

Laporan Kasus Berbasis Bukti: Akurasi Diagnostik RT-PCR Spesimen Saliva terhadap Spesimen Swab Nasofaring pada Suspek COVID-19

**Jason Theola, Ananda Maulana Fanshur,
Muhammad Rayyan Faher Shahab, Nico Gamalliel**

Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Salemba, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Pendahuluan: RT-PCR dari spesimen swab nasofaring telah menjadi baku emas dalam mendiagnosis COVID-19. Akan tetapi, metode ini sulit dilakukan karena prosedur yang tidak nyaman bagi pasien. Terdapat metode diagnosis lain dengan menggunakan saliva sebagai spesimen RT-PCR.

Tujuan: Mengetahui akurasi diagnostik RT-PCR spesimen saliva dalam mendiagnosis COVID-19 dengan acuan RT-PCR spesimen swab nasofaring sebagai baku emas.

Metode: Pencarian literatur dilakukan dengan melakukan penelusuran literatur melalui tiga basis data, yaitu MEDLINE, EBSCO, dan Scopus. Artikel yang dipilih adalah artikel yang berisi studi diagnostik atau potong lintang yang memuat data terkait sensitivitas, spesifisitas, dan prevalensi, yang sesuai dengan PICO dan kriteria eligibilitas. Telaah kritis dilakukan setelah didapatkan artikel yang akan digunakan untuk analisis kualitatif.

Hasil: Sebanyak enam artikel ditelaah kritis dan keenam artikel tersebut menunjukkan bahwa sampel saliva yang digunakan untuk RT-PCR dalam mendiagnosis COVID-19 mempunyai akurasi diagnostik yang baik.

Kesimpulan: RT-PCR spesimen saliva untuk mendiagnosis COVID-19 dapat menggantikan RT-PCR spesimen swab nasofaring karena mempunyai akurasi diagnosis yang baik dan tidak invasif sehingga lebih nyaman dilakukan oleh pasien.

Kata Kunci: COVID-19, Saliva, Nasofaring, Diagnostik

Evidence Based Case Report: Diagnostic Accuracy of Saliva Specimen RT-PCR Compared to Nasopharyngeal Swab Specimen in COVID-19 Suspects

Jason Theola, Ananda Maulana Fanshur,
Muhammad Rayyan Faher Shahab, Nico Gamalliel

Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Salemba, Jakarta, Indonesia

Abstract

Introduction: Nasopharyngeal swab followed by RT-PCR has become the gold standard in diagnosing COVID-19. This method is difficult to perform because the procedure is inconvenient for the patient. There is another diagnostic method using saliva as an RT-PCR specimen.

Objective: To determine the diagnostic accuracy of saliva specimen RT-PCR in diagnosing COVID-19 compared to nasopharyngeal swab specimens as the gold standard.

Methods: Literature searching was performed by searching literature through MEDLINE, EBSCO, and Scopus. The articles selected were diagnostic or cross-sectional studies containing sensitivity, specificity, prevalence data, and appropriate to our PICO and eligibility criteria. A critical appraisal was performed after obtaining the selected articles.

Results: Six articles were critically appraised. All articles showed that the saliva sample used for RT-PCR in diagnosing COVID-19 had good diagnostic accuracy.

Conclusion: Saliva specimen to diagnose COVID-19 can replace nasopharyngeal swab specimen because it has comparable diagnostic accuracy with the gold standard. It is also a non invasive method which is more convenient for patients.

Keywords: COVID-19, Saliva, Nasopharyngeal, Diagnostic

Pendahuluan

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) saat ini telah menjadi masalah global yang serius. *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi sejak 9 Maret 2020.¹ Bahkan, hingga saat ini jumlah kasus baru COVID-19 di dunia masih terus bertambah.

