

ISSN : 1693-671X

dentika

DENTAL JOURNAL

VOLUME 19 NOMOR 2 DESEMBER 2016



dentika DENTAL JOURNAL Vol. 19 No. 2 93 - 185

SALIVA SEBAGAI BIOMARKER POTENSIAL DIAGNOSTIK PENYAKIT RONGGA MULUT DAN SISTEMIK

(SALIVA AS A POTENTIAL DIAGNOSTIC OF BIOMARKER OF
ORAL AND SYSTEMIC DISEASES)

Dian Lesmana*, Sri Tjahajawati**, Vita Tarawan Lubis***

*Departemen Ilmu Kedokteran Dasar
Universitas Kristen Maranatha

**Departemen Fisiologi

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran

***Departemen Fisiologi

Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

Jl. Prof. Dr. Suria Sumantri, MPH No 65 Sukajadi Kota Bandung

E-mail: dianlesmana.drg@gmail.com

Abstract

Saliva is a biological fluid that is secreted by the major, minor and other accessories salivary glands. Saliva has a high potential as an indicator that reflects the health of our body. Saliva also plays an important role as a protector, lubricate oral structure with mucin, set a neutral pH through the buffer capacity, clean the oral cavity, stimulate wound healing, help the taste buds in the taste of food, facilitate the process of chewing food, form a bolus and make it easier swallowing, and minimize food particles through the activity of the enzyme amylase and lipase. The use of saliva as a biomarker in diagnosing provide more advantages than the serum and other body fluids due to using non-invasive techniques, cost-efficient, as well as methods for collecting samples for disease screening without the need to train professional personnel. The benefits derived from the saliva as a biomarker are early detection and screening of disease to the development of caries, periodontal disease, tumors and malignancy, hereditary, wound healing, autoimmune disease, infectious diseases, cardiovascular diseases, drug monitoring, forensic, and the psychological influence. At this time, the function of saliva as a diagnostic biomarker is not widely known, therefore the development of salivary further enhance because it can produce functional similarities with serum and reflect the body's physiological status in the oral cavity and systemic disease.

Key words: saliva, biomarker, diagnostic, oral and systemic diseases

Abstrak

Saliva merupakan cairan biologis yang disekresikan oleh kelenjar saliva mayor, minor dan kelenjar asesoris lainnya. Saliva mempunyai potensi tinggi sebagai indikator yang mencerminkan kesehatan tubuh seseorang. Saliva juga berperan penting sebagai pelindung, melubrikasi struktur oral dengan musin, mengatur pH netral melalui kapasitas *buffer*, membersihkan rongga mulut, menstimulus penyembuhan luka, membantu *taste buds* dalam mengecap makanan, mempermudah proses pengunyahan makanan, membentuk bolus sehingga mempermudah penelanan, dan memperkecil partikel makanan melalui aktivitas enzim amilase dan lipase. Penggunaan saliva sebagai biomarker dalam mendiagnosis memberikan keuntungan lebih banyak daripada serum dan cairan tubuh lainnya karena menggunakan teknik non invasif, biaya yang efisien, serta metode pengumpulan sampel untuk skrining penyakit tanpa perlu melatih tenaga profesional. Manfaat yang diperoleh dari saliva sebagai biomarker yaitu sebagai sarana deteksi dini dan skrining penyakit terhadap perkembangan karies, penyakit periodontum, tumor dan keganasan, penyakit hereditas, penyembuhan luka, penyakit autoimun, penyakit infeksi, penyakit kardiovaskular, pemantauan obat, forensik, dan pengaruh psikologis. Pada masa ini, fungsi saliva sebagai biomarker diagnostik masih belum banyak diketahui, oleh karena itu pengembangan saliva semakin ditingkatkan karena dapat menghasilkan kesamaan fungsional dengan serum dan merefleksikan status fisiologis tubuh di dalam rongga mulut dan penyakit sistemik.

