

PERANAN SALIVA DALAM MENDETEKSI *CORONA VIRUS*
DISEASE (COVID) - 19 : KAJIAN LITERATUR



SKRIPSI

*Diajukan kepada Universitas Hasanuddin sebagai Salah Satu Syarat untuk
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*

DISUSUN OLEH:

AHMAD RAFIESA GUNA

J011171513

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT MULUT

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

PERANAN SALIVA DALAM MENDETEKSI *CORONA VIRUS*
DISEASE (COVID) - 19 : KAJIAN LITERATUR

SKRIPSI

*Diajukan kepada Universitas Hasanuddin sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh
Gelara Sarjana Kedokteran Gigi*

DISUSUN OLEH:

AHMAD RAFIESA GUNA

J011171513

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT MULUT

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

HALAMAN PENGESAHAN

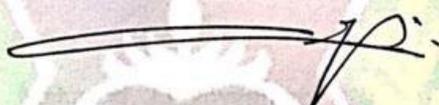
Judul Skripsi : Peranan Saliva dalam Mendeteksi *Corona Virus Disease (COVID)-19* : Kajian Literatur

Nama Mahasiswa : Ahmad Rafiesa Guna

Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 24 November 2020

Oleh :

Pembimbing



drg. Andi Anggun Mauliana Putri, Sp.PM
NIP. 19891009 201404 2 001

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM (K)
NIP. 19730702 200112 1 001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan mahasiswa yang tercantum di bawah ini:

Nama : Ahmad Rafiesa Guna

NIM : J011171513

Judul : Peranan Saliva dalam Mendeteksi *Corona Virus Disease (COVID)-19* : Kajian
Literatur

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul baru dan tidak
terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 23 November 2020

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos

NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ahmad Rafiesa Guna

NIM : J011171513

Jurusan : Pendidikan Dokter Gigi

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi dengan judul “Peranan Saliva Dalam Mendeteksi Corona Virus Disease (Covid) - 19 : Kajian Literatur”, ini benar-benar disusun dan ditulis oleh yang bersangkutan diatas, dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pikiran orang lain dan diakui sebagai hasil tulisan atau pikiran sendiri. Apabila kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, saya bersedia, menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya agar dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Makassar, 23 November 2020

Pembuat Pernyataan



AHMAD RAFIESA GUNA

NIM. J011171513

ABSTRAK

Peranan Saliva dalam Mendeteksi *Corona Virus*

Disease (COVID)-19 : Kajian Literatur

Ahmad Rafiesa Guna

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

Latar belakang: uji diagnostik yang direkomendasikan untuk COVID-19 adalah swab nasofaring dan orofaring yang merupakan jenis pemeriksaan yang mengambil spesimen pada saluran pernapasan. Namun, pengumpulan spesimen pada area tersebut membutuhkan kontak erat antara petugas kesehatan dan pasien sehingga menimbulkan risiko penularan virus. Rasa tidak nyaman yang dirasakan saat pengambilan sampel juga sering dikeluhkan oleh pasien. **Tujuan:** diharapkan tulisan ini dapat menambah wawasan pembaca terkait peranan saliva sekaligus menjadi referensi bagi penelitian selanjutnya. **Metode:** tulisan ini merupakan suatu kajian literatur, artikel, dan dokumen berbagai hasil penelitian terpublikasi terkait pemanfaatan saliva sebagai media diagnostik COVID-19. **Tinjauan pustaka:** saliva adalah bahan diagnostik non-invasif yang dapat menjadi pengganti darah dalam monitoring, prognosis, dan pengobatan berbagai penyakit. Selain itu, saliva mengandung berbagai macam komposisi yang menunjukkan tingkat biomarker lebih baik dibandingkan komposisi plasma. **Simpulan:** berbagai literatur yang diperoleh dari hasil penelusuran menunjukkan bahwa saliva dapat menjadi media diagnosis yang efektif dalam mendeteksi COVID-19.

Kata Kunci : saliva, *corona virus disease*, diagnosis, transmisi.

ABSTRACT

Role of Saliva in Detection of Coronavirus Disease (COVID-19): a Literature Review

Ahmad Rafiesa Guna

Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

Background: the recommended diagnostic tests for COVID-19 were nasopharyngeal and oropharyngeal swabs, which were types of tests that collected specimens in the respiratory tract. However, collecting specimens in these areas required close contact between health workers and patients, which raised the risk of transmission of the virus. The discomfort felt during sampling was also often complained of by patients.

Objective: this review can broaden readers' insights regarding the role of saliva as well as become a reference for further research. **Method:** this review was a literature review of articles and documents of various published research results related to the use of saliva as a diagnostic medium for COVID-19. **Literature review:** saliva is a non-invasive diagnostic medium that can be used as a substitute for blood in monitoring, prognosis, and treatment of many diseases. In addition, saliva contains a variety of compositions that show better biomarker levels than plasma composition.

Conclusion: this literature review showed that saliva can be an effective medium in detection of COVID-19.

Keyword: saliva, coronavirus disease, diagnosis, transmission

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah Penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan taufiq dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul “Peranan Saliva dalam Deteksi Dini *Corona Virus Disease* (COVID)-19 : Kajian Literatur” ini dapat terselesaikan. Tidak lupa pula shalawat dan salam kita sampaikan keharibaan Nabi Besar Muhammad SAW yang telah mengantarkan kita dari alam jahiliyah kepada alam yang berilmu pengetahuan.

Penulis sangatlah menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak akan selesai tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karenanya, pada kesempatan kali ini Penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT yang telah memberi banyak karunia yang bahkan tidak dapat Penulis sebutkan satu persatu dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Orang tua Penulis, Guntur S.Pd., M.Pd dan Nadira S.Pd yang senantiasa mendoakan dan menjadi motivasi penulis untuk selalu semangat dalam menempuh pendidikan dan penyelesaian laporan skripsi ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberi keberkahan kepada keduanya di dunia maupun di akhirat.
3. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.BM (K) selaku dekan Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin atas bantuan moril selama Penulis menempuh jenjang pendidikan.
4. drg. Andi Anggun Mauliana Putri, Sp.PM selaku dosen pembimbing yang telah memberi bimbingan, baik bersifat akademik dan non-akademik, motivasi, arahan, waktu dan tenaganya dalam penyelesaian laporan skripsi ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan nikmat kesehatan dan keberkahan kepada beliau.
5. drg. Muhammad Iqbal, Sp.Pros. selaku dosen penasihat akademik atas bimbingan, nasihat, dukungan, dan motivasi yang tak henti-hentinya diberikan kepada Penulis selama perkuliahan.
6. Seluruh dosen, staf akademik, TU, dan perpustakaan FKG UNHAS yang telah banyak membantu Penulis.

