

**SALIVA SEBAGAI ALTERNATIF DIAGNOSTIK *NON-
INVASIVE* UNTUK MENDETEKSI VIRUS SARS-CoV-2
PENYEBAB COVID-19: *SYSTEMATIC REVIEW***

TESIS



OLEH :

NURAINI PUSPITA SARI

NIM. J035181002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS
PROGRAM STUDI PERIODONSIA
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020**

**SALIVA SEBAGAI ALTERNATIF DIAGNOSTIK *NON-INVASIVE*
UNTUK MENDETEKSI VIRUS SARS-CoV-2 PENYEBAB COVID-
19: *SYSTEMATIC REVIEW***

TESIS

Ditujukan sebagai salah satu syarat untuk
Memperoleh gelar Profesi Spesialis – I dalam bidang ilmu Periodonsia
Pada Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin

OLEH

NURAINI PUSPITA SARI

NIM. J035181002

Pembimbing

1. Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio (K)
2. Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER GIGI SPESIALIS

PROGRAM STUDI PERIODONSIA

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**SALIVA SEBAGAI ALTERNATIF DIAGNOSTIK *NON-INVASIVE*
UNTUK MENDETEKSI VIRUS SARS-CoV-2 PENYEBAB COVID-
19: *SYSTEMATIC REVIEW***

oleh

NURAINI PUSPITA SARI

NIM. J035181002

Setelah membaca tesis ini dengan seksama, menurut pertimbangan kami,
Tesis ini telah memenuhi persyaratan ilmiah

Makassar,

Pembimbing I,

Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp. Perio (K)
Nip. 19641003 199002 2 001

Pembimbing II,

Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS
Nip. 19551001 198503 2 001



PENGESAHAN UJIAN TESIS

SALIVA SEBAGAI ALTERNATIF DIAGNOSTIK *NON-INVASIVE*
UNTUK MENDETEKSI VIRUS SARS-CoV-2 PENYEBAB COVID-19:
SYSTEMATIC REVIEW

Disajikan oleh

NURAINI PUSPITA SARI

NIM. 1035181002

Teloh disetujui

Makassar,

Pembimbing I,

Prof. Dr. drg. Sri Olatuddin, Sp.Perio(K)
Nip. 19641003 190002 2 001

Pembimbing II,

Prof. Dr. drg. Alafina Andi Adam, MS
Nip. 19551031 198503 2 001

Ketua Program Studi (KPS)
PDRP dan PDS pada ERG-UNHAS



Prof. Dr. drg. Sri Olatuddin, Sp.Perio(K)
Nip. 19641003 190002 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin



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

TESIS

SALIVA SEBAGAI ALTERNATIF DIAGNOSTIK *NON-INVASIVE*
UNTUK MENDETEKSI VIRUS SARS-CoV-2 PENYEBAB COVID-
19: *SYSTEMATIC REVIEW*

Oleh

NURANI PUSPITA SARI
NIM. 2035181002

Telah Disetujui
Makassar,

1. Penguji I : Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp. Perio (K)
2. Penguji II : Prof. Dr. drg. Mardiana Ardi-Adam, MS
3. Penguji III : Prof. Dr. drg. Burhanuddin Dg. Pasiga, M.Kes
4. Penguji IV : Dr. drg. Asdar Gani, M.Kes
5. Penguji V : drg. Sutjana Mappungata, Sp. Perio (K)

Mengetahui

Kapal Perawatan Stomatologi (KPS)
PPD dan Perawatan Gigi (KG) UNHAS

Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp. Perio (K)

Nip. 39641003 199002 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nuraini Puspita Sari

Stambuk : J035181002

Program studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya tulis akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 4 Desember 2020

Yang menyatakan



Nuraini Puspita Sari

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim. Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkah dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis akhir pada waktunya sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodonsia Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin Makassar.

Berbagai hambatan dan kesulitan ditemui oleh penulis dalam proses penyusunan proposal tesis ini, namun berkat usaha dan kerja keras serta bimbingan dan arahan dari berbagai pihak pada akhirnya tesis ini dapat diselesaikan. Bersamaan dengan segala kerendahan hati, melalui kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Dwia Ariestina Pulubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin
2. Dr. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes, PhD, Sp.Bm(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
3. Prof. Dr. drg. Sri Oktawati, Sp.Perio(K) sebagai Ketua Program Studi PPDGS Periodonsia dan sebagai pembimbing pertama tesis yang selama ini telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan hingga selesainya penulisan tesis ini
4. Prof. Dr. drg. Mardiana Andi Adam, MS sebagai pembimbing kedua tesis yang selama ini sudah meluangkan waktunya untuk membimbing, mengarahkan dan mendorong penulis menyelesaikan tesis ini.
5. Prof. Dr. drg. Burhanuddin Dg. Pasiga, M.Kes, Dr. drg. Asdar Gani, M.Kes, dan drg. Surijana Mappangara, Sp.Perio (K) sebagai tim penguji yang dalam hal ini banyak memberikan bimbingan, masukan dan saran dalam proses perbaikan tesis ini.
6. Seluruh staf pengajar pada program pendidikan dokter gigi spesialis yang