Kata kunci: saliva, biomarker, diagnostik, penyakit rongga mulut dan sistemik

Editorial and Administrative Address

Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Sumatera Utara

Jl. Alumni No. 2, Kampus USU

Medan, 20155, Indonesia

Phone : (061) 8216131 Ext. 21

Fax : (061) 8213421

Email: dentika_journal@usu.ac.id

Web: <https://talenta.usu.ac.id/index.php/dentika>

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

dentika

DENTAL JOURNAL

Volume 19 no 2 Desember 2016

Daftar Isi

Artikel Penelitian

1. Hidroksiapatit, alginate dan kitosan sebagai bahan *scaffold* tulang: studi spektroskopi
(*Hydroxyapatite, alginate, and chitosan for bone scaffolds: spectroscopy study*)
Lalita El Milla, Decky Joesiana Indrani 93-97
2. Disinfection capacity of mouthwashes using as admix solution of alginate impression
(*Kapasitas disinfeksi obat kumur dengan menggunakan solusi campuran dari cetakan alginat*)
Sumadhi Sastrodihardjo, Kholidina Imanda Harahap 98-101
3. Obat kumur ekstrak buah mengkudu (*morinda citrifolia* L.) sebagai antingingivitis
(*Morinda citrifolia extract mouthwash as antingingivitis*)
Nila Kasuma 102-109
4. Pengaruh perendaman basis gigi tiruan resin akrilik polimerisasi panas dalam klorheksidin dan ekstrak bunga rosella terhadap jumlah *candida albicans*
(*The effect of immersion denture base heat cured acrylic resin in clorhexidine and rosella flower extract of candida albicans*)
M. Zulkarnain, Eka Safitri 110-116
5. SNP G-1082A GEN IL-10: Distribusi alel dan genotip pada pasien periodontitis di Yogyakarta
(*SNP G-1082A IL-10 GENE: Allele and genotype distribution of periodontitis patient in Yogyakarta*)
Rezmelia Sari, Prayitno, Alya Nur Fadhillah 117-120
6. Perbedaan kekuatan kompresi dan perubahan dimensi gypsum tipe III komersial dengan gypsum tipe III daur ulang untuk model kerja gigi tiruan
(*The difference of compressive strength and dimensional change of commercially type III gypsum compared to recycle gypsum type III to produce working cast*)
Siti Wahyuni, Haslinda Z. Tamin, Harry Agusnar 121-127
7. Perbedaan colume, pH dan kadar kalsium saliva karies dan bebas karies pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara
(*Difference of pH and calcium level of salivary in caries and caries free students of Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara*)
Lisna Unita R, Rahayu Nisak 128-132
8. Perbedaan ketebalan jaringan lunak dagu berdasarkan pola pertumbuhan mandibula pasien dewasa
(*Differences in soft tissue thickness of the chin based on mandible growth pattern in adult patients*)
Ervina Sofyanti, Vinoshinie Regoo 133-137
9. Data demografi dan profil penderita *angular cheilitis* di rumah sakit gigi dan mulut FKG USU tahun 2016
(*Angular cheilitis patients profiles and demographic data at FKG USU dental hospital in 2016*)
Wilda Hafni Lubis, Serelady 138-141

10. Efektivitas antioksidan ekstrak daun *psidium guajava L* terhadap stomatitis aftosa rekuren (SAR) tipe minor
(*Effectiveness of antioxidant psidium guajava L leaf extract to minor type recurrent stomatitis aftosa (RAS)*)
Aida Fadhilla Darwis, Wilda Hafni Lubis, Rosidah 142-148

Laporan Kasus

11. Perawatan reduksi tertutup fraktur mandibula pada anak: laporan kasus
(*The management close reduction of mandibular fracture in pediatric patient: a case report*)
Melva Novi Yanti, Abel Tasman, Fathurachman 149-153
12. Management of oral lesions associated with carbamazepine related Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis overlap patient
(*Penatalaksanaan lesi oral terkait dengan pasien sindrom Stevens-Johnson dengan carbamazepine-related / nekrolisis racun epidermal yang tumpang tindih*)
Dewi Puspasari, Irna Sufiawati 154-159