7. Teman seperjuangan skripsi, Aprilia Reski Perdani yang senantiasa memberi semangat dan masukan dalam penyusunan skripsi ini.
8. Teman dekat saya Rini Kartini Kadir yang senantiasa menemani, mendukung, memberikan masukan, dan mendampingi Penulis selama penyusunan skripsi ini.
9. Teman-teman *Alpha Team*, Muhammad Reski Asri, Akbar, Zulfadillah Putra Utama, Raden Putra Sanjaya, Andi Muhammad Ferdian Alfarabi, Andi Khaerullah, dan Sultan Iskandar Majid, yang senantiasa memberi Penulis masukan dan semangat dalam perkuliahan, masa-masa ujian, dan penyelesaian skripsi.
10. Teman-teman Angkatan Obturasi 2017 yang tentu saja tidak dapat Penulis sebutkan satu persatu, terutama Muhammad Alif Reski selaku ketua angkatan, terimakasih atas segala suka duka yang dilalui mulai dari awal perkuliahan dan seterusnya. Kita tumbuh dan bersenyawa. Terima kasih telah bersedia bertahan bersama-sama.
11. Teman-teman Kelompok 15 KKN-PK Universitas Hasanuddin Angkatan 59 atas dukungan, semangat, ilmu baru, serta kritikan dan nasehat yang diberikan kepada Penulis.
12. Serta berbagai pihak yang berperan dalam proses penyelesaian skripsi ini yang karena keterbatasan tidak dapat Penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa di dalam penulisan skripsi ini terdapat kekurangan dan jauh dari sempurna. Oleh sebab itu, Penulis berharap adanya kritik dan saran demi perbaikan di masa yang akan datang. Terakhir, Penulis berharap semoga tulisan ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan mendapat berkah Allah SWT. Semoga di tengah kondisi pandemi ini, Allah SWT senantiasa memberikan hikmah pelajaran dan kesehatan bagi kita semua. Aamiin.

Data, 9 Agustus 2020

Ahmad Rafiesa Guna

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
SURAT PERNYATAAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
BAB I.....	13
PENDAHULUAN.....	13
1.1 Latar Belakang.....	13
1.2 Rumusan Masalah.....	14
1.3 Tujuan Penulisan.....	14
1.3.1 Tujuan Umum.....	14
1.3.2 Tujuan Khusus.....	14
1.4 Manfaat Penulisan.....	15
1.4.1 Manfaat Praktis.....	15
1.4.2 Manfaat Teoritis.....	15
1.5 Sumber Penulisan.....	15
1.6 Sumber Manajemen Penulisan.....	15
BAB II.....	17
TINJAUAN PUSTAKA.....	17
2.1 Konsep Dasar COVID-19.....	17
2.1.1 Definisi.....	17
2.1.2 Transmisi COVID-19.....	18
2.1.3 Patogenesis COVID-19.....	21
2.1.4 Karakteristik Epidemiologi COVID-19.....	23
2.1.5 Manifestasi Klinis COVID-19.....	24

2.2 Peranan Saliva sebagai Biomarker	24
2.3 Metode Pengambilan Sample Saliva	25
2.4 Metode Diagnosis COVID-19 Menggunakan Saliva	26
2.5 Kelebihan dan Kekurangan Saliva sebagai Media Diagnosis	27
2.6 Prospek Saliva sebagai Media Diagnosis dibandingkan Jenis Spesimen Lainnya	28
2.7 Kerangka Teori	30
BAB III	31
PEMBAHASAN	31
BAB IV	35
PENUTUP	35
4.1 Simpulan	35
4.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	xxxvii

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur <i>Coronavirus</i>	18
Gambar 2.2	Transmisi <i>Coronavirus</i>	18
Gambar 2.3	Transmisi COVID-19.....	19
Gambar 2.4	Gangguan sistemik dan pernapasan yang disebabkan oleh infeksi COVID-19.....	20
Gambar 2.5	Respon tubuh terhadap <i>Coronavirus</i>	22
Gambar 3.1	Titer SARS-CoV-2 lebih tinggi di saliva daripada swab nasofaring dari pasien rawat inap di rumah sakit.....	31
Gambar 3.2	Scatter plot nilai LDH (a) atau usCRP (c) pada nilai ambang siklus rRT-PCR. Panel (b) dan (d) menunjukkan plot yang sama menggunakan residu LDH dan usCRP.....	32
Gambar 3.3	<i>Median cycle threshold (Ct) value</i> pada swab nasofaring dan spesimen saliva.....	34

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Informasi dan hasil deteksi COVID-19 pada pasien kritis.....	33
-----------	--	----

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada bulan Desember 2019, wabah penyakit baru *Corona Virus Disease* (COVID)-19 yang disebabkan oleh sindrom pernafasan akut parah yang baru diidentifikasi sebagai *Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dilaporkan di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina.¹ Virus ini dapat ditularkan dari manusia ke manusia dan telah menyebar secara luas di China dan lebih dari 190 negara lainnya. Pada tanggal 12 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) mengumumkan bahwa COVID-19 berstatus pandemik. Hingga tanggal 29 Maret 2020, terdapat 634.835 kasus dan 33.106 jumlah kematian di seluruh dunia, sedangkan di Indonesia telah ditetapkan sebanyak 1.528 kasus dengan positif COVID-19 dan 136 kasus kematian.^{2,3}