telah memberikan ilmunya

7. Kepada orang tua saya tercinta bapak Saminto, S.iP dan Ibu Titik Sukanti, serta bapak Drs. H. Samparaja, S.H, M.H dan ibu Rahma, SH, dan almarhumah ibunda kami tersayang Dra. Hj. Salmah, Dg. Nginga, yang dengan penuh kesabaran memberikan dukungan dan motivasi hingga terselesaikan Pendidikan ini.
8. Kepada suamiku tercinta drg. Irsal Wahyudi Sam serta anak-anakku tersayang Naurah Alwani Irsal dan Muh.daffa El rafif Irsal, terimakasih atas segala kesabaran, kasih sayang, cinta dan pengertiannya selama bunda menjalani pendidikan ini, banyak hak yang terabaikan dan banyak kewajiban sebagai orangtua serta istri yang tak dapat terlaksana.
9. Kepada kakak dan adik-adikku tercinta dr. Ririn Nislawati, Sp.M dan suami, Sukma Indra Jati, S.H dan istri, Aliya Diah Nugraheni, S.Farm, Apt. Irman Solihin Sam, S.Farm dan istri, serta Irfan Fakhrudin Sam, SH, M.Kn dan istri, yang telah memberi dukungan dan motivasi selama pendidikan ini.
10. Kepada Pemerintah Daerah Kabupaten Paser Kalimantan Timur atas dukungan dan bantuan serta kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk melanjutkan dan menyelesaikan pendidikan ini.
11. Kepada teman-teman X-Warrior ku tersayang teman rasa saudara, saudara seperjuangan, saudara penuh suka dan duka, drg. Wa Ode Anastasia Muliani Izzat, drg. Trisantoso Rezdy Asalui, drg. Sri Pamungkas Sigit Nardiatmo, drg. Hardianti Maulidita, drg. Ira Farwiany Syafar, drg. Rizky Fathhiyah Wahab, drg. Andriani Rukmana, dan drg. Patimah, akhirnya perjuangan dan cita-cita kita terkabul, tak cukup satu paragraph dalam lembaran kata pengantar ini untuk mengakomodir segala rasa yang ada di hati, banyak luapan rasa yang ingin tercurahkan dan banyak saat-saat dimana kita bersama-sama ber-kontemplasi, untuk memahami maksud dibalik kesulitan yang kita hadapai. Teruntuk kakak drg. Wahyuni Wahab,

kami tidak pernah melupakan kakak sebagai bagian dari perjalanan X-Warrior.

12. Kepada junior-juniorku tersayang TiTu, Sigma dan So7u terima kasih atas bantuan dan dukungan selama ini, belum banyak ilmu dan pengalaman yang bisa kami bagi dan walaupun sampai akhir kebersamaan kita masih banyak permasalahan yang muncul, semoga dapat mendewasakan kita semua dalam berpikir dan bertindak.

Semoga penelitian *SystematicReview* ini memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 4 Desember 2020

Nuraini Puspita Sari

**SALIVA SEBAGAI ALTERNATIF DIAGNOSTIK *NON-INVASIVE*
UNTUK MENDETEKSI VIRUS SARS-CoV-2 PENYEBAB COVID-19:
*SYSTEMATIC REVIEW***

Abstrak

Pendahuluan: Seiring makin merebaknya pandemik COVID-19 di seluruh dunia, dan banyaknya hambatan dan keterbatasan terhadap pemeriksaan diagnostik untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19, maka telah banyak penelitian-penelitian yang mencoba untuk memanfaatkan potensi saliva sebagai salah satu alternatif diagnostik bersifat *non-invasive* untuk digunakan dalam mendeteksi virus ini. Potensi dari saliva selain dari sifat dan ciri khasnya sebagai penanda biologi, juga karena cara pengumpulan dan pengambilan sampel yang lebih, mudah, aman dan dapat diterapkan dalam tes diagnostik cepat dan *massal*. Tujuan dari *systematic review* ini adalah untuk membandingkan hasil pemeriksaan sampel saliva sebagai alternatif sampel diagnostik *non-invasive* untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19.

Metode: Lima mesin pencarian online, yaitu *Pubmed Online Library*, *Wiley Library*, *Cochrane Library*, *Science Direct* dan *Research Gate* digunakan untuk mendapatkan artikel publikasi sesuai dengan kata kunci yang telah ditetapkan “SARS”AND”SARS-CoV-2”AND”COVID-19”AND”saliva”. Artikel publikasi yang diperoleh kemudian diidentifikasi, diseleksi, dan diperiksa kelayakan dan dimasukkan dalam penelitian ini berdasarkan aturan dari PRISMA *flowchart*.