Terhitung pada tanggal 20 Oktober 2020, secara global tambahan kasus baru sebanyak 296.886 kasus, dengan total kasus menjadi 41,5 juta kasus. Jumlah kasus sembuh pada saat itu adalah sebanyak 28,2 juta kasus, sedangkan kasus meninggal ada sebanyak 1,14 juta kasus.² Pada tanggal 21 Oktober 2020 di Indonesia, jumlah kasus baru yang ditemukan adalah sebanyak 4.267 kasus baru, dengan total kasus mencapai 373 ribu kasus secara keseluruhan.²

RT-PCR dari spesimen swab nasofaring telah menjadi baku emas dalam mendiagnosis COVID-19.³ Akan tetapi, metode ini dinilai invasif dan sulit dilakukan karena prosedur pengambilan spesimen yang tidak nyaman bagi pasien. Terdapat spesimen lain yang dapat menjadi alternatif karena tidak

invasif dan dapat digunakan sebagai sampel pada metode RT-PCR, yaitu saliva.

Pada studi ini, penulis hendak mengetahui apakah RT-PCR spesimen saliva mempunyai akurasi diagnosis yang baik dalam mendiagnosis COVID-19 dengan acuan RT-PCR spesimen swab nasofaring sebagai baku emas. Studi ini diperlukan untuk membuktikan apakah RT-PCR dengan spesimen saliva dapat menggantikan spesimen swab nasofaring agar memudahkan diagnosis COVID-19 yang kasusnya terus bertambah hingga saat ini.

Kasus

Seorang pasien usia 35 tahun datang ke Puskesmas bersama istrinya. Pasien ini datang untuk diperiksa terkait infeksi COVID-19 karena mengeluh demam, batuk, dan hidung berair yang sudah berlangsung selama tiga hari. Swab nasofaring yang dilanjutkan dengan RT-PCR merupakan baku emas dalam mendiagnosis COVID-19. Namun, metode swab nasofaring termasuk metode yang invasif dan tidak nyaman dilakukan bagi pasien. Pasien bertanya apakah terdapat metode lain

yang lebih nyaman dilakukan untuk menegakkan diagnosis.

Pertanyaan Klinis

Apakah RT-PCR spesimen saliva mempunyai akurasi diagnostik yang sama baik bila dibandingkan dengan RT-PCR spesimen swab nasofaring pada suspek COVID-19?

Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan dengan melakukan penelusuran literatur melalui tiga database, yaitu MEDLINE, EBSCO, dan Scopus. Strategi boolean yang digunakan dapat dilihat pada tabel 1.

Setelah mendapat hasil pencarian, duplikat dieksklusi dan artikel terpilih diskriminasi berdasarkan judul dan abstrak yang terlihat sesuai dengan PICO. Setelah mendapatkan

mendapatkan hasil sebanyak 34 artikel, sedangkan penelusuran di SCOPUS pada tanggal 28 Oktober 2020 mendapatkan hasil sebanyak 39 artikel. Setelah itu dilakukan eksklusi duplikat, sehingga didapatkan 127 artikel. Sebanyak 109 artikel dieksklusi karena judul dan abstrak tidak cocok dengan PICO, sehingga didapatkan 18 artikel dari hasil skrining. Selanjutnya, dilakukan pembacaan secara *full text* 18 artikel dan sebanyak 12 artikel dieksklusi karena terdapat *letter to editor* dan tidak mencantumkan sensitivitas dan spesifisitas. Hasil akhir artikel yang dilanjutkan ke tahap telaah adalah sebanyak enam artikel. Enam artikel yang terpilih untuk dilanjutkan ke analisis kualitatif ditelaah secara kritis berdasarkan *validity*, *importance*, dan *applicability*. Hasil telaah kritis disajikan pada tabel 3.

