



## TINJAUAN PUSTAKA—LITERATURE REVIEW

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

Dewi Suryani<sup>1\*</sup>, Devi Rahmadhona<sup>2</sup>, Prima Belia Fathana<sup>3</sup>, Indah Sapta Wardani<sup>4</sup>, Ika Nurfiria Tauhida<sup>5</sup>, Mohammad Rizki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram - Rumah Sakit Universitas Mataram

<sup>2</sup>Staf Pengajar Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram - Rumah Sakit Universitas Mataram

<sup>3</sup>Staf Pengajar Bagian Paru, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram - Rumah Sakit Universitas Mataram

<sup>4</sup>Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Mataram - Rumah Sakit Universitas Mataram

<sup>5</sup>Staf Rumah Sakit Universitas Mataram

**\*Korespondensi:**

dewi.suryani@unram.ac.id

### Abstrak

**Latar belakang:** Sampel saliva sedang banyak diteliti sebagai alternatif sample klinis untuk deteksi SARS-CoV2 karena bersifat non invasif dan dapat dikerjakan sendiri oleh pasien. Meski demikian, dari penelitian sebelumnya diketahui terdapat keberagaman dalam metode pengumpulan sampel, penyimpanan dan metode laboratory assay antara satu penelitian dengan penelitian yang lain. Mengingat metode pengambilan sampel saliva dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan, maka tujuan dari kajian ini adalah untuk identifikasi variasi metode pengambilan sampel saliva dari penelitian sebelumnya dengan metode *scoping review*.

**Metode:** Kajian literatur ini menggunakan pendekatan *scoping review* dengan menggunakan 3 database yaitu *PubMed*, *Science Direct* dan *Google Scholar*. Semua artikel terkait yang dipublikasi antara Januari 2020 sampai Maret 2021.

**Hasil:** Sebanyak 22 artikel yang masuk dalam kriteria inklusi. Semua artikel yang dipilih membandingkan antara sampel saliva dengan sampel nasopharyng. Terdapat variasi metode pengambilan sampel saliva. Variasi tersebut antara lain adalah jenis saliva yang diambil, jenis wadah/konatiner, waktu pengambilan sampel, syarat sebelum pengambilan data, volume sampel saliva dan penggunaan media transport. Disamping itu diketahui bahwa tidak semua penelitian mencantumkan dengan lengkap kondisi pre analitik dalam metode pengambilan sampel saliva.

**Kesimpulan:** Informasi yang lengkap terkait metode pengumpulan sampel saliva untuk deteksi SARS-COV2 diperlukan agar penelitian dapat diaplikasikan untuk penelitian selanjutnya (reproducibility) dan agar diketahui metode pengumpulan saliva yang dapat memberikan outcome yang optimal.

**Kata Kunci:** Sampel, Saliva, Deteksi SARS-COV2, RT-PCR, *Scoping Review*

## PENDAHULUAN

Hingga saat ini gold standard untuk diagnosis untuk COVID-19 adalah dengan Real Time reverse transcription Polymerase Chain Reaction (rRT-PCR).<sup>1,2</sup> Terdapat beberapa jenis sample yang direkomendasikan dalam diagnosis SARS-CoV2, antara lain nasopharyngeal dan oropharyngeal swab dan sputum.<sup>1</sup> Namun keduanya mempunyai kendalanya 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.<sup>2,3</sup> Sedangkan tantangan untuk pemeriksaan dengan menggunakan sampel sputum adalah relatif sulit didapatkan dan hanya 28% pasien yang dapat menghasilkan sputum.<sup>2</sup>

Saliva sudah pernah 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 sampel nasofaring (uji *concordance*) diatas 90%.<sup>4-6</sup> 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 dan lebih nyaman dibanding dengan swab.<sup>7</sup>

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 dari rentang 20% hingga 97%.<sup>8-10</sup> Salah satu penyebab variasi ini muncul adalah karena adanya keberagaman metode pengambilan sampel saliva dan tahap pre-analitik pada penelitian sebelumnya yang dapat mempengaruhi hasil deteksi.<sup>8-10</sup> Variasi ini dapat terjadi pada tahap pengumpulan sampel saliva, penyimpanan dan analisis hasil.<sup>8</sup> 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.

