

## DETECTION OF SARS-COV-2 USING SALIVA

Vilianti Eka Fitri Rahatina\* \*\*\*, Sakundarno Adi\* \*\*

\* Magister Epidemiologi, Universitas Diponegoro

\*\* Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Diponegoro

\*\*\* Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Semarang

Correspondence: [drq.ivy@unimus.ac.id](mailto:drq.ivy@unimus.ac.id)

### Keywords:

Covid-19, saliva,  
diagnostic test

### ABSTRACT

**Background:** Since December 2019, a new and infectious type of pneumonia has been detected early in Wuhan, Hubei, and then spread rapidly throughout the world. By March 11<sup>th</sup>, 2020, WHO finally declared the infectious disease a pandemic. Research on the use of saliva as a method of detecting SARS-Cov-2 has been carried out throughout the world. However, to the best of our knowledge, not many literature reviews have reported on the use of saliva as a sample for the diagnosis of Covid-19.

**Method:** This study aims to report interactively on the use of saliva as a sample for the diagnosis of Covid-19.

**Result:** There are 9 articles that meet research criteria, namely: using a cohort and cross-sectional study design, not a review, case report, letters of editor or protocol, research using saliva as a detection tool, articles published from January to December 2020. Most saliva samples were compared with Nasopharyngeal swab sample for Covid-19 detection. Viral nucleic acids found in saliva obtained from the ducts of the salivary glands may indicate the presence of infection in these glands. Live virus can be detected in saliva through viral culture.

**Conclusion:** Saliva samples show great potential in the detection of Covid-19 and can be recommended as an alternative to simple and non-invasive tests.

### PENDAHULUAN

Sejak desember 2019, sebuah penyakit pneumonia jenis baru dan menular yang terdeteksi awal di Wuhan, Hubei lalu meluas dengan cepat ke seluruh dunia. Hingga pada 11 Maret 2020, WHO menyatakan penyakit infeksi tersebut sebagai *pandemic*. Coronavirus dapat ditularkan melalui percikan cairan pernafasan, aerosol, dan dari ibu ke anak. Faktor resiko penularan virus ini antara lain faktor lingkungan, faktor pasien dan karakteristik pathogen itu sendiri<sup>1</sup>. Awalnya virus ini diberi nama sementara 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) lalu *International Committee of Taxonomy of*

*Viruses* (ICTV) memberikan nama virus ini SARS-CoV-2. nama penyakit yang disebabkan oleh virus ini adalah Covid-19 yang merupakan singkatan dari *COrona VIRUS Disease* dan 19 diambil dari tahun 2019 saat virus ini pertama kali ditemukan<sup>2</sup>. Gejala yang dirasakan pasien Covid-19 pada umumnya adalah demam dan batuk namun tidak sedikit pula kasusnya adalah asimtomatik atau tidak bergejala<sup>3</sup>.

Covid-19 dapat diidentifikasi oleh tes *real-time reverse transcription polymerase chain reaction* atau rRT-PCR. Pada masing-masing kasus, sampel yang akan diuji harus diambil dari saluran pernapasan bawah, misalnya cairan bilas

bronkial/alveolar dan sputum dalam. Selain itu, sampel serum harus dikumpulkan baik pada awal munculnya gejala dan setelah 14 hari<sup>1</sup>. Kendala yang dihadapi dengan menggunakan tes tersebut adalah hasil yang membutuhkan waktu lama dan pengambilan sampel yang terkadang menimbulkan ketidaknyamanan. Pengambilan sampel ini juga memaksa tenaga kesehatan untuk melakukan kontak langsung dengan pasien suspek sehingga dikhawatirkan akan menimbulkan infeksi silang terhadap tenaga medis<sup>4</sup>.