Pada tabel di atas, didapatkan sebanyak enam artikel dan seluruh artikel mempunyai *level of evidence* 1C. Pada tabel di atas,

Tabel 1. Strategi Pencarian Literatur

Database	Strategi
MEDLINE	("COVID-19" [Supplementary Concept]) AND (("Saliva"[Mesh]) OR (antibody)) AND ("Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR (swab)) AND ("COVID-19 diagnostic testing" [Supplementary Concept])
EBSCO	COVID-19 AND saliva AND nasopharyngeal AND diagnostic
Scopus	(TITLE-ABS-KEY((COVID-19) OR (SARS-CoV-2) OR (2019-nCoV)) AND TITLE-ABS-KEY(saliva) AND TITLE-ABS-KEY((Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) OR (swab) OR (PCR)) AND TITLE-ABS-KEY(diagnosis))

hasil skrining berdasarkan abstrak dan judul, dilakukan pembacaan *full text* artikel dan pemilihan berdasarkan kesesuaian dengan PICO dan kriteria eligibilitas. Artikel yang terpilih adalah artikel yang berisi studi diagnostik atau potong lintang yang memuat data terkait sensitivitas, spesifisitas, dan prevalensi.

Telaah Kritis

Telaah kritis dilakukan dengan mengidentifikasi *validity*, *importance*, dan *applicability* dengan menggunakan ceklis pertanyaan yang termuat pada tabel 2.

Hasil

Hasil penelusuran dirangkum dan dicatat secara sistematis dalam bentuk prisma *flowchart* pada gambar 1.

Berdasarkan penelusuran di MEDLINE pada tanggal 22 Oktober 2020 didapatkan sebanyak 60 artikel. Penelusuran di EBSCO pada tanggal 28 Oktober 2020

terdapat jawaban tidak jelas pada V1, namun untuk validitas diagnostik ini semua studi valid karena pada pengukuran objektif, *blinding* bisa saja tidak diperlukan. Sehingga, dari tabel di atas dapat disimpulkan bahwa semua studi *valid*, *important*, dan *applicable*.

Diskusi

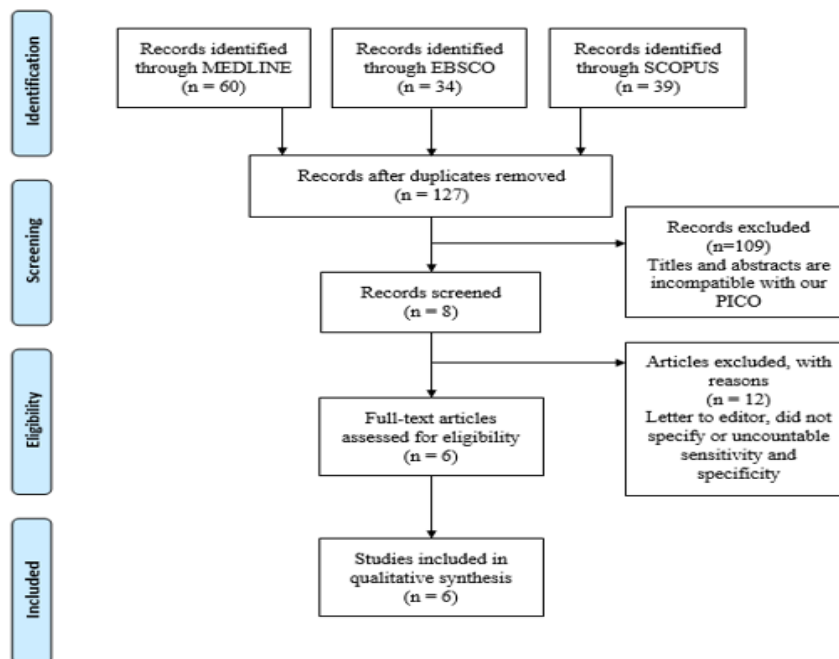
Dari enam buah studi yang dilakukan analisis, ditemukan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi dari sampel saliva sebagai spesimen diagnosis. Nilai sensitivitas berada pada rentang 73,1-85,7%, sedangkan rentang nilai spesifisitas adalah 89,19-98,9%. Apabila dihitung nilai rerata keenam studi tersebut, didapatkan nilai sensitivitas 81,57% dan spesifisitas 96,2%. Empat dari enam studi menunjukkan hasil yang cukup konsisten pada nilai sensitivitas dan spesifisitas yaitu dengan rerata sensitivitas 84,63% dan spesifisitas 95,65%. Studi oleh Landry, *et al.*⁴ menunjukkan bahwa uji diagnostik COVID-19 dengan sampel saliva murni menghasilkan nilai sensitivitas 85,7% ketika dibandingkan den-