## METODE

Scoping review yang digunakan dalam kajian ini adalah berdasarkan pendekatan dari Arksey and O'Malley (2007).<sup>11</sup> Terdapat beberapa tahapan dalam scoping review 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 free text terms “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 dan (3) penelitian dengan jumlah sampel kurang dari 5.

### 2.4 Citation Management dan seleksi data

Semua sitasi diseleksi dan diidentifikasi ada tidaknya duplikasi. Sitasi kemudian diimport ke Mendeley untuk dilakukan *screening* dari judul dan abstrak untuk dikaji apakah artikel memenuhi kriteria yang telah ditetapkan peneliti. Setelah dilakukan *screening* selanjutnya di *review full text article*. Sebuah form dikembangkan oleh peneliti untuk ekstraksi informasi yang relevan dari artikel tersebut. Adapun aspek yang dikaji dalam *full text article* 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.

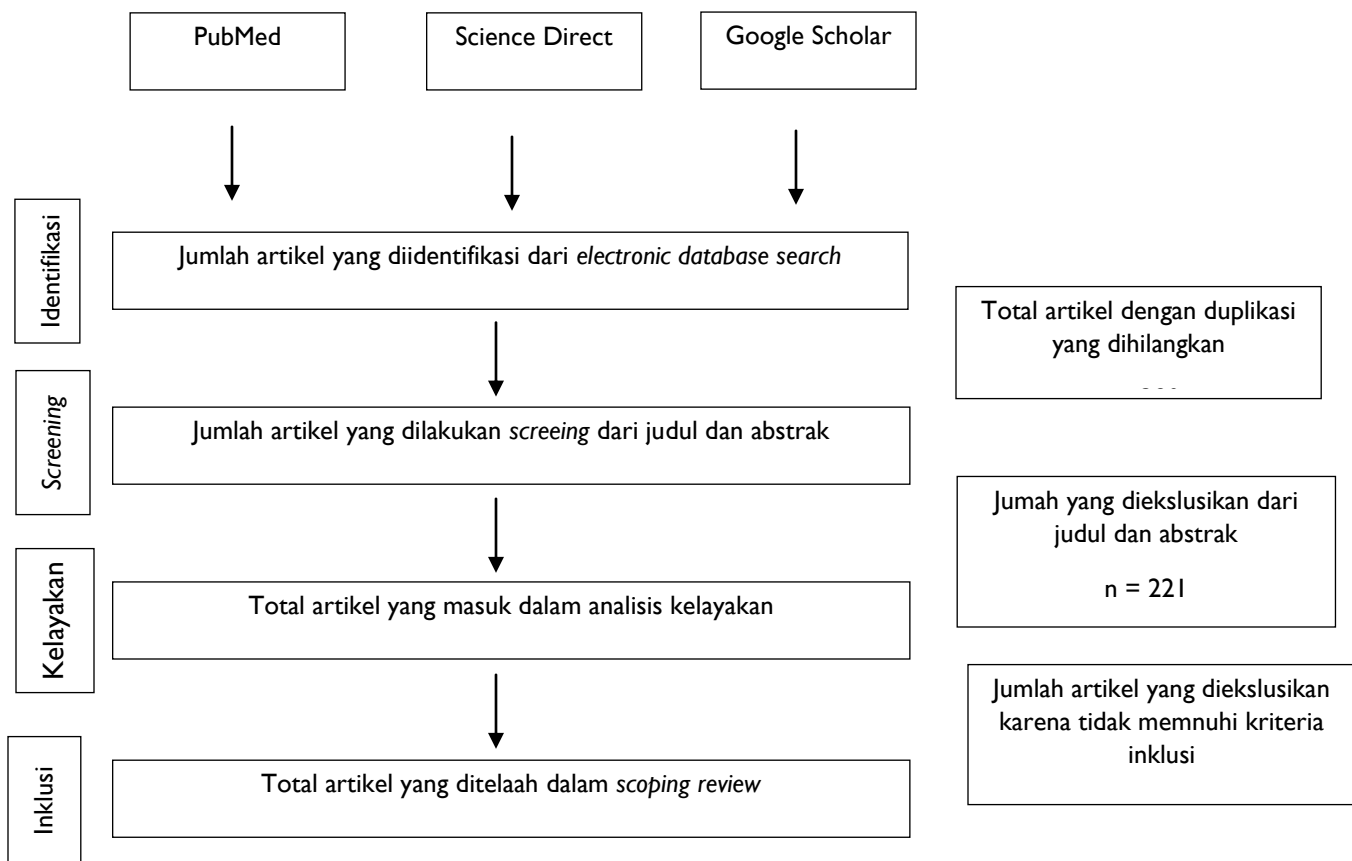
### 2.5 Kompilasi dan sintesis data

Data dikompilasi dengan menggunakan *Excel Spreadsheet 2010* (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Artikel yang diseleksi digabung dalam **Tabel 2**.