Gejala klinis khas dari pasien adalah demam, batuk kering, kesulitan bernafas (*dyspnoea*), sakit kepala, dan pneumonia. Onset penyakit dapat menyebabkan kegagalan pernapasan progresif karena kerusakan alveolar (seperti yang diamati dengan gambar *transverse chest computerized-tomography images*) dan bahkan kematian.^{4,5} Deteksi 2019-nCoV yang cepat dan akurat sangat penting dalam mengendalikan wabah ini di masyarakat maupun rumah sakit. Uji diagnostik yang direkomendasikan untuk COVID-19 adalah swab nasofaring dan orofaring yang merupakan jenis pemeriksaan yang mengambil spesimen pada saluran pernapasan. Namun, pengumpulan jenis-jenis spesimen ini membutuhkan kontak erat antara petugas kesehatan dan pasien sehingga menimbulkan risiko penularan infeksi ke petugas kesehatan, demikian pula sebaliknya. Selain itu, pengumpulan spesimen nasofaring atau orofaring menyebabkan ketidaknyamanan dan dapat menyebabkan perdarahan, terutama pada pasien dengan trombositopenia. Sputum adalah spesimen saluran pernapasan bawah non-invasif, tetapi hanya 28% dari pasien 2019-nCoV dalam satu seri kasus dapat

menghasilkan dahak untuk evaluasi diagnostik. Oleh karena berbagai kelemahan tersebut, maka diperlukan suatu metode diagnosis lain untuk mengatasinya.⁶

Berdasarkan hasil penelusuran jurnal yang telah dilakukan, diketahui bahwa penilaian diagnosis menjadi lebih mudah dan dapat mengurangi risiko penularan COVID-19 dengan menggunakan media diagnosis saliva. Saliva saat ini menjadi salah satu media yang banyak diteliti untuk mengatasi kekurangan dari metode sebelumnya. Hal tersebut mendasari penyusunan kajian literatur ini untuk mengetahui sejauh mana perkembangan penelitian yang ada saat ini mengenai efektivitas media saliva sebagai biomarker diagnosis COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Metode pengambilan sampel menggunakan swab merupakan salah satu media diagnosis yang digunakan dan menjadi *gold standard* dalam mendiagnosis COVID-19. Namun, metode ini memiliki banyak kekurangan, seperti berpotensi mentransmisikan infeksi pada petugas kesehatan dan dapat menyebabkan perdarahan pada pasien yang menderita penyakit tertentu, seperti trombositopenia. Berdasarkan tinjauan tersebut, maka saat ini diketahui bahwa diperlukan suatu media diagnosis yang lebih aman dan nyaman bagi pasien, serta berisiko rendah dalam menyebabkan transmisi virus antara klinisi-pasien, dan sebaliknya. Salah satu media yang saat ini banyak diteliti untuk mengatasi kekurangan dari metode lainnya adalah saliva. Hal tersebut mendasari penyusunan kajian literatur ini untuk mengetahui sejauh mana perkembangan penelitian saat ini mengenai efektivitas media saliva sebagai biomarker diagnosis COVID-19.

1.3 Tujuan Penulisan

1.3.1 Tujuan Umum

Kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui peranan saliva sebagai biomarker diagnostik COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui kelebihan dan kekurangan saliva sebagai media diagnosis COVID-19.

2. Untuk mengetahui karakteristik epidemiologi COVID-19.
3. Untuk mengetahui prospek saliva sebagai media diagnosis dibandingkan jenis spesimen lainnya.

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat Praktis

Diharapkan kajian literatur ini dapat menambah pengetahuan dan wawasan mengenai saliva sebagai biomarker dalam mendeteksi infeksi COVID-19.

1.4.2 Manfaat Teoritis

Kajian literatur ini diharapkan sebagai media informasi masyarakat terkait *Coronavirus disease* dan diharapkan menambah khasanah dan perkembangan ilmu pengetahuan kedokteran gigi, khususnya terkait bidang Ilmu Penyakit Mulut.

1.5 Sumber Penulisan

Sumber literatur dalam penyusunan karya tulis ini terutama berasal dari jurnal penelitian *online* yang menyediakan jurnal artikel gratis dalam format PDF, seperti: Pubmed, Proquest, Google scholar, Elsevier (SCOPUS) dan sumber relevan lainnya. Selain itu juga digunakan sumber-sumber lain, seperti buku teks dari perpustakaan, hasil penelitian nasional, dan data kesehatan nasional. Untuk menjaga agar informasi tetap mutakhir, maka informasi yang digunakan terutama berasal dari sumber publikasi ilmiah terbaru tentang topik permasalahan yang akan dikaji.

1.6 Sumber Manajemen Penulisan

Untuk mengatur penulisan kajian literatur ini, maka langkah-langkah yang telah dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Mengumpulkan informasi dari beberapa sumber yang berkaitan dengan topik studi

2. Melakukan kompilasi data menggunakan metode matriks dan sintesis informasi dari literatur/jurnal yang dijadikan sebagai acuan
3. Tinjauan literatur
4. Untuk memastikan bahwa prosedur manajemen literatur yang disebutkan di atas sudah tepat, maka penulis melakukan diskusi yang dilakukan secara intensif dengan pembimbing.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

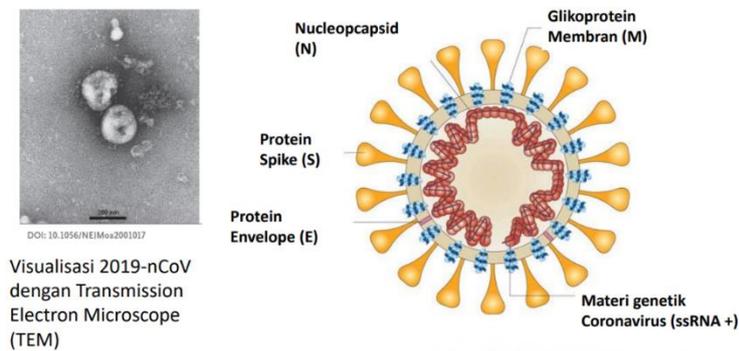
2.1 Konsep Dasar COVID-19

2.1.1 Definisi

Coronavirus berasal dari *family Coronaviridae* dan ordo *Nidovirales* yang merupakan virus RNA tidak bersegmen, *enveloped*, dan *positive sense* yang secara luas tersebar pada manusia dan mamalia lainnya. Salah satu contoh *Coronavirus*, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV telah menyebabkan lebih dari 10.000 kasus kumulatif dalam dua dekade terakhir, dengan angka mortalitas sebesar 10% pada kasus SARS-CoV dan 37% pada kasus MERS-CoV.⁷ Jenis *Coronavirus* terbaru ditemukan pada manusia di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada Desember 2019 dan telah dinyatakan sebagai SARS-CoV-2 yang terkait erat dengan *Betacoronavirus* yang terdeteksi pada kelelawar (88%).⁷

Berdasarkan anatominya, *Coronavirus* memiliki kapsul, berbentuk bulat atau elips, umumnya pleiomorfik dengan diameter sekitar 50-200 nm. Struktur *Coronavirus* membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau *spike* protein merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama pada penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel inang (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang). Virion sebagian besar berbentuk bola, dengan glikoprotein (S) yang diikat dalam *envelope*. Protein struktural tambahan meliputi *envelope* (E), matriks (M), dan nukleokapsid (N).