Tabel 2. Ceklis Pertanyaan Untuk Menilai *Validity*, *Importance*, dan *Applicability*

Aspek	Pertanyaan	Keterangan
<i>Validity</i>	V1	Apakah diterapkan <i>blinding independen</i> terhadap baku emas?
	V2	Apakah karakteristik pasien sudah sesuai?
	V3	Apakah diterapkan <i>reference standard</i> ?
<i>Importance</i>		Sensitivitas, spesifisitas, prevalensi, <i>likelihood ratio positif</i> , <i>pretest odds</i> , <i>post test odds</i> , dan <i>post test probability</i>
<i>Applicability</i>	A1	Apakah tes diagnostik tersebut terjangkau, akurat, dan presisi?
	A2	Apakah dapat ditentukan estimasi pasien apabila dilihat dari <i>pre-test probability</i> ?
	A3	Apakah hasil dari <i>post-test probability</i> mempengaruhi tata laksana pasien?
	A4	Apakah hasil dari studi ini bermanfaat bagi pasien?

gan sampel dari swab nasofaring. Studi oleh Guclu, *et al.*⁵ kemudian menunjukkan bahwa uji diagnostik dengan sampel saliva memiliki tingkat sensitivitas mencapai 85,19% dan spesifisitas 89,19%. Studi oleh Altawalah, *et al.*⁶ juga menunjukkan nilai sensitivitas 83,43% dan spesifisitas 96,71%. Lalu, serupa juga den-

*et al.*⁸ dengan nilai sensitivitas berturut-turut sebesar 77,78% dan 73,1%, dengan nilai spesifisitas keduanya tidak jauh berbeda dengan studi lainnya. Hal ini juga didukung dengan nilai PPV kedua studi tersebut berturut-turut 77,78% dan 67,9% yang jauh lebih rendah dari hasil studi lainnya (Tabel 3). Setelah ditelusuri



Gambar 1. Prisma *flowchart*

gan hasil studi oleh Pasomsub, *et al.*⁹ di yang menunjukkan nilai sensitivitas sebesar 84,2% dan spesifisitas sebesar 98,9%. Nilai rerata untuk PPV dan NPV keempat studi tersebut didapatkan sebesar 90,38% dan 93,12%.

Hasil yang cukup berbeda ditemukan pada studi oleh Aita, *et al.*⁷ dan Senok,

ri lebih lanjut, hal yang kemungkinan menjadi penyebab adalah pada studi oleh Aita *et al.*, jumlah sampel yang dijadikan subjek penelitian terlalu kecil dan analisis spesimen saliva juga hanya dilakukan pada 43 subjek yang dapat diambil salivanya, dibandingkan dengan 49 subjek yang dilakukan analisis dari spesi-