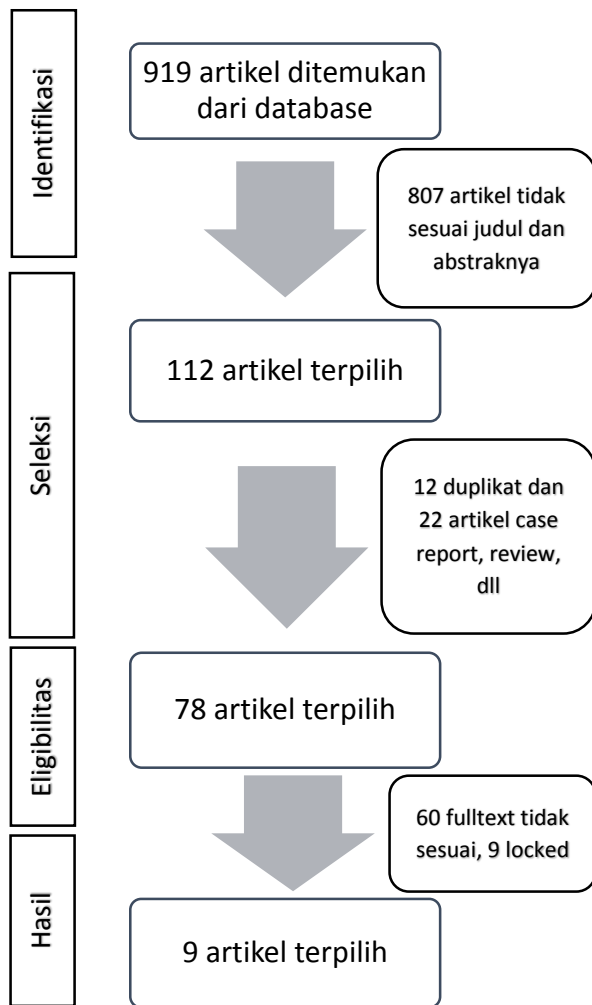
Sampel saliva sudah sering digunakan sebelumnya dalam mendeteksi suatu penyakit infeksi seperti Epstein barr, Herpes Simplex, HIV, Hepatitis C, HPV dan Novovirus<sup>5</sup>. Air liur juga telah dilaporkan sebagai alat deteksi positif untuk asam nukleat coronavirus yang terkait dengan sindrom pernapasan akut yang parah termasuk SARS-CoV-2<sup>6</sup>. Keuntungan menggunakan sampel saliva antara lain adalah penurunan kebutuhan tenaga medis, pencegahan infeksi silang pada tenaga kesehatan, pengurangan biaya APD, transportasi dan penyimpanan sampel serta metode ini dinilai tidak invasive atau dapat mengurangi ketidaknyamanan yang dirasakan pasien<sup>7</sup>.

Penelitian tentang penggunaan saliva sebagai metode dalam melakukan deteksi covid-19 sudah banyak dilakukan di seluruh dunia<sup>8,9,10</sup>. Namun sejauh pengetahuan kami, tidak banyak tinjauan literatur yang melaporkan tentang penggunaan saliva sebagai sampel untuk diagnosis Covid-19. Maka, tujuan penelitian ini untuk melaporkan secara integrative tentang penggunaan saliva sebagai sampel untuk diagnosis Covid-19.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* yang diawali dengan melakukan pencarian hasil penelitian pada 4 *database* yaitu PubMed, Springerlink, Sciencedirect, dan Google

Scholar. Istilah atau kata kunci yang digunakan dalam pencarian ini menggunakan Bahasa Inggris, meliputi: Covid-19 OR Coronavirus OR SARS-Cov-2 dan saliva. Kriteria yang digunakan untuk menyeleksi artikel meliputi: (1) penelitian dengan desain penelitian kohort dan *crosssectional*, bukan merupakan *review*, *case report*, *letters of editor* atau *protocol*, (2) penelitian yang menggunakan saliva sebagai alat deteksi, (3) artikel yang terpublikasi sejak Januari – Desember 2020. Sebanyak 919 artikel yang teridentifikasi melalui 4 database pencarian dengan kata kunci seperti diatas. Selanjutnya dilakukan eliminasi terhadap artikel yang tidak memiliki kesesuaian terhadap tujuan penelitian berdasarkan judul dan abstraknya yaitu 112 artikel didapatkan lalu di sortir untuk menemukan artikel yang ganda dan ditemukan 12 artikel ganda lalu dilakukan seleksi berdasarkan jenis artikel yaitu kohort, *cross sectional* kecuali *case report*, *review*, *letter to editor*, *protocol*, *meta analysis* dan dihasilkan 78 artikel. Berikutnya artikel diseleksi berdasarkan isi dari artikel, tingkat eligibilitasnya dan dapat diakses *fulltext*. Total artikel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 9 artikel dengan diagram alur penyeleksian disajikan pada gambar 1.



**Gambar 1. Diagram alur penyeleksian artikel**

## HASIL PENELITIAN

Review ini menggunakan hasil penelitian dari berbagai negara mengenai penggunaan saliva sebagai specimen deteksi Covid-19. Dari 919 artikel yang ditemukan melalui 4 database, sebanyak 7 artikel penelitian yang terpilih untuk dilakukan review. Karakteristik 7 artikel yang terpilih sebagian besar menggunakan desain *cross*

*sectional* (4; 57%) dan yang lainnya *case control*, *mix method*, dan kohort. Wilayah atau negara yang menjadi tempat penelitian tersebar di seluruh beberapa benua seperti Asia, Eropa dan Amerika. Negara yang berasal dari benua Australia dan Afrika jarang ditemukan penelitian tentang Covid-19.