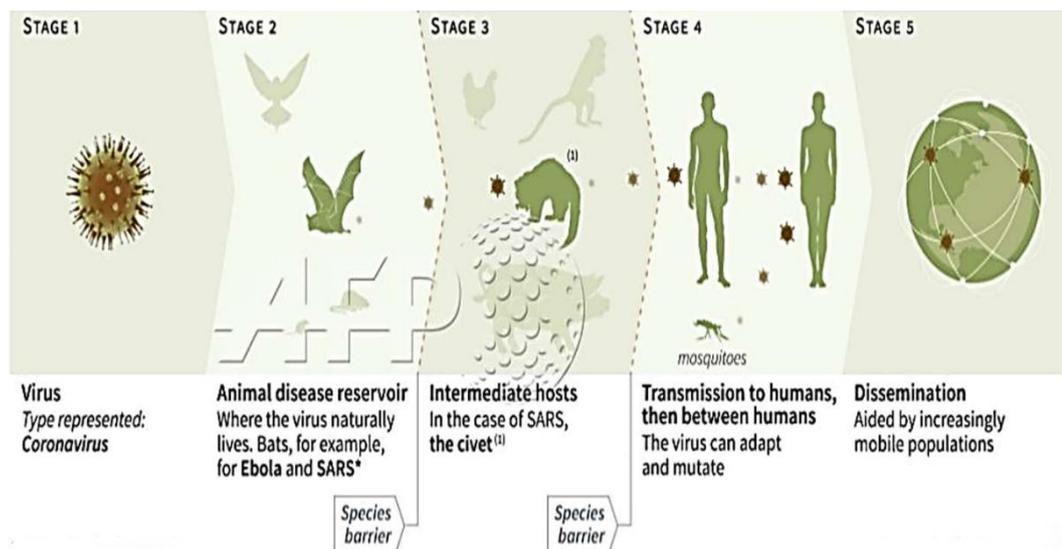
Coronavirus bersifat sensitif terhadap panas dan secara efektif dapat diinaktifkan oleh disinfektan yang mengandung klorin, pelarut lipid dengan suhu 56°C selama 30 menit, eter, alkohol, asam perioksiasetat, detergen non-ionik, formalin, agen pengoksidasi dan kloroform terbukti efektif dalam menonaktifkan virus dibandingkan dengan klorheksidin yang tidak efektif dalam menonaktifkan virus.⁷ Pusat Pengembangan Bioteknologi Nasional China mengindikasikan bahwa Klorokuin adalah salah satu obat yang dapat digunakan untuk menghambat tahap replikasi awal *Coronavirus* SARS-CoV-2 baru yang menyebabkan COVID-19 secara *in vitro*.⁸



Gambar 2.1 Struktur *Coronavirus*
Sumber : Fibriani A. Bakteri vs Virus. 2019

2.1.2 Transmisi COVID-19

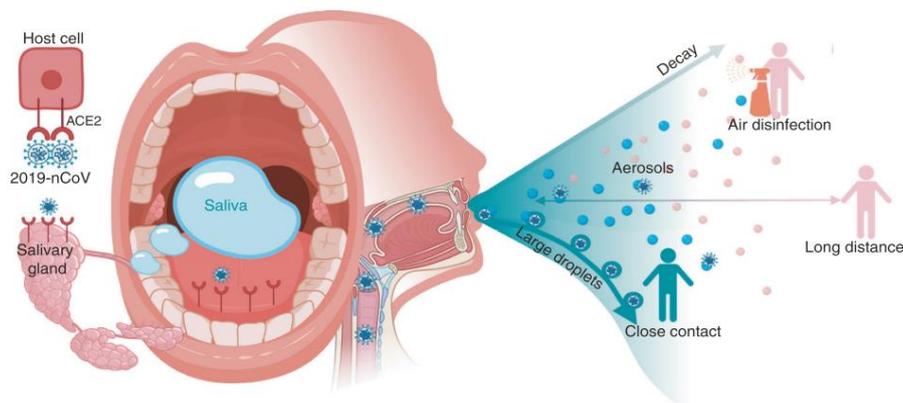
Saat ini diketahui terdapat tujuh tipe *Coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, dimana dari tujuh virus tersebut, salah satunya adalah *Coronavirus* tipe baru yang menjadi penyebab kejadian luar biasa di Wuhan, yakni *Novel Coronavirus* 2019 (2019-nCoV), sedangkan enam tipe lainnya, yaitu dua *alphacoronavirus* (229E dan NL63) dan empat *betacoronavirus*, yakni OC43, HKU1, *Middle East Respiratory Syndrome-associated Coronavirus* (MERS-CoV), dan *Severe Acute Respiratory Syndrome-associated Coronavirus* (SARS-CoV). Isolat 229E dan OC43 ditemukan sekitar 50 tahun yang lalu, sedangkan NL63 dan HKU1 telah diidentifikasi mengikuti kejadian luar biasa pada SARS, dimana NL63 dikaitkan dengan penyakit akut laringotrakeitis.⁹



Gambar 2.2 Transmisi *Coronavirus*
Sumber : PDPI. Pneumonia Covid-19. Diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia; 2020

Transmisi dapat terjadi melalui droplet ketika seseorang melakukan kontak dekat (dalam jarak 1 meter) dengan individu infeksius yang mengalami gejala pernapasan (misalnya batuk atau bersin) melontarkan droplet berpotensi infeksius (yang umumnya dianggap berdiameter $> 5-10 \mu\text{m}$) dan mengenai mukosa mulut, hidung, atau konjungtiva dari individu non-infeksius. Transmisi melalui droplet juga dapat terjadi melalui fomites di lingkungan terdekat di sekitar orang yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan di lingkungan terdekat atau dengan benda yang digunakan oleh orang yang terinfeksi (misalnya stetoskop atau termometer).^{10,11}

Saliva adalah media transmisi droplet saliva dengan ukuran berbeda yang dihasilkan oleh pernapasan, bicara, dan bersin. Droplet yang berukuran besar dapat dengan mudah jatuh ke lantai dan hanya dapat menjangkau transmisi jarak pendek. Namun demikian, saliva dapat membentuk aerosol dan ditransmisikan ke tempat yang jauh di sepanjang aliran udara, terutama pada ruang tertutup. Sejauh ini, tidak terdapat adanya bukti kuat yang mendukung bahwa SARS-nCoV atau 2019-nCoV dapat bertahan di udara luar ruangan dalam waktu yang lama dan menyebabkan transmisi aerosol jarak jauh. Oleh karena itu, mengenakan masker untuk mencegah transmisi droplet saliva infeksius, desinfeksi udara dan benda dalam ruangan secara menyeluruh, dan menjaga jarak antar individu agar tidak terpapar droplet saliva yang infeksius dapat menjadi cara untuk mengurangi risiko transmisi 2019-nCoV.¹²



Gambar 2.3 Transmisi COVID-19.