Tabel 3. Telaah Kritis Berdasarkan *Validity, Importance, dan Applicability*

Pengarang	Desain	Sample size (n)	V1	V2	V3	IMPORTANCE	A1	A2	A3	A4
Landry ML et al. ⁴	Potong lintang Evidence level 1C	124	Tidak jelas	Ya	Ya	Sensitivity 85.7%, Specificity 97.8%, PPV 93.33%, NPV 94.68%, LR+ 38.95, Pre Test Probability 26.61%, Pre Test Odds 0.36, Post Test Probability 93.34%	Ya	Ya	Ya	Ya
Guclu E et al. ⁵	Potong lintang Evidence level 1C	64	Tidak jelas	Ya	Ya	Sensitivity 85.19%, Specificity 89.19%, PPV 85.19%, NPV 89.19%, LR+ 7.88, Pre Test Probability 42.18%, Pre Test Odds 0.73, Post Test Odds 5.75, Post Test Probability 85%	Ya	Ya	Ya	Ya
Altawalah H et al. ⁶	Potong lintang Evidence level 1C	891	Tidak jelas	Ya	Ya	Sensitivity 83.43%, Specificity 96.71%, PPV 94.1%, NPV 90.27%, LR+ 5.03, Pre Test Probability 38.61%, Pre Test Odds 0.63, Post Test Odds 3.17, Post Test Probability 76.02%	Ya	Ya	Ya	Ya
Aita A et al. ⁷	Potong lintang Evidence level 1C	43	Tidak jelas	Ya	Ya	Sensitivity 77.78%, Specificity 97%, PPV 77.8%, NPV 94.44%, LR+ 27.22, Pre Test Probability 20.45%, Pre Test Odds 0.26, Post Test Odds 7.08, Post Test Probability 87.62%	Ya	Ya	Ya	Ya
Senok A et al. ⁸	Potong lintang Evidence level 1C	401	Tidak jelas	Ya	Ya	Sensitivity 73.1%, Specificity 97.6%, PPV 67.9%, NPV 98.1%, LR+ 30.46, Pre Test Probability 6.48%, Pre Test Odds 0.07, Post Test Odds 2.13, Post Test Probability 68%	Ya	Ya	Ya	Ya

men swab nasofaring. Nilai sensitivitas dan spesifisitas juga tidak dicantumkan pada studi tersebut sehingga penulis harus menghitung sendiri berdasarkan hasil positif dan negatif diagnosis COVID-19 yang tertera. Sampel diketahui diambil dari pasien yang sudah terkonfirmasi COVID-19 sebelumnya. Hal ini memungkinkan adanya pengaruh waktu pengambilan sampel saliva-swab nasofaring dan durasi penyakit pasien yang berbeda terhadap hasil akhir.⁷ Adapun pada studi oleh Aita, et al., jumlah sampel penelitian cukup besar dan diambil dari populasi dengan spektrum yang sangat luas, yaitu pasien dewasa yang datang untuk dilakukan skrining di *Al Khawaneej Health Center* Dubai, baik itu yang memiliki gejala, memiliki riwayat kontak, atau asimtomatik. Hal tersebut juga yang menjadikan

nilai *pre-test* dan *post-test probability* pada studi Senok jauh lebih rendah dibandingkan studi lainnya (berturut-turut 6,48% dan 68%).⁸

Berdasarkan hasil analisis dari semua studi, didapatkan hasil konsisten mengenai keakuratan diagnosis COVID-19 menggunakan sampel saliva pasien yang selanjutnya diperiksa menggunakan RT-PCR. Selain yang sudah dijelaskan sebelumnya, nilai akhir *post-test probability* sampel saliva berada pada rentang 68-93% yang menunjukkan hasil cukup meyakinkan dalam mendiagnosis suatu penyakit, dalam hal ini berarti sampel saliva dapat cukup baik digunakan sebagai penentuan tindak lanjut pada pasien COVID-19. Namun, perlu diperhatikan mengenai hasil EBCR ini bahwa terdapat penelitian yang dilakukan pada subjek dengan karakteristik

berbeda dibandingkan beberapa studi lainnya, baik itu spektrum penyakit, durasi penyakit, hingga mungkin durasi dan tahapan natural *history* pasien berbeda di antara setiap studi yang tidak dijelaskan secara mendetail pada masing-masing artikel, serta terdapat studi yang tidak mencantumkan nilai sensitivitas dan spesifisitas. Hal-hal tersebut menjadi kekurangan pada EBCR ini.