Tinjauan Pustaka

13. Saliva sebagai biomarker potensial diagnostic penyakit rongga mulut dan sistemik
(*Saliva as a potential diagnostic of biomarker of oral and systemic diseases*)
Dian Lesmana, Sri Tjahajawati, Vita Tarawan Lubis 160-167
14. Perlindungan hukum terhadap pasien melalui persetujuan tindakan medik
(*Informed consent as a legal protection for patients*)
Raden Roro Annja Eutheriana 168-173
15. Peran deteksi dini pada periodontitis agresif
(*The role of early detection of aggressive periodontitis*)
Maria Meylinda Sarah 174-178
16. Standardisasi farmasitikal bahan alami menuju fitofarmaka untuk pengembangan obat tradisional Indonesia
(*Natural products pharmaceutical standardization towards phytopharmaca for Indonesian traditional medicine development*)
Euis Reni Yuslianti, Boy.M. Bachtiar, Dewi Fatma Suniarti, Afifah. B.Sutjiatmo 179-185

SALIVA SEBAGAI BIOMARKER POTENSIAL DIAGNOSTIK PENYAKIT RONGGA MULUT DAN SISTEMIK

(SALIVA AS A POTENTIAL DIAGNOSTIC OF BIOMARKER OF ORAL AND SYSTEMIC DISEASES)

Dian Lesmana*, Sri Tjahajawati**, Vita Tarawan Lubis***

*Departemen Ilmu Kedokteran Dasar
Universitas Kristen Maranatha

**Departemen Fisiologi
Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Padjadjaran

***Departemen Fisiologi
Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran
Jl. Prof. Dr. Suria Sumantri, MPH No 65 Sukajadi Kota Bandung
E-mail: dianlesmana.drg@gmail.com

Abstract

Saliva is a biological fluid that is secreted by the major, minor and other accessories salivary glands. Saliva has a high potential as an indicator that reflects the health of our body. Saliva also plays an important role as a protector, lubricate oral structure with mucin, set a neutral pH through the buffer capacity, clean the oral cavity, stimulate wound healing, help the taste buds in the taste of food, facilitate the process of chewing food, form a bolus and make it easier swallowing, and minimize food particles through the activity of the enzyme amylase and lipase. The use of saliva as a biomarker in diagnosing provide more advantages than the serum and other body fluids due to using non-invasive techniques, cost-efficient, as well as methods for collecting samples for disease screening without the need to train professional personnel. The benefits derived from the saliva as a biomarker are early detection and screening of disease to the development of caries, periodontal disease, tumors and malignancy, hereditary, wound healing, autoimmune disease, infectious diseases, cardiovascular diseases, drug monitoring, forensic, and the psychological influence. At this time, the function of saliva as a diagnostic biomarker is not widely known, therefore the development of salivary further enhance because it can produce functional similarities with serum and reflect the body's physiological status in the oral cavity and systemic disease.

Key words: saliva, biomarker, diagnostic, oral and systemic diseases

Abstrak

Saliva merupakan cairan biologis yang disekresikan oleh kelenjar saliva mayor, minor dan kelenjar asesoris lainnya. Saliva mempunyai potensi tinggi sebagai indikator yang mencerminkan kesehatan tubuh seseorang. Saliva juga berperan penting sebagai pelindung, melubrikasi struktur oral dengan musin, mengatur pH netral melalui kapasitas *buffer*, membersihkan rongga mulut, menstimulus penyembuhan luka, membantu *taste buds* dalam mengecap makanan, mempermudah proses pengunyahan makanan, membentuk bolus sehingga mempermudah penelanan, dan memperkecil partikel makanan melalui aktivitas enzim amilase dan lipase. Penggunaan saliva sebagai biomarker dalam mendiagnosis memberikan keuntungan lebih banyak daripada serum dan cairan tubuh lainnya karena menggunakan teknik non invasif, biaya yang efisien, serta metode pengumpulan sampel untuk skrining penyakit tanpa perlu melatih tenaga profesional. Manfaat yang diperoleh dari saliva sebagai biomarker yaitu sebagai sarana deteksi dini dan skrining penyakit terhadap perkembangan karies, penyakit peridontium, tumor dan keganasan, penyakit hereditas, penyembuhan luka, penyakit autoimun, penyakit infeksi, penyakit kardiovaskular, pemantauan obat, forensik, dan pengaruh psikologis. Pada masa ini, fungsi saliva sebagai biomarker diagnostik masih belum banyak diketahui, oleh karena itu pengembangan saliva semakin ditingkatkan karena dapat menghasilkan kesamaan fungsional dengan serum dan merefleksikan status fisiologis tubuh di dalam rongga mulut dan penyakit sistemik.