Karakteristik pasien yang digunakan dalam berbagai penelitian ini juga tersebar mulai dari usia 4 tahun sampai 106 tahun. Proporsi jenis kelamin didapatkan didominasi oleh perempuan (59,48%). Seluruh sampel di uji menggunakan RT-PCR dan sampel yang digunakan juga hanya membandingkan antara saliva dan spesimen dari nasofaring swab. Adapun beberapa metode yang digunakan dalam mengumpulkan sampel saliva, baik saliva bagian dalam dengan cara dibatukkan ataupun saliva yang tidak berasal dari tenggorokan dalam. Namun seluruh sampel nasofaring dikumpulkan oleh tenaga medis.

Hasil penelitian dengan membandingkan antara sampel yang menggunakan saliva dan cairan nasofaring. Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa hasil RT-PCR pada kedua sample adalah sama, dimana pasien dinyatakan positif atau negative Covid-19 menggunakan kedua sampel, namun ada juga beberapa penelitian yang hasil RT-PCR berbeda antara sampel dengan saliva dan Nasofaring swab. Adapun karakteristik artikel yang digunakan dalam review ini disajikan dalam Tabel 1.

**Tabel 1. Karakteristik Penelitian**

Penulis	Lokasi penelitian	Desain penelitian	Besar Sampel (Jenis kelamin)	Usia	Metode test	Komparasi	Metode sampling	Hasil
Leung, et al <sup>11</sup>	Hongkong-china	Retrospektive study	26 (L) 36 (P)	17-42	RT-PCR	DTS (Deep Throat)	Pengumpulan mandiri	Hasil Positif

			(29 terkonfirmasi positif dan 33 negatif)	th		Saliva) – NPS (Nasopharingeal Swabs)	(self collected saliva) dan swab oleh tenaga medis	DTS (53.7%) and NPS (47.4%)
Kandel, et al <sup>12</sup>	Canada	Prospektive study	134 (P) 82 (L)  46 diantaranya positif,	30-54 tahun	RT-PCR	POS (Posterior Orofaring Saliva) – NPS	Pengumpulan mandiri (self collected saliva) dan swab oleh tenaga medis	Sensitivity POS 91,0%, NPS 98,0%
Braz-Silva, et al., <sup>13</sup>	Brazil	Kohort	74 (L) 126 (P)	26-52 tahun	RT-PCR	NOS (Nostril dan Orofaring swab) – Saliva	Pengumpulan mandiri (self collected saliva) dan swab oleh tenaga medis	131 pasien negative oleh 2 sampel, 37 pasien positif dengan 2 sampel
Wong et al., <sup>14</sup>	Hongkong	Retrospektive study	57 (L) 38 (P)	4-92 tahun	RT-PCR	POS-NPS	Pengumpulan oleh tenaga medis	POS 37 positif NPS 18 positif
Azzi et al., <sup>15</sup>	Itali	Mix method	17 (L) 8(P)	39-85 tahun	rRT-PCR	Saliva dan NPS	Drooling saliva dan swab oleh tenaga medis	25 pasien positif dengan saliva dan NPS
Vaz et al.,	Brazil	Cross sectional	46 (L) 109 (P)	33-48,5 tahun	RT-PCR	NPS dan POS	Pengumpulan mandiri (self collected saliva)	Yang terdeteksi dengan 2 sample 65 (94%)
Pasoms ub et	Thailand	Cross sectional	69 (L) 131 (P)	28-48	RT-PCR	Saliva dan NPS	Self collected	179 sampel

al., <sup>16</sup>				tahun			method	negative
				n				berasal
								dari 2
								sample
Altawala h et al.,	Kuwait	Cross Sectional	891 sampel	-	RT- PCR	Saliva dan NPS	Pengumpul an mandiri (self collected saliva) dan swab oleh tenaga medis	Perbedaan n signifikan hasil negative pada 2 sampel
Jamal et al.,	Toronto, Canada	Cross Sectional	39 (P) 52 (L)	23- 106 tahun	RT- PCR	Saliva dan NPS	Pengumpul an mandiri (self collected saliva) dan swab oleh tenaga medis	44 sampel dinyatakan positif berdasarkan 2 sampel

Berdasarkan table di atas, ditemukan bahwa hasil RT-PCR menggunakan sampel saliva menunjukkan banyak kesesuaian hasil (6; 33,3%) dengan pemeriksaan menggunakan sampel Nasofaring swab. Pada 2 penelitian di atas juga menunjukkan bahwa sampel saliva mendeteksi lebih banyak kasus positif dibandingkan pemeriksaan dengan NPS. Hal ini bisa saja disebabkan karena sensitivitas sampel terhadap alat pemeriksaan lebih tinggi dibandingkan NPS, meskipun hal tersebut memerlukan lebih banyak pembuktian dan penelitian yang lebih mendalam.