## HASIL

### 3.1 Hasil Penelusuran Artikel

Semula terdapat 654 artikel yang teridentifikasi dari ketiga database databases (PubMed, Science Direct dan Google Scholar). Kemudian terdapat duplikasi sebanyak 380 artikel. Judul dan abstrak di lakukan *screening* dan didapatkan 274 artikel yang selanjutnya 221 artikel dieksklusikan karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Sehingga jumlah artikel 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)**.

**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 <sup>12</sup>	25	<i>drooling</i>	-	-	-	-	Phosphate-buffered saline (PBS)	100%
Williams et al., 2020 <sup>21,21</sup>	39	meludah	Wadah steril	-	-	1-2 ml	Liquid Aimes	84,61%
Pasomsub et al., 2020 <sup>13</sup>	19	<i>Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion</i>	-	-	-	-	Lain lain	84,21%
Jamal et al., 2021 <sup>22</sup>	91	<i>drooling</i>	Wadah steril	-	-	5 ml	Phosphate-buffered saline (PBS)	57%
To et al., 2020 <sup>23</sup>	12	<i>Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion</i>	Wadah steril	-	-	-	Viral Transport Media (VTM)	91,67%
To et al., 2020 <sup>24</sup>	23	<i>Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion</i>	Wadah steril	Pagi hari	Informasi tersedia	-	Viral Transport Media (VTM)	86,96%
Wyllie et al., 2020 <sup>25</sup>	44	meludah	Wadah steril	Pagi hari	Informasi tersedia	1-2 ml	Tidak menggunakan	84,09%



							media transport	
McCormick-Baw et al., <sup>26</sup>	49	-	Wadah steril	-	Informasi tersedia	1-2 ml	Tidak menggunakan media transport	95,92%
Iwasaki et al., 2020 <sup>27</sup>	10	meludah	Kit komersil khusus untuk pengambilan sampel saliva	-	-	1-2 ml	Phosphate-buffered saline (PBS)	90%
Chen et al., 2020 <sup>28</sup>	58	<i>Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion</i>	Wadah steril	Pagi hari	-	1-2 ml	Viral Transport Media (VTM)	84,5%
Skolimowska et al., 2020 <sup>29</sup>	18	meludah	Wadah steril	-	-	-	Lain lain	83,33%
Lai et al., 2020 <sup>30</sup>	150	<i>Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion</i>	Wadah steril	Pagi hari	Informasi tersedia	-	-	68,67%
Kim et al., 2020 <sup>31</sup>	53	meludah	Wadah steril	-	-	1-2 ml	Viral Transport Media (VTM)	64,15%
Landry et al., 2020 <sup>32</sup>	35	drooling	Wadah steril	-	Informasi tersedia	-	-	85,71%
Becker et al., 2020 <sup>33</sup>	88	meludah	Kit komersil khusus untuk pengambilan sampel	-	-	-	Lain lain	69,31%



saliva								
Hung et al., 2020 <sup>19</sup>	18	Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion	Wadah steril	Pagi hari	Informasi tersedia	1-2 ml	Viral Transport Media (VTM)	72,22%
Yokota et al., 2021 <sup>34</sup>	1924*	-	-	-	-	-	Phosphate-buffered saline (PBS)	92%
Zhu et al., 2020 <sup>35</sup>	442	-	-	-	-	-	-	86%
Byrne et al., 2020 <sup>36</sup>	14	meludah	Kit komersil khusus untuk pengambilan sampel saliva	-	-	1-2 ml	-	85,71%
Leung et al., 2021 <sup>37</sup>	95	Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion	Wadah steril	-	-	-	Viral Transport Media (VTM)	92,63%
Altawalah et al., 2020 <sup>38</sup>	344	Posterior oropharyngeal Saliva/ Deep throat secretion	Wadah steril	-	-	1-2 ml	Viral Transport Media (VTM)	83,43%
Tsujimoto et al., 2021 <sup>39</sup>	40	-	-	-	-	-	-	37,5%

\* namun penelitian ini tidak mencantumkan jumlah sampel saliva yang dianalisis



Dari 22 artikel yang dikaji dalam penelitian ini, 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 bervariasi yaitu antara 10 – 1924 pasien. Positivity

rate sampel saliva adalah mayoritas > 70% (**Tabel 2**).