Kata kunci: saliva, biomarker, diagnostik, penyakit rongga mulut dan sistemik

PENDAHULUAN

Saliva adalah cairan biologis yang unik dengan peran penting dalam fisiologi oral dan berperan penting dalam proses pemeliharaan kesehatan mulut dan umum seluruh tubuh. Saliva adalah campuran cairan kental tidak berwarna dari cairan di dalam rongga mulut yang meliputi sekresi kelenjar ludah besar dan kecil. Sehingga dapat pula dikatakan sebagai refleksi tubuh karena dapat menjadi indikator kesehatan tidak hanya di rongga mulut tetapi di seluruh tubuh. Komposisi molekul saliva dapat memberikan petunjuk penting untuk kesehatan secara keseluruhan. Saliva terdiri atas beberapa campuran cairan bukan saliva yaitu cairan sulkus gingiva, sekresi hidung, serum dan derivat darah yang berasal dari luka di rongga mulut, bakteri dan produk bakteri, virus dan jamur, sel deskuamasi epitel, leukosit, elektrolit, imunoglobulin, protein, enzim, dan sisa makanan. Hal ini dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit oral dan sistemik.^{1,2}

Kemajuan dalam penggunaan saliva sebagai cairan diagnostik sangat dipengaruhi oleh perkembangan teknologi. Saliva tidak hanya digunakan untuk memantau tingkat molekul internal tubuh yaitu polipeptida, hormon steroid dan antibodi tetapi juga digunakan untuk memantau tingkat bahan kimia tertentu seperti alkohol dan obat-obatan dalam tubuh. Saliva juga digunakan dalam membantu mendiagnosis berbagai macam penyakit, seperti campak, gondok, rubella, hepatitis A, B, C, *human immunodeficiency virus* (HIV), sarkoidosis, tuberkulosis (TBC), limfoma, sindrom Sjogren dan lain-lain yang bermanifestasi secara sistemik dan oral.³

Saliva memiliki keuntungan klinis lebih banyak daripada cairan tubuh lainnya dalam mendiagnosis, dan sangat mudah untuk dilakukan pengumpulan, penyimpanan dan pengiriman sampel saliva. Penggunaan saliva sebagai alat untuk mendiagnostik dilakukan dengan metode pengumpulan sampel yang non invasif dan efisiensi biaya tanpa membutuhkan profesional yang terlatih. Pasien dapat mengumpulkan sampel di rumah atau di tempat lain. Teknik pengumpulan non invasif ini mengurangi kecemasan pada subyek dan lebih aman bagi perawat kesehatan jika dibandingkan dengan analisis serum dengan paparan terkait jarum dan kemungkinan risiko terkena *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) atau hepatitis. Sebagian besar molekul yang ditemukan dalam darah dan urin ditemukan dalam saliva, meskipun konsentrasinya sepersepuluh hingga satu perseribu di dalam darah. Penggunaan saliva dapat meningkatkan akurasi diagnostik untuk daerah yang sulit dijangkau dan di daerah miskin.^{3,4}

Pada beberapa dekade terakhir, terdapat fokus terhadap pemanfaatan saliva dalam melakukan tes bakteriologis yang memberikan indikasi risiko karies gigi. Protein saliva mendorong kolonisasi bakteri yang akan memengaruhi proses demineralisasi dan remineralisasi email dan pembentukan karies gigi. Hal ini menunjukkan bahwa pembentukan kompleks fungsional antara molekul saliva seperti MG-1 (berat molekul tinggi dari musin glikoprotein-1), amilase, PRP (asam prolin kaya protein-1), dan *statherin* berperan dalam pembentukan plak dan karies gigi. Terdapat korelasi antara MG-1, MG-2 (berat molekul rendah dari musin glikoprotein-2), PRP-1 dan DMFT. Musin dan protein saliva berperan penting terhadap perlindungan permukaan oral dan pembentukan pelikel email.⁵



Gambar 1. Kerusakan gigi akibat karies⁶

Perkembangan karies gigi diawali dengan perubahan yang terjadi dalam saliva, yaitu penurunan laju aliran saliva dan kapasitas *buffer* dengan peningkatan jumlah *Streptococcus mutans* dan *Lactobacillus* dalam saliva yang merupakan mikro patogen utama karies gigi. Individu yang sangat rentan terhadap karies gigi sering berhubungan dengan penurunan protein saliva seperti PRP1, PRP3, histatin 1, dan staterin.^{7,8}