Hasil: Hasil dari *Systematic Review* ini diperoleh 459 artikel publikasi dari lima mesin pencarian online, kemudian diseleksi berdasarkan duplikasi menjadi 417, lalu di seleksi berdasarkan judul dan abstrak menjadi 92 publikasi, lalu dilakukan pemeriksaan kelayakan berdasarkan full text menjadi 10 artikel, dan akhirnya diperoleh 10 artikel naskah penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi *systematic review* ini, dimana studi dari kesepuluh artikel akhir memperlihatkan hasil perbandingan antara hasil positif terkonfirmasi virus dari metode pemeriksaan sampel saliva sama baiknya dengan hasil dari pemeriksaan standar menggunakan swab *nasopharyngeal*.

Kesimpulan: Saliva berpotensi besar digunakan dalam mendeteksi virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19, perlu protokol standar dalam penentuan jumlah, volume dan metode pemeriksaan agar penggunaan sampel saliva dapat menjadi alternatif dalam pemeriksaan diagnostik yang cepat dan bersifat *massal*.

Kata Kunci: SARS. SARS-CoV-2, Covid-19, saliva

SALIVA AS A NON-INVASIVE DIAGNOSTIC ALTERNATIVE FOR DETECTING SARS-CoV-2 VIRUSES CAUSING COVID-19: SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Introduction: As the COVID-19 pandemic spreads around the world, and there are many obstacles and limitations to diagnostic tests to detect the SARS-CoV-2 virus that causes COVID-19, many studies have attempted to exploit the potential of saliva as an alternative. diagnostics are non-invasive for use in detecting this virus. The potential of saliva apart from its characteristics and characteristics as a biological marker is also due to a way of collecting and taking samples which is easier, cheap, safer, and can be applied in rapid and bulk diagnostic tests. This systematic review aims to compare the results of examining salivary samples as an alternative to non-invasive diagnostic samples to detect the SARS-CoV-2 virus that causes COVID-19.

Methods: Five online search engines, namely Pubmed Online Library, Wiley Library, Cochrane Library, Science Direct, and Research Gate are used to obtain published articles according to the keywords that have been determined by "SARS" AND "SARS-CoV-2" AND "COVID- 19 "AND" saliva ". The published articles obtained were then identified, selected, and checked for feasibility and included in this study based on the rules of the PRISMA flowchart.

Results: The results of this Systematic Review obtained 459 published articles from five online search engines, then selected based on duplication into 417, then selected based on titles and abstracts into 92 publications, then carried out a feasibility check based on full text to become 10 articles, and finally 10 articles were obtained. The research paper was following by the inclusion criteria of this systematic review, where the study of the final ten articles showed that the results of comparisons between virus-confirmed positive results from the salivary sampling method were as good as the results of standardized tests using nasopharyngeal swabs.

Conclusion: Saliva has a great potential to be used in detecting the SARS-CoV-2 virus that causes COVID-19 a standard protocol is needed to determining the number, volume, and examination method so that the use of saliva samples can be an alternative in rapid and mass diagnostic tests.

Keywords: SARS. SARS-CoV-2, Covid-19, saliva

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan.....	4
BAB II METODE	
2.1 Protokol dan Registrasi.....	6
2.2 Kriteria Kelayakan.....	6
2.3 Sumber Informasi	8
2.4 Seleksi Studi.....	9
2.5 Proses Pengumpulan Data.....	12
2.6 <i>Item</i> Data.....	13
2.7 Risiko Bias dalam Studi	13

2.8	Ringkasan Tindakan	15
2.9	Metode Analisis.....	15
2.10	Risiko Bias Lintas Studi	16
2.11	Analisis Tambahan	17
BAB III HASIL DAN ANALISIS		
3.1	Kualitas Studi dan Resiko Bias	18
3.2	Karakteristik Studi.....	21
3.3	Karakteristik Responden dari Studi.....	22
3.4	Hasil Studi	26
BAB IV PEMBAHASAN.....		46
BAB V KESIMPULAN.....		54
DAFTAR PUSTAKA.....		56
LAMPIRAN FORM CHECKLIST		59

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Format PICOS framework <i>Systematic Review</i>	7
Tabel 2	Kata Kunci dan Boolean operator <i>Systematic Review</i>	9
Tabel 3	Hasil Pencarian Literatur untuk <i>Systematic Review</i>	18
Tabel 4	Hasil identifikasi jenis studi pada jurnal yang terpilih pada <i>Systematic Review</i>	19
Tabel 5	Hasil Penilaian Studi untuk <i>Systematic Review</i> menggunakan <i>The JBI critical appraisal tools</i>	20
Tabel 6	Ringkasan Karakteristik Responden/Pasien dari Masing-Masing Studi Pada Jurnal Terpilih	23
Tabel 7	Rangkuman Analisis Karakteristik Studi Jurnal Terpilih	27
Tabel 8	Persentasi perbandingan hasil swab NPS dengan sampel saliva	41
Tabel 9	Keterbatasan dari masing-masing studi pada jurnal terpilih.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	<i>PRISMA flowchart</i> alur pencarian informasi dalam <i>Systematic Review</i>	11
-----------------	---	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Critical appraisal for case reports</i>	59
Lampiran 2 <i>Critical appraisal for cohort studies</i>	60
Lampiran 3 <i>Critical appraisal for analytical cross sectional studies</i>	61
Lampiran 4 <i>PRISMA Checklist</i>	62