## DISKUSI

Sejak Januari 2020, WHO merekomendasikan standar teknik uji diagnostic untuk Covid-19 melalui sampel swab dari nasofaring dan orofaring<sup>17</sup>. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya

terhadap beberapa penyakit infeksi saluran pernafasan, orofaring dan nasofaring dinilai sebagai pintu masuk mikroorganisme ke dalam saluran pernafasan sehingga memperkuat asumsi akan adanya mikroorganisme yang masih terjebak didalam secret atau cairan yang terdapat di area nasofaring ataupun orofaring<sup>18</sup>. Namun kekurangan dari teknik ini adalah pada saat proses pengambilan sampel di orofaring maupun nasofaring seringkali mengakibatkan rasa sakit atau tidak nyaman, dibutuhkan keahlian khusus yang sudah terlatih untuk dapat mengambil sampel yang sesuai, bahkan terkadang menimbulkan perdarahan sehingga teknik ini semakin tidak menarik<sup>19</sup>.

Saliva adalah cairan hipotonik yang disekresikan oleh parotid, submandibular, kelenjar ludah sublingual dan minor yang tersebar di seluruh rongga mulut. Kelenjar ini sangat lentur dan

dikelilingi oleh darah kapiler yang memungkinkan pertukaran molekul dan biomarker ketika disekresikan bersamaan dengan saliva. Biomarker yang dimiliki oleh saliva dapat dianalisis untuk mendeteksi penyakit local dan sistemik seperti karies, periodontitis, diabetes, penyakit jantung, dan kanker mulut serta paru-paru<sup>20</sup>. Sampel saliva disarankan sebagai alat bantu deteksi virus di saluran pernafasan seperti virus Influenza A, Influenza B, dan para-virus influenza karena dinilai dapat mengurangi biaya dan juga waktu yang digunakan untuk melakukan test. Sebuah studi kohort menunjukkan bahwa deteksi virus pada saluran pernafasan menggunakan sampel saliva memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi<sup>21,22</sup>.

Hasil yang ditemukan oleh Chen et al., (2020)<sup>23</sup>, bahwa sel epitel yang melapisi saluran kelenjar ludah minor, yang bereksresi sebagai ACE2, terinfeksi, menghasilkan air liur yang terinfeksi. Selain itu, visibilitas virus dapat diidentifikasi dalam sampel saliva melalui dua cara yakni dengan dan tanpa batuk<sup>7,24</sup>. Kavitas rongga mulut bisa saja menjadi tuan rumah untuk virus Covid-19, kehadiran asam nukleat setelah beberapa hari di rawat dapat menimbulkan gejala zerostomia, dengan demikian uji yang handal sangat diperlukan termasuk kombinasi test pada saat akan keluar dari rumah sakit untuk menghindari pasien yang masih dapat menularkan virusnya melalui saliva yang terinfeksi.

Meskipun sebagian besar penelitian dalam ulasan ini telah menunjukkan hasil yang baik dalam penggunaan saliva sebagai sampel untuk uji diagnosis dibandingkan dengan uji gold standar sampel nasofaring swab, beberapa keterbatasan masih ditemukan antara lain adalah metode penyimpanan dan transport dari sampel belum memiliki standarisasi sehingga berpengaruh pada kualitas sampel yang akan di uji, menurunnya sekresi saliva pada beberapa hari setelah

terkonfirmasi kasus Covid-19 juga mengakibatkan kurangnya kuakuratan sampel. Namun selain kekurangan ada juga kelebihan dari pemeriksaan dengan menggunakan sampel saliva antara lain adalah kemudahan pengumpulan sampel karena dapat dilakukan mandiri tidak perlu ke rumah sakit atau bantuan tenaga medis, pemeriksaan ini juga tidak membutuhkan biaya yang besar serta mengurangi kontak fisik tenaga medis dan pasien suspek.