Para peneliti yang terlibat dalam mendiagnosa penyakit periodontal menyelidiki kemungkinan penggunaan saliva untuk mendeteksi penyakit periodontal. Sekresi dari kelenjar saliva yang memiliki jumlah protein dan peptida yang besar berperan dalam menjaga integritas rongga mulut. Periodontitis merupakan penyakit inflamasi ireversibel yang mempengaruhi struktur pendukung di dalam tulang alveolar. Patogenesis penyakit ini melibatkan proses inflamasi karena akumulasi plak bakteri. Perkembangan penyakit ditandai pada tahap awal yaitu kehilangan serat kolagen diikuti migrasi epitel menuju bagian apikal gigi. Tahapan penyakit ini ditandai dengan resorpsi tulang alveolar yang dapat terdeteksi secara klinis dan radiografi. Penyakit ini berkem-

bang ke arah kerusakan tulang yang ditandai, mobilitas dan kehilangan gigi.^{7,9}



Gambar 2. Gigi yang mengalami penyakit¹⁰

Pembentukan biofilm oral dan pertahanan *host* yang disekresikan oleh saliva memiliki peran penting dalam pembentukan dan perkembangan penyakit periodontal. Potensi penanda saliva untuk penyakit periodontal yaitu berbagai serum dan molekul saliva dalam immunoglobulin (Ig) terutama, enzim, cairan sulkus gingiva, komponen bakteri, senyawa volatil, dan penanda fenotipe. Ada berbagai penanda spesifik dan non spesifik yang memengaruhi biofilm yang membentuk plak oleh agregat dari protein dan mikrobakterium. Faktor pertahanan utama yang spesifik dari saliva adalah IgA, IgG dan IgM. Konsentrasi saliva dari immunoglobulin menunjukkan penurunan resiko periodontitis setelah terapi periodontal. Penanda lain yang ditemukan dalam saliva adalah tipe non spesifik. Tipe ini termasuk musin yang merupakan kompleks glikoproteins. Mucin mengganggu kolonisasi dan agregasi dari *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.^{7,11}

Pada penderita penyakit periodontal ditemukan pula nilai IL-1 β dan Matrix Metalloproteinase (MMP) meningkat. MMP-8 merupakan enzim dalam ekstraseluler yang berfungsi mendegradasi matriks kolagen yang berasal dari PMN dan keberadaannya meningkat signifikan selama tahap periodontal akut. MMP-1, MMP-2, MMP-3 dan MMP-9, juga terlihat di dalam saliva pasien periodontitis.²

Lisozim adalah sebuah enzim antimikroba yaitu penanda non spesifik lain yang memotong ikatan kimia pada sel bakteri dan mengakibatkan mikroba lisis. Penurunan kadar lisozim pada pasien biasanya dianggap sebagai faktor risiko untuk penyakit periodontal. Laktoferin adalah protein yang mengikat zat besi dari lingkungan dan menghambat pertumbuhan mikroba. Laktoferin diregulasi dalam sekresi saliva di gingiva yang mengalami inflamasi dan penyakit periodontal sehingga dikorelasikan dengan keterlibatan *A. actinomycetemcomitans*. Histatin adalah protein penanda saliva dengan sifat antimikroba

yang menetralkan lipopolisakarida endotoksik yang terletak pada bakteri gram negatif. Histatin menghambat *host* dan enzim dari bakteri yang terlibat dalam penghancuran periodonsium dan pelepasan histamin dari sel *mast* yang memengaruhi peran dalam inflamasi oral. Peroksidase adalah enzim saliva yang berperan menghilangkan hidrogen peroksida yang diproduksi oleh mikroorganisme dan mengurangi produksi asam dalam biofilm gigi sehingga mengakibatkan penurunan deposisi plak, gingivitis, dan karies gigi. Level yang tinggi dari enzim ini sering diamati pada penyakit periodontal. Banyak penanda proteomik lainnya, seperti sistatin, kalikrein, kininogen, aminopeptida, transaminase aspartat, glukosidase, galaktosidase, dan glukuronidase, dan berbagai perubahan protein tulang (osteopontin, osteonektin, dan osteokalsin) yang digunakan sebagai biomarker dalam diagnosis periodontal.⁷