DAFTAR SINGKATAN

COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
SARS-Cov-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription- Polimerase Chain Reaction</i>
NPS	: <i>Nasopharyngeal Swab</i>
OPS	: <i>Oropharyngeal Swab</i>
PICOS	: <i>Population Intervention Comparision Outcome Study</i>
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
MeSH	: <i>Medical Subject Heading</i>
JBI	: <i>The Joanna Briggs Institue</i>
EMSS	: <i>Early Morning Saliva Specimens</i>
DSS	: <i>Daily Saliva Specimens</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi pernafasan akut, dengan tingkat prevalensi tinggi, penyakit ini disebabkan oleh virus novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Virus penyebab penyakit ini merupakan bagian dari keluarga virus yang berbeda, yang secara umum terbagi menjadi empat jenis virus, yaitu alpha-, beta-, gamma-, dan delta-coronavirus. Virus-virus ini menginfeksi berbagai sistem tubuh yang berbeda pada manusia dan vertebrata seperti pada system pernafasan, saraf sentral, hati dan system gastrointestinal. ^{1,2,3}

Salah satu metode pemeriksaan standar untuk mendeteksi COVID-19 adalah dengan pemeriksaan Real-Time Reverse-Transcription Polimerase Chain Reaction (rRT-PCR), umumnya digunakan untuk mendeteksi RNA virus yang berasal dari sampel swab nasopharyngeal dan oropharyngeal atau dari sampel sputum pasien suspek COVID-19. Metode standar pengambilan sampel swab dari nasopharyngeal dan/atau oropharyngeal ini meskipun di rekomendasikan tetapi relatif merupakan metode yang *invasive* dan prosedur pengambilannya pun dinilai dapat memposisikan tenaga kesehatan dalam kondisi resiko tinggi terhadap transmisi infeksi apabila pada saat

pengambilan sampel NPS atau OPS pasien mengalami reflex muntah, batuk dan bersin.^{1,4,5}

Saliva merupakan sekresi eksokrin yang diproduksi dari kelenjar ludah dan memiliki berbagai fungsi, seperti untuk membersihkan dan memproteksi rongga mulut, memberikan efek antimikroba, dan membantu proses pencernaan. Saliva juga telah diterima sebagai salah satu penanda biologis untuk penanda perubahan biomekanis, asam nukleat dan protein pada mikroflora, saliva juga memiliki potensi yang besar sebagai media diagnostik dengan salah satu kelebihanannya adalah prosedur pengumpulan sampel yang tidak invasif, dan memiliki potensi yang besar dikemudian hari dapat memfasilitasi proses chair side test diagnostik untuk berbagai penyakit rongga mulut dan penyakit sistemik.⁶

Secara teori diagnosis COVID-19 dapat dilakukan dengan menggunakan saliva sebagai dasar diagnosis. Beberapa jenis strain virus telah dapat dideteksi pada saliva selama 29 hari setelah infeksi, ini mengindikasikan bahwa penggunaan non-invasif platform untuk membedakan secara cepat penanda biologis dengan menggunakan saliva dapat meningkatkan proses deteksi penyakit.⁷

Pengumpulan sampel saliva memiliki kelebihan dari segi keamanan bagi tenaga kesehatan, karena dianggap bisa lebih diterima oleh pasien dan lebih memberikan keamanan bagi tenaga kesehatan, untuk digunakan sebagai sampel diagnostik COVID-19. Terdapat, tiga pendekatan

yang telah digunakan untuk mengumpulkan sampel saliva, yaitu dengan, berbatuk, swab saliva dan secara langsung diperoleh dari daerah sekitar *salivary gland duct*. Sebelumnya terdapat dua penelitian yang melakukan analisis dengan memeriksa sampel saliva dengan metode pengumpulan sampel dari saliva yang dikeluarkan dengan berbatuk, hasilnya menunjukkan terdapat 11 kasus dari 12 kasus (91,6%) dan 20 kasus dari 23 kasus (89,96%) yang memperlihatkan adanya virus SARS-CoV-2 pada sampel pemeriksaan. Diagnosis awal pada kasus COVID-19 masih dianggap sulit untuk dilakukan karena terdapat beberapa kendala, hasil dari penggunaan sampel saliva sebagai diagnostik tes untuk pemeriksaan *nucleic acid* dari virus SARS-CoV-2 masih terbatas namun dianggap memiliki potensi yang menjanjikan untuk digunakan sebagai sampel alternatif.^{8,9,10}