Terdapat beberapa variasi yang didapat dalam metode/prosedur pengumpulan sampel saliva antar studi (**Tabel 3**).

**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, 37-39
	<i>Short communication</i>	2 (9)	32, 37
	<i>MedRxiv preprint</i>	2 (9)	33, 36
	<i>Brief report</i>	2 (9)	22-24
	<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
Positivity rate	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

**Tabel 3.** Variasi Metode Pengambilan Sampel Saliva

Domain	Type	Count (%)	Referensi
Jenis Saliva	Muladah	8 (36,37)	21, 22, 25, 27, 29, 31, 33, 36
	Drooling	2 (13,63)	12, 32
	<i>Posterior oropharyngeal Saliva/Deep throat secretion</i>	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	<i>Steril container</i>	15 (68,18)	21-25, 19, 26-32, 37, 38
	<i>Commercial saliva kit container</i>	3 (13,63)	27, 33, 36
	Tidak ada informasi	4 (18,18)	12, 13, 34, 35, 39
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

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%).

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% to 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* mempunyai hasil yang relatif sama.

Sebanyak 17 dari 22 artikel menyebutkan jenis kontainer yang digunakan dalam pengambilan sampel salivanya. Mayoritas menggunakan wada penampung saliva yang biasa digunakan untuk mengumpulkan sputum atau urin. Hanya 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%.

Selain itu terdapat juga variasi dalam volume dan jenis transpor 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.

## 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 perlekatan virus untuk bisa masuk ke sel host.<sup>12-14</sup> Dari berbagai penelitian diketahui bahwa saliva mempunyai kesesuaian *positivity rate* atau *concordance* yang cukup baik dengan sampel nasopharyng.<sup>8-10,15</sup> Namun pada penelitian sebelumnya diketahui terdapat variasi





dalam metode pengambilan sampel saliva antara satu penelitian dengan penelitian lainnya.<sup>10,16,17</sup> Dengan demikian *scoping review* ini bertujuan untuk mengidentifikasi variasi metode pengumpulan sampel saliva yang dilakukan pada berbagai penelitian sebelumnya.

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*. Diketahui bahwa 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.<sup>18</sup> Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa jika bertujuan untuk mendeteksi patogen dari saluran pernafasan maka yang disarankan adalah dengan metode ekspektorant atau posterior oropharyngeal saliva/*deep throat secretion*.<sup>18</sup> 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.<sup>9,17</sup> Pada penelitian lain direkomendasikan untuk dilakukan dengan *passive drooling*.<sup>8,10</sup> 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 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 terbatas.<sup>15</sup> 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.<sup>8,19</sup> Hal ini disebabkan karena viral-load tertinggi pada posterior oropharyngeal saliva didapat pada pagi hari dan akan menurun secara gradual pada malam hari.<sup>19</sup>

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.<sup>8</sup> Diketahui bahwa penggunaan mouth rinse atau obat kumur dapat menurunkan potensi deteksi SARS-CoV2. Namun karena masih terbatasnya penelitian yang dilakukan terkait pengaruh larutan kumur sebelum pengmpulan saliva sebagai sampel klinis SARS-COV2 maka direkomendasikan untuk dilakuakn penelitian lebih lanjut mengenai hal ini.<sup>20</sup>

Volume sampel yang digunakan dalam penelitian sebelumnya adalah minimal 2 ml dan 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.