Kanker mulut dapat berkembang dalam setiap bagian dari rongga mulut atau orofaring dan memiliki prognosis buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 40%-50%. Selama kanker mulut bermetastasis, sel-sel skuamosa berjalan melalui sistem limfatik dan muncul pertama dekat nodus limfatikus di leher, menyebar ke leher, paru-paru, dan bagian lain dari tubuh. Studi terbaru menyebutkan mengenai ekspresi protein dalam saliva pada pasien kanker mulut dibandingkan pasien sehat, yaitu *tumor necrosis factor* (TNF), IL-1, IL-6, IL-8, polipeptida jaringan antigen, dan antigen kanker 125. Protein ini berpotensi untuk mendeteksi kanker mulut pada tahap awal. Selain itu diketahui pula bahwa mRNA menunjukkan keberhasilan dalam mendiagnosis kanker mulut.¹²

Penerapan saliva dalam diagnosis dan prognosis dari penanda keganasan tumor yaitu c-erb B2, p53, dan CA125 yang digunakan dalam skrining dan diagnosis beberapa penyakit berbahaya. Analisis genetik dan tingkat ekspresi dapat ditentukan oleh transkriptase RNA saliva dengan analisis *microarray* pada penderita karsinoma sel skuamosa mulut. Berdasarkan studi diketahui bahwa prevalensi *S. sobrinus* di rongga mulut berhubungan dengan tumor kepala dan leher. Peningkatan yang signifikan dari *P. gingivalis*, *P. melaninogenica*, dan *S. mitis* di dalam saliva terlihat pada penderita karsinoma sel skuamosa.⁷

Tingkat *messenger ribonucleic acid* (mRNA) dari protein spesifik yang meningkat terlihat pada saliva pasien kanker kepala dan leher. P53 adalah protein penekan tumor yang diproduksi dalam sel yang terkena berbagai jenis tekanan yang dapat merusak *deoxyribonucleic acid* (DNA). Akumulasi dari protein p53 menyebabkan produksi antibodi langsung dalam melawan protein p53. Antibodi p53 dapat di-

deteksi di dalam saliva pasien yang didiagnosis sel karsinoma skuamosa oral (OSCC), dan dapat membantu dalam deteksi dini dan skrining.¹³



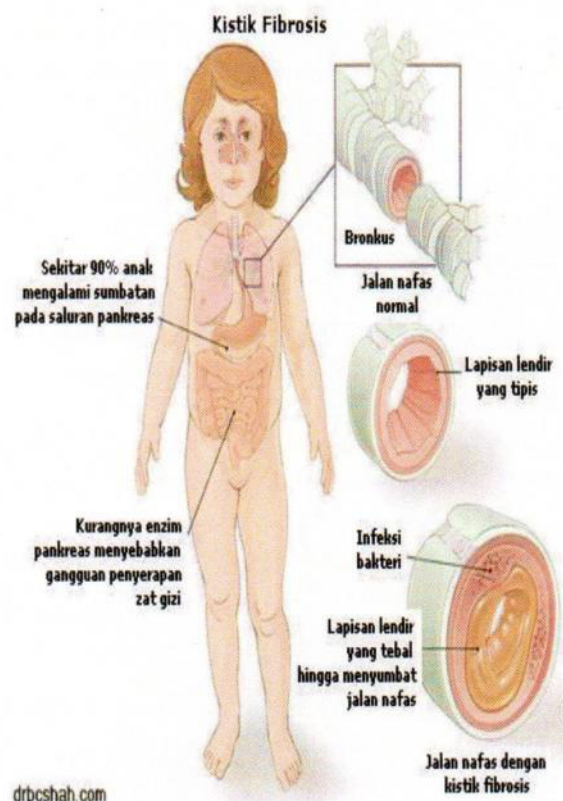
Gambar 3. Sel karsinoma skuamosa oral terletak di lateral lidah¹⁴