Melihat besarnya potensi saliva rongga mulut sebagai alternatif sampel diagnostik untuk identifikasi virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19 yang non-invasif, dibandingkan dengan menggunakan sampel dari swab nasopharyngeal dan/atau oropharyngeal, maka penulis menyusun tinjauan sistematik ini dengan tujuan untuk menganalisis dan memperlihatkan potensi saliva sebagai salah satu alternatif sampel diagnostik untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam *systematic review* ini adalah apakah hasil dari pemeriksaan sampel saliva yang memiliki potensi besar sebagai alternatif sampel diagnostik *non-invasif* dapat memperlihatkan sensitivitas dan spesififikasi yang sama baiknya atau lebih baik dalam mendeteksi virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19 dibandingkan dengan hasil pemeriksaan sampel swab *nasopharyngeal* atau *oropharyngeal*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membandingkan hasil pemeriksaan sampel saliva sebagai alternatif sampel diagnostik *non-invasive* untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

Menganalisis dan melihat perbandingan hasil pemeriksaan sampel saliva dengan sampel diagnostik lain, khususnya sampel *nasopharyngeal swab* (NPS) sebagai sampel diagnostik “*golden standar*” yang digunakan dalam mendeteksi virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat mendukung teori dan beberapa penelitian yang memperlihatkan potensi saliva sebagai salah satu alternatif prosedur dalam pengambilan sampel yang non-invasif pada pasien suspek COVID-19.
2. Dapat menjadi salah satu referensi yang menganalisis secara sistematis bukti identifikasi mengenai potensi transmisi dari COVID-19 melalui kontak droplet cairan rongga mulut, yang sangat penting dalam usaha peningkatan strategi perlindungan dan pencegahan, khususnya untuk dokter gigi dan tenaga kesehatan lain yang banyak bersentuhan langsung dengan cairan rongga mulut dalam hal ini saliva.
3. Dapat menjadi salah satu rujukan referensi yang memperlihatkan salah satu metode pemeriksaan diagnostik untuk digunakan dalam *rapid diagnostic* COVID-19 yang digunakan dalam skala besar dengan hasil sensitivitas deteksi virus yang tinggi.

BAB II

METODE

2.1 Protokol dan Registrasi

Jenis penelitian ini merupakan “*Systematic Review*” atau Tinjauan Sistematis dengan melakukan identifikasi, analisis dan interpretasi temuan-temuan pada suatu topik penelitian untuk menjawab pertanyaan penelitian yang telah ditetapkan sebelumnya.

2.2 Kriteria Kelayakan

Strategi yang digunakan untuk mencari artikel menggunakan PICOS *question* / PICOS framework yang terdiri dari:

1. ***Population/problem*** yaitu populasi atau masalah yang akan dianalisis sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *systematic review*
2. ***Intervention*** yaitu suatu tindakan penatalaksanaan terhadap kasus perorangan atau masyarakat serta pemaparan tentang penatalaksanaan studi sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *systematic review*.
3. ***Comparison*** yaitu intervensi atau penatalaksanaan lain yang digunakan sebagai pembandingan, jika tidak ada bisa menggunakan kelompok control dalam studi yang terpilih.

4. **Outcome** yaitu hasil atau luaran yang diperoleh pada studi terdahulu yang sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *systematic review*.
5. **Study design** yaitu desain penelitian yang digunakan dalam artikel yang akan di review.

Tabel 1. Format PICOS framework *Systematic Review*

PICOS framework	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
<i>Population</i>	Studi yang berfokus pada pasien atau populasi yang terkonfirmasi positif COVID-19 maupun yang rentan terhadap penyebaran infeksi COVID-19 yang dilakukan pengambilan sampel saliva untuk deteksi virus SARS-CoV-2	Studi COVID-19 yang tidak mengulas mengenai pengambilan sampel saliva untuk pemeriksaan identifikasi virus SARS-CoV-2
<i>Intervention</i>	Studi yang meneliti atau membahas mengenai perbandingan hasil pemeriksaan sampel saliva dalam mendeteksi virus SARS-CoV-2	Tidak ada kriteria eksklusi
<i>Comparation</i>	Hasil pemeriksaan sampel saliva untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2 dengan hasil dari pemeriksaan sampel-sampel lain sebagai sampel diagnostik infeksi COVID-19	Tidak ada kriteria eksklusi
<i>Outcomes</i>	Perbandingan hasil, efektifitas, sensitivitas,	Tidak ada

	keakuratan hasil perbandingan sampel saliva dengan sampel diagnostik lainnya untuk mendeteksi virus SARS-CoV-2	kriteria eksklusi
<i>Study Design and publication type</i>	Tidak ada	<i>Systematic review, literatur review</i>
<i>Publication Years</i>	2019 - Juni 2020	Diluar batasan waktu pencarian publikasi
<i>Language</i>	Bahasa inggris	Tidak ada kriteria eksklusi