Hal lain yang juga penting untuk diperhatikan adalah metode pengambilan spesimen saliva karena dapat menjadi sumber penyebaran infeksi.¹⁰ Menurut penulis, metode pengambilan yang dilakukan oleh Aita, *et al.*⁷ yang diadaptasi dari studi Ceron, *et al.*¹¹ cukup baik dilakukan, yaitu dengan menggunakan tabung Salivette mengandung swab kapas di mana pasien sendiri yang mengeluarkan swab kapas dan diminta untuk mengunyahnya selama satu menit untuk menstimulasi salivasi, selanjutnya pasien harus menaruh kembali kapas yang sudah menyerap saliva ke dalam tabung dan menutupnya. Hal ini jauh lebih aman dalam mencegah terjadinya penyebaran infeksi saat pengambilan spesimen dibandingkan dengan beberapa studi yang mengambil sampelnya dengan cara dibatukkan dan diludahkan saliva pasien ke kontainer.^{12,13}

Secara keseluruhan, penulis merekomendasikan penggunaan sampel saliva RT-PCR sebagai spesimen dalam mendiagnosis COVID-19. Rekomendasi tersebut berdasarkan atas hasil analisis studi yang menunjukkan akurasi diagnosis sampel saliva RT-PCR cukup tinggi dan terbilang baik untuk dapat mendiagnosis COVID-19. Hal ini juga didukung atas pengambilan spesimen saliva yang jauh lebih nyaman dan perbedaan yang hanya terletak pada spesimen pemeriksaan apabila dibandingkan dengan baku emas diagnosis COVID-19, adapun alat RT-PCR yang digunakan serupa dengan yang sering digunakan dalam memeriksa spesimen swab nasofaring.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil telaah kritis, keenam studi yang kami pilih semuanya valid, penting, dan dapat diaplikasikan ke pasien kami saat ini. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa RT-PCR spesimen saliva mempunyai akurasi diagnostik yang sama baik bila dibandingkan dengan RT-PCR spesimen swab nasofaring pada suspek COVID-19. Oleh karena itu, penulis merekomendasikan penggunaan sampel saliva sebagai spesimen RT-PCR untuk mendiagnosis COVID-19 karena akurasi diagnosis yang tinggi dan tidak invasif se-

hingga lebih nyaman digunakan oleh pasien.

Conflict of Interest

Penulis menyatakan tidak ada *conflict of interest*.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Wahyuni Indawati, Sp. A(K) yang telah membimbing penulis hingga studi ini dapat terselesaikan.

Daftar Pustaka

1. Satuan Tugas Penanganan COVID-19 [homepage on the internet]. Jakarta: Satuan Tugas Penanganan COVID-19; 2020 Oct 22 [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://covid19.go.id/>
2. John Hopkins University [database on the internet]. Baltimore: JHU CSSE COVID-19 Data. [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd-40299423467b48e9ecf6>
3. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19). Kementerian Kesehatan RI; 2020.
4. 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 Sep;130:104567.
5. Güçlü E, Koroglu M, Yürümez Y, Toptan H, Kose E, Güneysu F, et al. Comparison of saliva and oro-nasopharyngeal swab sample in the molecular diagnosis of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras*. 2020 Aug;66(8):1116–21.
6. Altawalah H, AlHuraish F, Alkandari W, Ezzikouri S. Saliva specimens for detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Kuwait: a cross-sectional study. *J Clin Virol*. 2020;132:104652.
7. Aita A, Basso D, Cattelan AM, Fioretto P, Navaglia F, Barbaro F. SARS-CoV-2 identification and IgA antibodies in saliva: one sample two tests approach to diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2020;510:717-22.
8. Senok A, Alsuwaidi H, Atrah Y, Ayedi OA, Zahid JA, Han A, et al. Saliva as an alternative specimen for molecular COVID-19 testing in community settings and population-based screening. *Infect Drug Res*. 2020.
9. Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan

- W, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect.* 2020 May 4.
10. Xu R, Cui B, Duan X, Zhang P, Zhou X, Yuan Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci.* 2020 Apr;12(1):11.
 11. Ceron JJ, Lamy E, Martinez-Subiela S, Lopez-Jornet P, Silva FC, Eckersall PD, et al. Use of saliva for diagnosis and monitoring the SARS-CoV-2: a general perspective. *J Clin Med.* 2020;9(5):1491.
 12. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan K, Wu T, Chan JM, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug;71(15):841-3.
 13. To KK, Tsang OT, Leung W, Tam AR, Wu T, Ling 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. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):565-74.