Pada saliva penderita kanker, kandungan nitrat dan nitrit ditemukan meningkat dibandingkan dengan orang yang sehat. Peningkatan kadar penanda tumor c-erbB-2 (Erb) dan antigen kanker 15-3 (CA15-3) ditemukan pula dalam saliva wanita yang didiagnosis menderita kanker payudara, dibandingkan dengan pasien sehat sehingga hal ini dapat digunakan untuk deteksi dini dan skrining kanker payudara. CA-125 adalah penanda tumor untuk kanker. Peningkatan level saliva dari CA-125 terdeteksi pada pasien dengan kanker payudara yang tidak diobati dibandingkan dengan pasien sehat sehingga ditemukan korelasi positif antara tingkat saliva dan serum CA-125.¹³

Saliva memiliki peran di dalam penyembuhan luka selain perannya dalam mencegah infeksi luka. EGF yang terdapat dalam saliva memiliki efek angiogenik dan proliferasi yaitu efek yang meningkatkan penyembuhan luka. Faktor-faktor lain seperti perubahan faktor pertumbuhan, faktor pertumbuhan fibroblast, faktor pertumbuhan insulin, dan faktor pertumbuhan saraf juga berkontribusi pada proses penyembuhan. Saliva juga mengandung faktor pembekuan seperti IXa, VIII, dan XI pada tingkat yang sebanding dengan plasma. Peningkatan kalikrein saliva memiliki peran utama dalam vasodilatasi di sekitar mukosa yang terluka untuk memfasilitasi pertahanan dan penyembuhan daerah luka.⁷

Cystic fibrosis (CF) adalah penyakit genetik yang ditransmisikan dari anak-anak dan dewasa muda yang dianggap sebagai *exocrinopathy* umum. Transportasi elektrolit yang tidak sempurna di dalam sel epitel dan sekresi mukus yang kental dari kelenjar dan epitel menjadi karakteristik dari gangguan ini. Organ yang paling berpengaruh pada CF adalah kelenjar keringat, paru-paru dan pankreas. Beberapa penelitian menyetujui bahwa saliva pasien CF mengandung peningkatan kadar kalsium. Peningkatan

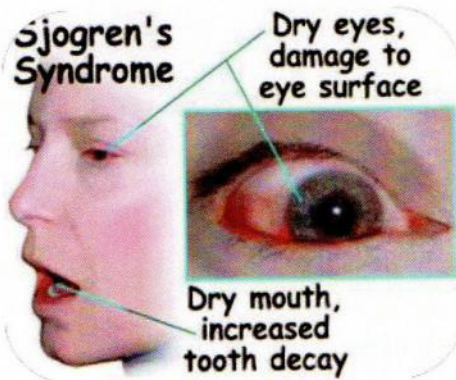
kadar kalsium dan protein dalam saliva kelenjar submandibular dari pasien CF menghasilkan agregasi protein kalsium yang menyebabkan kekeruhan pada saliva. Peningkatan kalsium dan fosfat yang tinggi dalam saliva anak-anak yang didiagnosis dengan CF dapat menjelaskan bahwa pada anak-anak menunjukkan kejadian yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol sehat. Saliva dari kelenjar submandibular pasien CF juga ditemukan mengandung lipid lebih banyak daripada saliva individu sehat. Perubahan saliva di pasien CF terjadi karena perubahan dalam saliva di kelenjar submandibular. Selain itu, terjadi peningkatan kadar natrium dan penurunan laju aliran pada pasien ini. Tingkat saliva di pagi hari dari 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) dapat dilihat dari pemeriksaan oleh ELISA yang merupakan tes skrining yang sangat baik untuk mendiagnosis defisiensi 21-hydroxylase karena level dari saliva yang akurat mencerminkan tingkat serum 17-OHP.^{13,15}