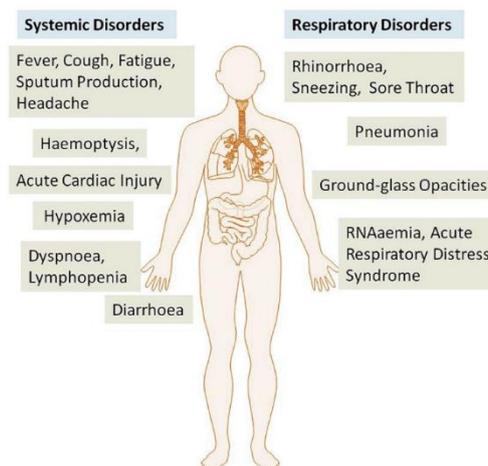
Sumber: Azzi L, Carcano G, Gianfagna F. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2.2020.

2.1.3 Gejala COVID-19

Gejala infeksi COVID-19 muncul setelah masa inkubasi dengan periode waktu sekitar 5,2 hari. Periode dari timbulnya gejala COVID-19 hingga kematian berkisar antara 6 hingga 41 hari dengan median 14 hari. Periode ini tergantung pada usia pasien dan status sistem imunitas pasien. Masa inkubasi dapat menjadi lebih pendek pada pasien yang berusia > 70 tahun dibandingkan dengan mereka yang berusia di bawah 70 tahun.¹³

Gejala klinis khas yang terjadi pada pasien COVID-19, yaitu demam, batuk, malaise, dispnea, dan pneumonia. Gejala lain yang jarang muncul namun dapat juga ditemukan, termasuk produksi dahak, hemoptisis, nyeri kepala, dan gejala gastrointestinal seperti diare, mual, dan muntah. Oleh karena itu, selain penyebaran virus melalui sekresi oral dan hidung, kemungkinan penularan fecal-oral juga diduga dapat terjadi. Penularan juga dapat terjadi pada awal proses penyakit, bahkan sebelum gejala muncul, sehingga terdapat potensi penularan tanpa gejala.^{3,14}

Dalam beberapa kasus, gambaran opasitas *ground-glass* perifer dapat diamati di daerah sub-pleural kedua paru yang kemungkinan menginduksi respon imun sistemik dan lokal *host* yang menyebabkan peningkatan peradangan. Akan tetapi, pengobatan beberapa kasus dengan inhalasi interferon tidak menunjukkan efek klinis dan justru memperburuk kondisi pasien dengan meningkatkan kekeruhan paru.¹³



Gambar 2.4 Gangguan sistemik dan pernapasan yang disebabkan oleh infeksi COVID-19.
Sumber: Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109.

2.1.3 Patogenesis COVID-19

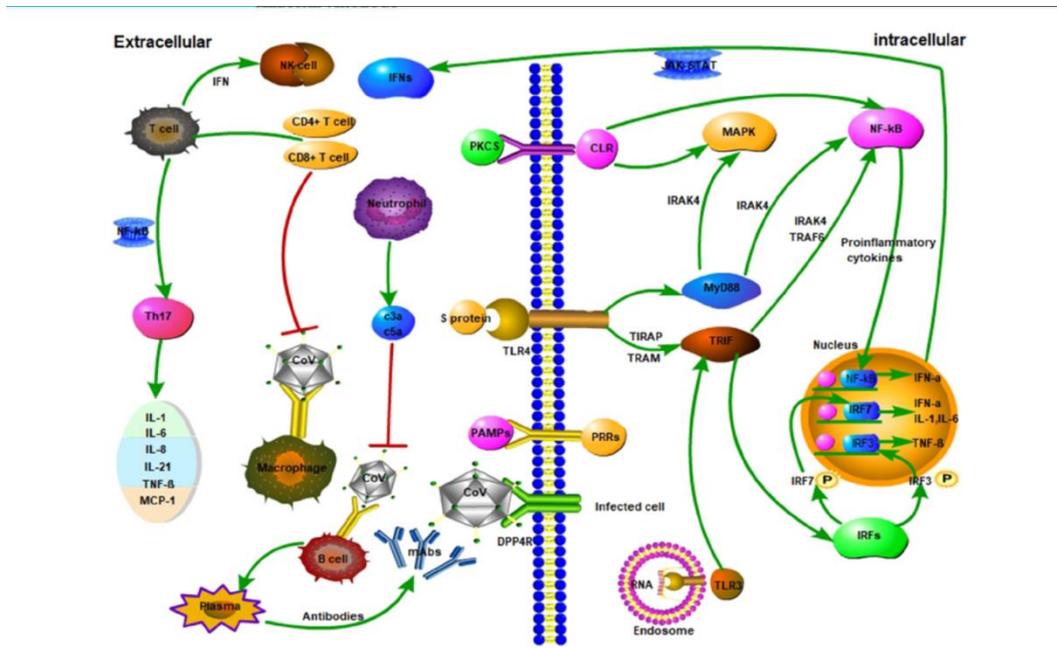
Coronavirus disebut dengan virus zoonotik, yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Sebagian besar *Coronavirus* juga menginfeksi hewan dan bersirkulasi di hewan. *Coronavirus* menyebabkan sejumlah besar penyakit pada hewan dan kemampuannya menyebabkan penyakit berat pada hewan, seperti babi, sapi, kuda, kucing, dan ayam. Secara umum, alur transmisi *Coronavirus* dari hewan ke manusia dan dari manusia ke manusia dapat terjadi melalui transmisi kontak, droplet, feses dan oral.⁹