2.3 Sumber Informasi

Systematic review merupakan rangkuman menyeluruh beberapa studi penelitian yang ditentukan berdasarkan tema tertentu. Pencarian literatur dilakukan pada bulan Juni 2020. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung, akan tetapi diperoleh dari hasil penelitian yang telah didapat berupa artikel jurnal bereputasi internasional, dengan tema yang sudah ditentukan. Pencarian literatur dalam *systematic review* ini menggunakan 5 *database/search engine* yaitu: *Pubmed Online Library, Wiley Library, Cochrane Library, Science Direct* dan *Research Gate*.

Pencarian artikel atau jurnal menggunakan *keyword* dan *boolean operator* (*AND, AND NOT, OR, OR NOT*) yang digunakan untuk memperluas atau menspesifikkan pencarian, sehingga dapat

mempermudah dalam penentuan artikel atau jurnal yang akan digunakan. Kata kunci *systematic review* ini disesuaikan dengan *Medical Subject Heading (MeSH)*.

Tabel 2. Kata Kunci dan Boolean operator *Systematic Review*

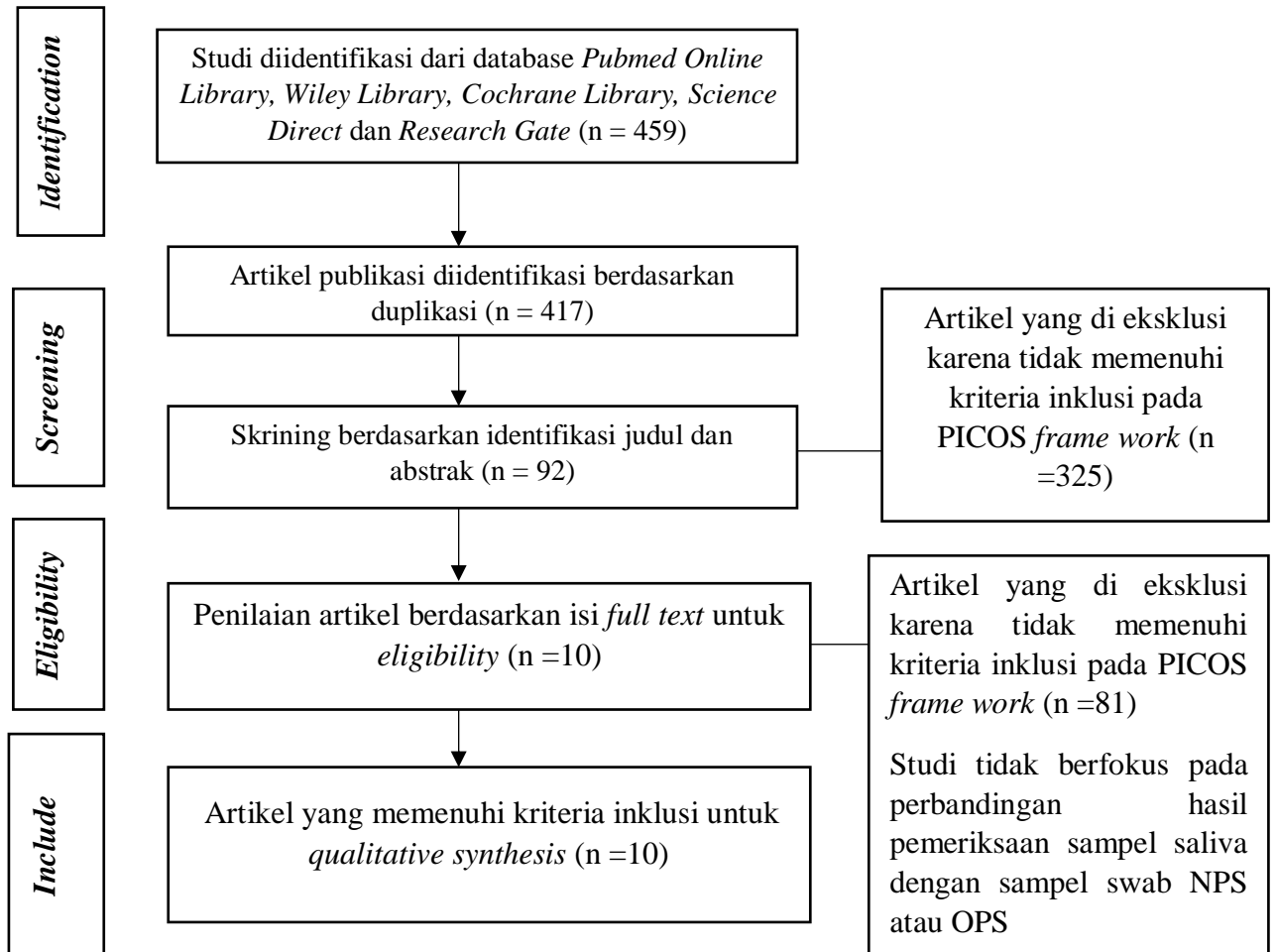
	SARS
	<i>AND</i>
	SARS-CoV-2
KEYWORD	<i>AND</i>
<i>Dan</i>	
BOOLEAN OPERATOR	COVID-19
	<i>AND</i>
	<i>saliva</i>