Kemungkinan menggunakan teknik sederhana ini, dengan biaya lebih rendah dan lebih nyaman dalam mendeteksi 2019-nCoV di lingkungan non-rumah sakit akan membawa keuntungan bagi perawatan gigi, mengurangi waktu tunggu atau bahkan mengizinkan intervensi tindakan perawatan kesehatan gigi segera berdasarkan hasil positif.

## KESIMPULAN

Saliva menjadi media yang menjanjikan dalam deteksi SARS-CoV-2, saliva juga telah menunjukkan kinerja yang mirip dengan swab nasofaring ditambah keuntungan seperti biaya rendah, kemudahan pemantauan perjalanan penyakit, bukan merupakan tindakan invasif dan menghindari kontak dekat dengan tenaga kesehatan. Selain itu, sampel saliva juga dapat menjadi alternatif yang baik untuk studi epidemiologi dan deteksi dini infeksi asimtomatik Covid-19 serta dapat pula digunakan sebagai skrining pasien dalam tindakan perawatan gigi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Zhou W. *BUKU PANDUAN PENCEGAHAN CORONAVIRUS*.; 2020.
2. WHO. Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2: Panduan interim. *World Heal Organ*. 2020;(September):1-19.
3. Sutningsih D, Eka Fitri Rahatina V, Prabowo Y, Haryanto A, Agung Wibowo M. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Patients with Covid-19 in Central Java,

- Indonesia. In: *E3S Web of Conferences*. ; 2020:1-11. doi:10.1051/e3sconf/202020212014
4. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *N Engl J Med*. 2020;(April):1-12. doi:10.1101/2020.04.16.20067835
  5. Corstjens PLAM, Abrams WR, Malamud D. Saliva and viral infections. *Periodontol 2000*. Published online 2016:93-110. doi:10.1111/prd.12112
  6. 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*. Published online 2020:1-6. doi:10.1038/s41368-020-0080-z
  7. To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):841-843. doi:10.1093/cid/ciaa149
  8. Fini MB. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol*. 2020;108:104821.
  9. Kafle D, Sapkota D. Saliva as a Biological Sample for COVID-19 Diagnosis? *Kathmandu Univ Med J*. 2020;18(2):107-110.
  10. Li Y, Ren B, Peng X, et al. Saliva is a non-negligible factor in the spread of COVID-19. *Mol Oral Microbiol*. Published online 2020:141-145. doi:10.1111/omi.12289
  11. Leung EC, Chow VC, Lee MK, Lai RW. Deep throat saliva as an alternative diagnostic specimen type for the detection of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;93(1):533-536.
  12. Kandel C, Zheng J, McCready J, et al. Detection of SARS-CoV-2 from Saliva as Compared to Nasopharyngeal Swabs in Outpatients. *Viruses*. 2020;12(11):1-10. doi:10.3390/v12111314
  13. Braz-Silva PH, Mamana AC, Romano CM, et al. Performance of at-home self-collected saliva and nasal-orpharyngeal swabs in the surveillance of COVID-19. *J Oral Microbiol*. 2020;13(1):1858002.
  14. Cheuk S, Wong Y, Tse H, et al. Posterior oropharyngeal saliva for the detection of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. 2020;71(11):2939-2946.
  15. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020;81(1):e45-e50. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.005
  16. Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;27(2):285.e1-285.e4. doi:10.1016/j.cmi.2020.05.001
  17. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. *WHO - Interim Guid*. Published online 2020:1-7.
  18. Loens K, Van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogen possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. Published online 2009:21-31. doi:10.1128/JCM.02037-08
  19. Vaz SN, Santana DS de, Netto EM, et al. Saliva is a reliable, non-invasive specimen for SARS-CoV-2 detection. *Brazilian J Infect Dis*. 2020;24(5):422-427. doi:10.1016/j.bjid.2020.08.001
  20. Williams E, Isles N, Chong B, et al. Detection of SARS-CoV-2 in saliva: implications for specimen transport and storage. *J Med Microbiol*. 2020;70(2):jmm001285.
  21. Chong CY, Kam K-Q, Li J, et al. Saliva is not a useful diagnostic specimen in children with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. Published online 2020:ciaa1376.
  22. To KKW, Yip CCY, Lai CYW, et al. Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):372-378. doi:10.1016/j.cmi.2018.06.009
  23. Chen L, Zhao J, Peng J, et al. Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients. *SSRN Electron J*. Published online 2020. doi:10.2139/ssrn.3557140
  24. Uwamino Y, Nagata M, Aoki W, et al. Accuracy and stability of saliva as a sample for reverse transcription PCR detection of SARS-CoV-2. *J Clin Pathol*. 2020;74(1):67-68. doi:10.1136/jclinpath-2020-206972