*reproducibility*) dan agar diketahui metode pengumpulan saliva yang dapat memberikan *outcome* yang optimal

Variasi Metode Pengambilan Sampel Saliva dalam Deteksi SARS-COV2 dengan Real Time Polymerase Chain Reaction: Scoping Review

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10