2.4 Seleksi Studi

Berdasarkan hasil pencarian artikel atau literatur menggunakan lima *database* atau *search engine* dan menggunakan kata kunci yang sudah disesuaikan dengan MeSH, peneliti mendapatkan 459 publikasi yang sesuai dengan kata kunci. Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian diperiksa dan diseleksi untuk mencari publikasi atau artikel yang terdapat duplikasi, dan ditemukan terdapat 42 publikasi yang sama sehingga dikeluarkan dan tersisa 417 publikasi/artikel. Peneliti kemudian

melakukan penyaringan (skrining) berdasarkan judul, dan jenis publikasi yang disesuaikan dengan tema *systematic review* dimana pemeriksaan masih dalam batasan pemeriksaan judul dan abstrak, sebanyak 325 publikasi atau artikel dieksklusi karena merupakan artikel jenis *review*, publikasi dalam bentuk buku, *proceeding*, berita, korespondensi, *practice guideline* dan artikel yang tidak berbahasa inggris, dari tahapan skrening ini maka tersisa 92 artikel. Penilaian kelayakan terhadap 92 artikel dilakukan berdasarkan naskah secara keseluruhan (*full text*) dan sebanyak 81 artikel dieksklusi karena tidak sesuai dengan kriteria inklusi sehingga didapatkan sebanyak 10 artikel yang bisa dipergunakan dalam *systematic review* ini. Hasil seleksi artikel/publikasi dapat digambarkan dalam *Diagram Flow* di bawah ini:

Gambar 1. PRISMA *flowchart* alur pencarian informasi dalam *Systematic Review*



2.5 Proses Pengumpulan Data

Proses pengumpulan data pada *systematic review* ini melalui tahapan-tahapan sebagai berikut:

1. Penyusunan proposal *systematic review* sesuai dengan topik rangkuman yang akan dilakukan
2. Penentuan kata kunci yang akan digunakan berdasarkan *MeSH*, kemudian menggunakan *phrase searching* dan *Boolean operator* untuk mencari artikel
3. Penentuan *database/search engine* yang akan digunakan, pada *systematic review* ini menggunakan lima *database/search engine*, yaitu: *Pubmed Online Library*, *Wiley Library*, *Cochrane Library*, *Science Direct* dan *Research Gate*
4. Penentuan kriteria kelayakan dengan strategi pencarian artikel/publikasi menggunakan *PICOS question/framework* yang disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi
5. Penyeleksian artikel/publikasi dengan beberapa tahap proses penyeleksian dan pencatatan menggunakan *PRISMA flowchart*.
6. Penilaian resiko bias dengan menggunakan *JBIC Critical Appraisal Checklist*, untuk menilai jurnal mana yang dapat dimasukkan dalam *systematic review* ini.
7. Penentuan hasil dan pembahasan, yang terlebih dahulu melalui proses analisis satu persatu jurnal yang telah memenuhi protokol dan kriteria kelayakan.

2.6 *Item Data*

Berdasarkan tema yang dipilih dalam *systematic review* ini mengenai penggunaan sampel saliva sebagai alternatif spesimen yang *reliable* untuk mendiagnosa virus SARS-CoV-2 penyebab infeksi COVID-19, maka data yang diambil pada jurnal yang memenuhi kelayakan untuk di *review* memiliki informasi sebagai berikut:

1. Karakteristik dari jurnal-jurnal terpilih termasuk data jenis desain, variable yang digunakan, instrument pengukuran, jumlah responden/sampel, intervensi yang dilakukan, lokasi pengambilan sampel, dan hasil dari pemeriksaan sampel.
2. Jenis-jenis sampel yang diambil, cara pengambilan sampel dan perlakuan sampel.
3. Hasil perbandingan pemeriksaan sampel saliva dengan sampel *golden procedure* atau sampel lain.
4. Keterbatasan penelitian/perawatan yang dihadapi oleh peneliti/penulis jurnal dalam melakukan analisis data dan proses penelitian

2.7 **Risiko Bias dalam Studi**

The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal untuk beberapa jenis studi *case report*, *qualitative research*, *analytical cross sectional* digunakan untuk menganalisis kualitas metodologi dalam setiap jurnal (n=10). Pada daftar *checklist* penilaian berdasarkan *The JBI Critical*