Coronavirus merupakan virus RNA untai tunggal ~30 kb, memiliki envelop, positive-sense. Virus ini menginfeksi berbagai spesies host. Sebagian besar dibagi menjadi empat genus; α , β , γ , dan δ berdasarkan struktur genomnya. α dan β coronavirus hanya menginfeksi mamalia. Human coronavirus seperti 229E dan NL63 dapat menyebabkan common cold dan croup serta termasuk dalam α coronavirus. Sebaliknya, SARS-CoV, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), dan SARS-CoV-2 diklasifikasikan sebagai β coronavirus.¹⁵

Siklus hidup virus pada host meliputi 5 langkah berikut: attachment, penetrasi, biosintesis, maturasi dan pelepasan. Setelah virus mengikat reseptor host (attachment), virus ini memasuki sel host melalui endositosis atau fusi membran (penetrasi). Setelah RNA virus dilepaskan ke dalam sel host, RNA virus memasuki nucleus untuk bereplikasi. mRNA virus digunakan untuk membuat protein-protein virus (biosintesis). Kemudian, partikel virus baru pun dibuat (maturasi) dan akhirnya dilepaskan.¹⁵

Coronavirus terdiri dari empat struktur protein; *spike* (S), membran (M), envelop (E) dan nukleokapsid (N). *Spike* terdiri dari glikoprotein trimetrik transmembran yang menonjol dari permukaan virus yang menentukan keragaman *coronavirus* dan *tropisme host*. Spike terdiri dari dua subunit fungsional; subunit S1 bertanggung jawab untuk mengikat reseptor *host* dan subunit S2 untuk fusi membran virus dan sel. *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) diidentifikasi sebagai reseptor fungsional SARS-CoV. Analisis struktural dan fungsional menunjukkan bahwa spike SARS-CoV-2 juga terikat pada ACE2. Ekspresi ACE2 tinggi pada paru, jantung, ileum, ginjal dan kandung kemih. Di paru-paru, ACE2

sangat banyak pada sel epitel paru-paru. Apakah SARS-CoV-2 mengikat target tambahan atau tidak, diperlu penyelidikan lebih lanjut.¹⁵



Gambar 2.5 Respon tubuh terhadap Coronavirus

Sumber: Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020

Respon imun innate dan adaptif dari infeksi *Coronaviruses* (CoV) selama infeksi, mengaktifkan makrofag yang kemudian mengaktifkan antigen CoV ke sel-T. Proses ini mengarah pada aktivasi dan diferensiasi sel-T, termasuk sel produksi sitokin yang terkait dengan subset sel-T yang berbeda (yaitu, Th17), diikuti oleh pelepasan sitokin secara masif untuk respon imun amplifikasi. Produksi yang berkelanjutan dari mediator ini karena virus yang bertahan memiliki efek negatif pada NK, dan aktivasi sel-T CD8⁺. Namun, Sel-T CD8⁺ menghasilkan mediator yang sangat efektif untuk membersihkan CoV. Perlekatan CoV ke DPP4R pada sel inang melalui protein S mengarah ke munculnya RNA genom di sitoplasma. Respon imun terhadap dsRNA dapat dihasilkan sebagian selama replikasi CoV. TLR-3 peka oleh dsRNA dan kaskade jalur pensinyalan (aktivasi IRF dan NF-κB, masing-masing) diaktifkan untuk menghasilkan IFN tipe I dan proinflamasi, sitokin. Produksi IFN tipe I penting untuk meningkatkan pelepasan protein antivirus untuk melindungi sel yang tidak terinfeksi.¹⁶

Terkadang, protein aksesori CoV dapat mengganggu pensinyalan TLR-3 dan mengikat dsRNA CoV selama replikasi untuk mencegah aktivasi TLR-3 dan menghindari respon imun. TLR-4 mungkin mengenali protein S dan mengarah pada aktivasi sitokin proinflamasi melalui pensinyalan yang bergantung pada MyD88. Interaksi sel virus mengarah pada produksi yang kuat dari mediator kekebalan. Sekresi kemokin dan sitokin dalam jumlah besar (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β , dan MCP-1) dipromosikan dalam sel yang terinfeksi sebagai tanggapan terhadap infeksi CoV. Kemokin dan sitokin ini kemudian merekrut limfosit dan leukosit ke tempat infeksi.¹⁶

2.1.4 Karakteristik Epidemiologi COVID-19

Berdasarkan hasil berbagai penelitian mengenai genetik dan epidemiologi, penelitian yang dilakukan oleh Del Rio dan Malani, dkk (2020) menunjukkan bahwa wabah COVID-19 menular dari hewan ke manusia kemudian dilanjutkan dari manusia ke manusia secara berkelanjutan. Penularan antar manusia terjadi terutama melalui transmisi droplet pernapasan dan kontak. Selain itu, terdapat risiko penularan fecal-oral yang ditunjukkan oleh penelitian House, dkk (2020) yang mengidentifikasi keberadaan SARS-CoV-2 dalam feses pasien dari China dan Amerika Serikat.¹⁴

Meskipun pasien dengan gejala COVID-19 telah menjadi sumber utama penularan, pengamatan terbaru menunjukkan bahwa pasien tanpa gejala dan pasien dalam masa inkubasi juga merupakan pembawa SARS-CoV-2.¹⁷ Gambaran epidemiologi COVID-19 membuat kontrolnya sangat ekstrim, karena sulit untuk mengidentifikasi dan mengkarantina pasien pada waktunya sehingga dapat mengakibatkan akumulasi SARS-CoV-2 di masyarakat.¹⁷ Selain itu, masih harus dibuktikan apakah pasien dalam fase pemulihan merupakan sumber penularan yang potensial.¹⁴

Masa inkubasi COVID-19 diperkirakan rata-rata 5 hingga 6 hari, tetapi dapat mencapai 14 hari. Masa inkubasi selama 14 hari tersebut saat ini digunakan sebagai durasi secara umum untuk observasi medis dan karantina dari individu yang terpapar. Pengamatan saat ini menunjukkan bahwa individu dari segala usia umumnya rentan terhadap penyakit menular ini. Akan tetapi, mereka yang berada

dalam kontak dekat terhadap pasien COVID-19 dengan gejala (simtomatik) dan tanpa gejala (asimtomatik), termasuk tenaga medis dan pasien lain di rumah sakit berada pada risiko lebih tinggi terinfeksi SARS-CoV-2.¹⁴