## KESIMPULAN

Sampel saliva semakin banyak diteliti sebagai alternatif sampel klinis untuk deteksi SARS-COV-2. 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.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. 2020 [cited 15 October 2020]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
2. Tang Y-W, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW, McAdam AJ. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020; 58(6):e00512-20. DOI:<https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>.
3. Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon S-Y, Lim CS, Seong H, et al. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. *Journal of Korean Medical Science*. 2020; 35(20):e195. DOI:[10.3346/jkms.2020.35.e195](https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e195).
4. Sueki A, Matsuda K, Yamaguchi A, Uehara M, Sugano M, Uehara T, et al. Evaluation of saliva as diagnostic materials for influenza virus infection by PCR-based assays. *Clinica Chimica Acta*. 2016; 453:71-74. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.12.006>.
5. Yoon J, Yun SG, Nam J, Choi S-H, Lim CS. The use of saliva specimens for detection of influenza A and B viruses by rapid influenza diagnostic tests. *Journal of Virological Methods*. 2017; 243:15-19. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.01.013>
6. To KKW, Yip CCY, Lai CYW, Wong CKH, Ho DTY, Pang PKP, et al. Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019; 25(3):372-378. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.06.009>.
7. Sri Santosh T, Parmar R, Anand H, Srikanth K, Saritha M. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. *Cureus*. 2020; 12(4):e7708-e7708. DOI:[10.7759/cureus.7708](https://doi.org/10.7759/cureus.7708).
8. Canete MG, Valenzuela IM, Garcés PC, Masso IC, Gonzalez MJ, Providel SG. Saliva Sample for the Massive Screening of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021; 13(5):540-548. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.01.028>.
9. Fakheran O, Dehghannejad M, Khademi A. Saliva as a diagnostic specimen for detection of SARS-CoV-2 in suspected patients: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020; 9(100) DOI:<https://doi.org/10.1186/s40249-020-00728-w>.
10. Kapoor P, Chowdhry A, Kharbanda OP, Popli DB, Gautam K, Saini V. Exploring salivary diagnostics in COVID-19: a scoping review and research suggestions. *BDJ Open*. 2021; 7(8) DOI:<https://doi.org/10.1038/s41405-021-00064-7>.
11. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*. 2005; 8(1):19-32. DOI:[10.1080/1364557032000119616](https://doi.org/10.1080/1364557032000119616).
12. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *Journal of Infection*. 2020; 81(1):e45-e50. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>.
13. Pasomsab E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Sukuwan W, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27(2):285.e1-285.e4. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.001>.
14. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369:m1443. DOI:[10.1136/bmj.m1443](https://doi.org/10.1136/bmj.m1443).
15. Medeiros da Silva RC, Nogueira Marinho LC, de Araújo Silva DN, Costa de Lima K, Pirih FQ, Luz de Aquino Martins AR. Saliva as a possible tool for the SARS-CoV-2 detection: A review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020; 38:101920. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101920>.
16. Khiabani K, Amirzade-Irani MH. Are saliva and deep throat sputum as reliable as common respiratory specimens for SARS-CoV-2 detection? A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control*. 2021; 49(9):1165-1176.



- DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.03.008>.
17. Fernandes LL, Pacheco VB, Borges L, Athwal HK, de Paula Eduardo F, Bezinelli L, et al. Saliva in the Diagnosis of COVID-19: A Review and New Research Directions. *Journal of Dental Research*. 2020 [cited 2021/10/14]; 99(13):1435-1443. DOI:10.1177/0022034520960070.
  18. Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb S, Zafar MS, Slowey PD, Almas K. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17(6) DOI:10.3390/ijms17060846.
  19. Hung DL-L, Li X, Chiu KH-Y, Yip CC-Y, To KK-W, Chan JF-W, et al. Early-Morning vs Spot Posterior Oropharyngeal Saliva for Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection: Implication of Timing of Specimen Collection for Community-Wide Screening. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020 [cited 10/15/2021]; 7(6) DOI:10.1093/ofid/ofaa210.
  20. Ather A, Parolia A, Ruparel NB. Efficacy of Mouth Rinses Against SARS-CoV-2: A Scoping Review. *Frontiers in Dental Medicine*. 2021; 2(648547) DOI:doi: 10.3389/fdmed.2021.648547.
  21. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson Deborah A, McAdam Alexander J. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020 [cited 2021/10/14]; 58(8):e00776-20. DOI:10.1128/JCM.00776-20.
  22. Jamal AJ, Mozafarihashjin M, Coomes E, Powis J, Li AX, Paterson A, et al. Sensitivity of Nasopharyngeal Swabs and Saliva for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 [cited 10/15/2021]; 72(6):1064-1066. DOI:10.1093/cid/ciaa848.
  23. To KK-W, Tsang OT-Y, Yip CC-Y, Chan K-H, Wu T-C, Chan JM-C, et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 [cited 10/15/2021]; 71(15):841-843. DOI:10.1093/cid/ciaa149.
  24. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(5):565-574. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
  25. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020 [cited 2021/10/14]; 383(13):1283-1286. DOI:10.1056/NEJMc2016359.
  26. McCormick-Baw C, Morgan K, Gaffney D, Cazares Y, Jaworski K, Byrd A, et al. Saliva as an Alternate Specimen Source for Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients Using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020 [cited 2021/10/14]; 58(8):e01109-20. DOI:10.1128/JCM.01109-20.
  27. Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Fukumoto T, et al. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *Journal of Infection*. 2020 [cited 2021/10/14]; 81(2):e145-e147. DOI:10.1016/j.jinf.2020.05.071.
  28. Chen JH-K, Yip CC-Y, Poon RW-S, Chan K-H, Cheng VC-C, Hung IF-N, et al. Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9(1):1356-1359. DOI:10.1080/22221751.2020.1775133.
  29. Skolimowska K, Rayment M, Jones R, Madona P, Moore LSP, Randell P. Non-invasive saliva specimens for the diagnosis of COVID-19: caution in mild outpatient cohorts with low prevalence. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020 [cited 2021/10/14]; 26(12):1711-1713. DOI:10.1016/j.cmi.2020.07.015.
  30. Lai CKC, Chen Z, Lui G, Ling L, Li T, Wong MCS, et al. Prospective Study Comparing Deep Throat Saliva With Other Respiratory Tract Specimens in the Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020 [cited 10/15/2021]; 222(10):1612-1619. DOI:10.1093/infdis/jiaa487
  31. Kim SE, Lee JY, Lee A, Kim S, Park K-H, Jung S-I, et al. Viral Load Kinetics of SARS-CoV-2 Infection in Saliva in Korean Patients: a Prospective Multi-center Comparative Study. *jkms*. 2020; 35(31):e287-0. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e287.
  32. Landry ML, Criscuolo J, Peaper DR. Challenges in use of saliva for detection of SARS CoV-2 RNA in symptomatic outpatients. *Journal of Clinical Virology*. 2020; 130:104567. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104567>.
  33. Becker D, Sandoval E, Amin A, De Hoff P, Diets A, Leonetti N, et al. Saliva is less sensitive than nasopharyngeal swabs for COVID-19 detection in the community setting. medRxiv. 2020:2020.05.11.20092338. DOI:10.1101/2020.05.11.20092338.
  34. Yokota I, Shane PY, Okada K, Unoki Y, Yang Y, Inao T, et al. Mass Screening of Asymptomatic Persons for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Using Saliva. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 [cited 10/15/2021]; 73(3):e559-e565. DOI:10.1093/cid/ciaa1388.
  35. Zhu J, Guo J, Xu Y, Chen X. Viral dynamics of SARS-CoV-2 in saliva from infected patients. *Journal of Infection*. 2020 [cited 2021/10/14]; 81(3):e48-e50. DOI:10.1016/j.jinf.2020.06.059.
  36. Byrne RL, Kay GA, Kontogianni K, Brown L, Collins AM, Cuevas LE, et al. Saliva offers a sensitive, specific and non-invasive alternative to upper respiratory swabs for SARS-CoV-2 diagnosis. medRxiv. 2020:2020.07.09.20149534. DOI:10.1101/2020.07.09.20149534.
  37. Leung EC-m, Chow VC-y, Lee MK-p, Lai RW-m. Deep throat saliva as an alternative diagnostic specimen type for the detection of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*. 2021 [cited 2021/10/14]; 93(1):533-536. DOI:<https://doi.org/10.1002/jmv.26258>.
  38. Altawalah H, AlHuraish F, Alkandari WA, Ezzikouri S. Saliva specimens for detection of severe acute



- respiratory syndrome coronavirus 2 in Kuwait: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Virology*. 2020; 132:104652.  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104652>.
39. Tsujimoto Y, Terada J, Kimura M, Moriya A, Motohashi A, Izumi S, et al. Diagnostic accuracy of nasopharyngeal swab, nasal swab and saliva swab samples for the detection of SARS-CoV-2 using RT-PCR. *Infectious Diseases*. 2021; 53(8):581-589.  
DOI:10.1080/23744235.2021