Appraisal terdapat beberapa pertanyaan untuk menilai kualitas dari studi/jurnal. Terdapat beberapa item pertanyaan sesuai dengan jenis studi pada masing-masing jurnal, dimana penilaian kriteria diberi nilai “yes”, “no”, “unclear”, “not applicable” setiap kriteria dengan jawaban “yes” diberi nilai satu poin, dan nilai lainnya adalah nol, kemudian total nilai dihitung dan dijumlahkan. Form *critical appraisal study* ini digunakan untuk menilai studi yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis oleh peneliti. Jika skor penelitian setidaknya 50% dianggap memenuhi kriteria untuk dimasukkan dalam studi yang memenuhi kriteria inklusi. Penggunaan form ini dilakukan agar peneliti dapat memperoleh studi/jurnal yang baik, untuk menghindari bias dalam validitas hasil dan rekomendasi ulasan. Dari 10 jurnal yang dilakukan penilaian ini, tidak terdapat jurnal yang berada dibawah nilai total *critical appraisal* 50% oleh karena itu ke-10 jurnal akhir dapat digunakan dalam analisis *systematic review* ini.

Resiko bias yang dinilai dalam masing-masing jurnal, yang terdiri dari:

1. Teori: teori yang tidak sesuai
2. Desain: desain kurang sesuai dengan tujuan penelitian
3. Sampel: sampel tidak sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditentukan
4. Variabel: variabel yang ditetapkan kurang sesuai

5. Instrumen: instrument yang digunakan tidak memiliki sensitivitas, spesifikasi, dan validitas-reliabilitas
6. Analisis data: analisis data tidak sesuai dengan kaidah analisis yang sesuai dengan standar.

2.8 Ringkasan Tindakan

Perbandingan hasil pemeriksaan sampel saliva yang digunakan sebagai sampel diagnostik *non-invasive* untuk mendeteksi keberadaan virus SARS-COV-2 penyebab COVID-19 dengan sampel-sampel lain merupakan variabel utama yang diukur pada *systematic review* ini. Hasil pencarian data publikasi dilakukan berdasarkan pada protocol dan registrasi yang telah ditentukan dalam pembuatan studi *systematic review*, jurnal-jurnal publikasi yang telah melalui proses seleksi digunakan sebagai bahan utama dalam membuat rangkuman studi ini. Data yang akan dipaparkan dalam studi ini adalah data karakteristik dari studi yang dipaparkan dalam jurnal publikasi yang telah melewati proses penyaringan, dimana terdapat 10 jurnal publikasi yang digunakan sebagai bahan rujukan pada *systematic review* ini. Karakteristik penelitian meliputi jumlah sampel saliva, populasi sampel, protokol pengambilan sampel, dan hasil dari penelitian tersebut. Data akan dijelaskan secara deskriptif.

2.9 Metode Analisis

Metode analisis yang digunakan dalam *systematic review* ini adalah metode deskriptif berdasarkan tema yang sudah ditentukan dalam

studi ini, dimana dilakukan analisis deskriptif untuk menggambarkan dan menjelaskan melalui narasi mengenai hasil penelitian dari beberapa jurnal yang telah diseleksi. Data relevan yang akan ditelaah adalah ulasan mengenai beberapa pertanyaan, termasuk mengenai penulis, tahun penulisan, negara, populasi sampel, protokol pengambilan sampel, deskripsi peserta, keandalan dan validitas, instrument pengukuran, cara pemeriksaan sampel, dan hasil pemeriksaan sampel. Pendekatan naratif dilakukan dengan tujuan untuk mengumpulkan bukti mengenai perbandingan hasil sampel saliva sebagai sampel diagnostik *non-invasive* dalam mendeteksi virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19, dimana pada narasi tekstual ini akan dikembangkan mengenai kesamaan dan perbedaan hasil pemeriksaan dalam studi maupun antara studi dari jurnal yang terpilih, untuk memperoleh data yang dapat digunakan dalam *systematic review* ini.

2.10 Risiko Bias Lintas Studi

Risiko bias yang dapat terjadi antara hasil penelitian masing-masing studi pada jurnal yang terpilih kemungkinan karena perbedaan jumlah sampel penelitian, cara pengambilan sampel, serta protokol pengelolaan sampel. Risiko bias antar studi juga dapat terjadi oleh karena terdapat perbedaan jenis studi, dimana jurnal yang terpilih terdiri dari 3 jenis studi yaitu, *case report*, *cohort studies*, dan *cross-sectional studies*.

2.11 Analisis Tambahan

Pada *systematic review* ini tidak dilakukan analisis tambahan lain, analisis yang dilakukan pada studi ini adalah analisis deskriptif untuk menarasikan hasil-hasil temuan pada jurnal-jurnal terpilih. Penulis hanya merangkum hasil yang ada pada jurnal-jurnal terpilih dan menganalisisnya sesuai dengan tema.