2.1.5 Manifestasi Klinis COVID-19

Sebagian besar pasien COVID-19 mengalami demam dan batuk kering, sementara beberapa juga mengalami sesak napas, kelelahan, dan gejala atipikal lainnya, seperti nyeri otot, kebingungan, sakit kepala, sakit tenggorokan, diare, dan muntah. Pada beberapa pasien, gejala yang muncul tampak ringan, bahkan tidak disertai dengan demam (asimtomatik).¹⁴ Sebagian besar pasien memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal. Terdapat beberapa sindrom klinis yang dapat muncul pada pasien yang terinfeksi, dimana pola yang paling umum dilaporkan berupa pneumonia bilateral dengan gambaran *groundglass opalesence* serta efusi pleura bilateral pada hasil *Computed Tomography* (CT) dada.⁹

Perburukan dapat terjadi secara cepat dan progresif, ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi, dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari dapat ditemukan pada kasus berat.⁹ Secara umum, usia yang lebih tua dan keberadaan kondisi komorbiditas yang mendasari (misalnya diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular) dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.¹⁴

2.2 Peranan Saliva sebagai Biomarker

Saliva memainkan peran paling penting dalam homeostasis rongga mulut, termasuk dalam membersihkan dan melembabkan mukosa mulut dan gigi, artikulasi, dan menelan.¹⁵ Terdapat tiga kelenjar saliva mayor pada manusia, yaitu parotis, submandibular, dan sublingual.¹⁸ Saliva memberikan perlindungan pada permukaan gigi dan mukosa rongga mulut terhadap paparan biologis, kimia, dan mekanis. Saliva dianggap sebagai komponen pertahanan utama rongga mulut yang merupakan garis pertama pertahanan terhadap agen *Reactive Oxidative Stress* (ROS) yang diinduksi oleh asap tembakau, alkohol, narkoba, dan xenobiotik lain yang terkandung di dalam makanan.¹⁵

Saliva adalah bahan diagnostik non-invasif yang dapat menjadi pengganti darah dalam pengawasan, menentukan prognosis dan pengobatan berbagai penyakit. Selain itu, saliva mengandung berbagai macam komposisi yang menunjukkan tingkat biomarker lebih baik dibandingkan komposisi plasma. Kelebihan lain, saliva sebagai biomarker mencakup perubahan dalam indikator biokimiawi RNA, DNA, dan protein mikrobiota oral. Saliva memiliki banyak keuntungan dibandingkan dengan analisis biokimia darah dalam praktik klinis medis sehari-hari, yaitu mudah dan non-invasif, tanpa risiko luka jarum suntik, dan kerjasama yang baik dari pasien. Selain itu, senyawa saliva memiliki jangka waktu penyimpanan yang relatif lebih lama jika dibandingkan dengan darah, serta menghemat biaya, lebih efektif untuk skrining populasi besar, dan mengurangi risiko tertular penyakit bagi dokter dan pasien.¹⁵

2.3 Metode Pengambilan Sample Saliva

Pengambilan saliva dilakukan melalui teknik *drolling*. Teknik ini hanya memungkinkan untuk mengumpulkan cairan oral dengan demikian tidak termasuk sekresi lendir dari orofaring atau saluran pernapasan bawah (sputum/dahak).¹⁹ Situasi klinis pasien diklasifikasikan berdasarkan Rencana Diagnosis dan Perawatan COVID-19 yang dikeluarkan oleh Komisi Kesehatan Nasional Tiongkok. Ketika seorang pasien menjalani intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanik, saliva dikumpulkan secara intraoral oleh dokter dengan menggunakan pipet. Bila memungkinkan, pengambilan saliva kedua dikumpulkan setelah 4 hari.¹⁹

Pada 33 pasien yang dilakukan tes spesimen nasofaring dinyatakan negatif 2019-nCoV juga menunjukkan hasil yang sama pada semua spesimen saliva, Di antara pasien dengan spesimen saliva serial tersedia, ditemukan penurunan viral load secara umum untuk sebagian besar pasien, tetapi 1 pasien mengalami pelepasan virus dalam saliva setidaknya selama 11 hari setelah rawat inap. Penggunaan saliva lebih disukai daripada spesimen nasofaring atau orofaring untuk pemantauan viral load serial karena ini akan mengurangi ketidaknyamanan pasien dan mengurangi bahaya kesehatan bagi petugas layanan kesehatan selama pengambilan sampel berulang. Pengalaman kami dengan SARS pada tahun 2003

menunjukkan bahwa viral load sering mencapai puncaknya pada hari ke 10 setelah timbulnya gejala. Oleh karena itu, deteksi dini dan isolasi kasus sangat strategis untuk pengendalian infeksi dan memberikan kesempatan bagi terapi antivirus untuk menurunkan viral load puncak.⁶

2.4 Metode Diagnosis COVID-19 Menggunakan Saliva

Diagnosis COVID-19 dapat didasarkan pada informasi epidemiologi (misalnya, riwayat perjalanan atau tinggal di daerah yang terkena dampak pada 14 hari sebelum terdapat gejala), gejala klinis, hasil gambaran CT-scan, dan tes laboratorium, misalnya *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) pada spesimen saluran pernapasan sesuai dengan standar WHO.¹⁷ *Human coronavirus* (HCoV) endemik telah dideteksi dari berbagai spesimen saluran pernapasan atas dengan swab tenggorokan (nasofaring dan orofaring), dan saluran pernapasan bawah (sputum, bilasan bronkus, bronchoalveolar lavage, jika menggunakan *endotracheal tube* dapat berupa aspirat endotrakeal).⁷ Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk diagnosis COVID-19 adalah pemeriksaan kimia darah.⁹

Pemeriksaan foto, CT-scan, dan USG thorax. Pada pencitraan dapat menunjukkan adanya opasitas bilateral, konsolidasi subsegmental, lobar atau kolaps paru atau nodul, tampilan *groundglass*. Pada stage awal, terlihat bayangan multiple plak kecil dengan perubahan interstitial yang jelas terlihat pada perifer paru dan kemudian berkembang menjadi bayangan *multiple ground-glass* dan infiltrat di kedua paru. Pada kasus berat, dapat ditemukan konsolidasi paru bahkan “*white -lung*” dan efusi pleura.⁹

Pemeriksaan dengan metode *rapid test* antigen secara teoritis dapat memberikan keuntungan berupa hasil deteksi yang cepat dan lebih murah dari *Human Coronaviruses* (HCoVs) tetapi cenderung sulit dan sensitivitasnya kurang berdasarkan pengalaman menggunakan metode ini untuk mendeteksi virus influenza (flu). Dalam artikel yang dikemukakan Diao, dkk (2019), menyatakan bahwa *fluorescence immuno-chromatography assay* melalui swab di nasofaring untuk diagnosis COVID-19 menunjukkan hasil yang akurat, cepat, serta metode sederhana untuk mendeteksi protein nukleokapsid dari SARS-CoV-2.¹⁷

Terdapat beberapa anjuran dalam melakukan pengambilan spesimen untuk pemeriksaan RT-PCR SARS-CoV-2 yang dapat diikuti untuk meminimalkan risiko paparan tenaga medis, antara lain:¹⁸

- Perlu menggunakan Alat Pelindung Diri (APD) yang tepat.
- Ketika mengambil sampel dari saluran napas atas, gunakan swab viral (dacron steril atau rayon, bukan kapas) dan media transport virus.
- Jangan mengambil sampel dari tonsil atau hidung. Klinisi dapat mengambil sampel pada saluran napas bawah jika langsung tersedia, seperti pasien dengan intubasi.
- Jangan menginduksi sputum karena meningkatkan risiko transmisi aerosol.
- Bila tidak terdapat RT-PCR, maka dapat dilakukan pemeriksaan serologi.

Berdasarkan hasil penelitian mengenai konsistensi COVID-2019 di saliva, penelitian yang dilakukan oleh Kelvin, dkk (2020) menunjukkan bahwa 2019-nCoV dapat dideteksi dalam spesimen saliva pada 11 dari 12 pasien yang diteliti. Spesimen saliva menunjukkan penurunan kadar RNA 2019-nCoV saliva setelah rawat inap. Kultur virus menunjukkan bahwa virus hidup terdapat dari 3 pasien.⁶ Pengumpulan saliva dilakukan dengan meminta pasien meludah ke dalam wadah steril yang disediakan sehingga dapat mengurangi risiko penularan.¹⁹ Pemeriksaan pasien dilakukan pada saat gejala infeksi COVID-19 muncul setelah masa inkubasi sekitar 5,2 hari. Periode dari timbulnya gejala COVID-19 hingga kematian berkisar antara 6 hingga 41 hari dengan median 14 hari. Periode ini tergantung pada usia pasien dan status sistem kekebalan tubuh pasien.¹³

2.5 Kelebihan dan Kekurangan Saliva sebagai Media Diagnosis

Ada beberapa kelebihan dalam menggunakan spesimen saliva untuk diagnosis 2019-nCoV. Pertama, spesimen saliva dapat diberikan oleh pasien dengan mudah tanpa prosedur invasif. Oleh karena itu, penggunaan spesimen saliva dapat mengurangi risiko penularan nosokomial 2019-nCoV.¹⁸ Kasus infeksi 2019-nCoV di antara petugas kesehatan telah ditemukan, dengan setidaknya satu kasus kematian. Kedua, penggunaan saliva akan memungkinkan pengumpulan spesimen di luar rumah sakit di mana ruang isolasi infeksi-udara tidak tersedia, seperti di klinik rawat jalan atau di masyarakat. Sejumlah besar individu memerlukan

skrining, saliva akan mewakili tipe spesimen non-invasif yang praktis dan mudah diperoleh. Ketiga, karena petugas kesehatan tidak diharuskan mengumpulkan spesimen saliva, penggunaan spesimen saliva akan menghilangkan waktu tunggu pasien dalam pengumpulan spesimen. Oleh karena itu, hasilnya akan tersedia lebih cepat. Ini sangat penting dalam pemeriksaan klinis karena terbatasnya jumlah staf yang tersedia.⁶

Sampel saliva lebih aman untuk ditangani serta mudah dikirim dan disimpan. saliva tidak menggumpal dan membutuhkan manipulasi lebih sedikit daripada darah dan prosedur pengambilannya ekonomis sehingga mengurangi biaya keseluruhan untuk pasien dan penyedia layanan kesehatan.²⁰ Akan tetapi pemeriksaan menggunakan saliva paling tepat dilakukan pada hari ke 10 setelah munculnya gejala untuk menghindari hasil *false negatif* dan *false positif*. Oleh karena itu, penggunaan saliva tidak diindikasikan untuk diagnosis dini infeksi 2019-nCoV.⁵

2.6 Prospek Saliva sebagai Media Diagnosis dibandingkan Jenis Spesimen Lainnya

Diagnosis dan pemantauan penyakit seringkali memerlukan prosedur invasif yang menyakitkan seperti pengambilan darah berulang. Penemuan biomarker mikroba, imunologis, dan biomarker saliva menawarkan pemeriksaan dengan memanfaatkan cairan oral untuk mengevaluasi kondisi individu yang sehat dan berpenyakit.²⁰

Pengambilan sampel darah membutuhkan tenaga kesehatan yang sangat terlatih, sedangkan pengambilan saliva dapat dilakukan oleh semua orang, termasuk pengambilan sendiri. Prosedur pengambilan saliva tidak invasif dan tidak menimbulkan rasa sakit serta mengurangi rasa tidak nyaman yang dialami kebanyakan orang dibandingkan pengambilan darah berulang.²⁰

Penggunaan saliva lebih disukai dibandingkan spesimen nasofaring atau orofaring untuk pemantauan virus secara berkala karena dapat mengurangi ketidaknyamanan pada pasien dan mengurangi bahaya kesehatan bagi petugas kesehatan selama pengambilan sampel secara berulang. Kultur virus positif

menunjukkan bahwa saliva mengandung virus aktif yang memungkinkan penularan.²⁰

Ditemukannya 2019-nCoV dalam saliva pasien menunjukkan kemungkinan infeksi kelenjar saliva. Virus pernapasan dianggap ditularkan dari orang ke orang melalui kontak langsung atau tidak langsung, atau melalui tetesan kasar atau halus, sehingga saliva dapat dikeluarkan melalui batuk. Bahkan tetesan pernapasan yang mengandung virus influenza dapat ditemukan saat pernapasan normal. Oleh karena itu, 2019-nCoV dapat ditularkan melalui saliva secara langsung atau tidak langsung bahkan di antara pasien tanpa batuk atau gejala pernapasan lainnya. Hal ini memperkuat penggunaan masker bedah sebagai tindakan kontrol.²⁰

2.7 Kerangka Teori