Gambar 4. *Cystic fibrosis*¹⁶

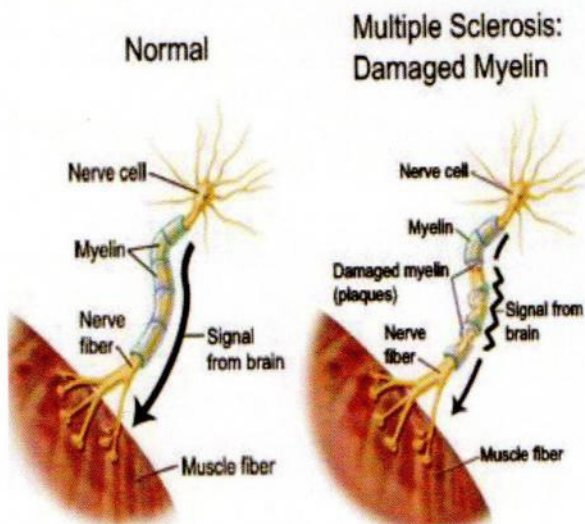
Sindrom Sjogrens (SS), penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan disfungsi saliva dan kelenjar lakrimal, keratokonjungtivitis *sicca*, xerostomia, dan kelainan serologis. Para peneliti telah mengukur konsentrasi tertentu dari sitokin dalam saliva pasien untuk digunakan sebagai diagnosis SS. IL-2 dan 6 ditemukan dalam level yang cukup tinggi pada individu yang menderita penyakit ini sehingga saliva dapat digunakan dalam mendiagnosis. *Sialochemistry* memberikan nilai yang besar dalam men-

diagnosis SS. Peningkatan kadar imunoglobulin, mediator inflamasi, albumin, natrium, dan klorida dan penurunan tingkat fosfat adalah indikasi dari SS. Analisis protein saliva menunjukkan peningkatan tingkat laktoferin, beta 2 mikroglobulin, lisozim C, dan *cystatin C*. Namun, tingkat saliva amilase dan *anhydrase karbonat* menurun.^{13,17}



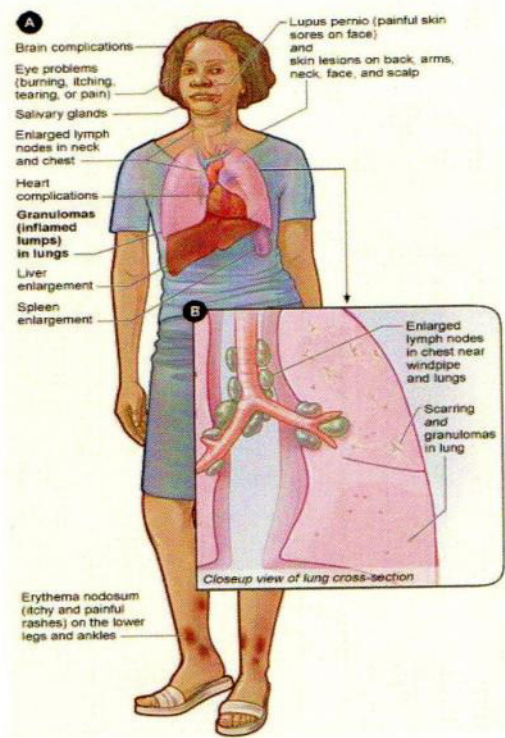
Gambar 5. Sindrom Sjogrens¹⁸

Multiple Sclerosis (MS) adalah penyakit inflamasi yang ditandai dengan hilangnya *myelin* dan jaringan parut yang disebabkan oleh destruksi atau kegagalan sel *myelin* memproduksi sel oleh sistem kekebalan tubuh. Diagnosis dengan menggunakan saliva tidak menunjukkan perubahan signifikan dalam saliva pasien dengan *multiple sclerosis* kecuali pada pengukuran produksi IgA.¹³



Gambar 6. *Multiple Sclerosis*¹⁹

Sarkoidosis adalah penyakit inflamasi dari nodus limfatikus, paru-paru, hati, mata, dan kulit. Diagnosis saliva menunjukkan penurunan volume sekresi saliva dan penurunan aktivitas enzim α -amilase dan kalikrein pada pasien ini.¹²



Gambar 7. *Sarcoidosis*²⁰

Saliva mengandung IgA, IgM dan IgG yang berasal dari kelenjar ludah dan serum. Antibodi melawan virus, bakteri, jamur dan parasit dapat dideteksi dalam saliva dan dapat membantu dalam mendiagnosis infeksi. Infeksi bakteri *Helicobacter pylori* berkaitan dengan ulkus peptikum dan gastritis kronis yang dapat terdeteksi dari DNA *H. pylori* pada saliva individu yang terinfeksi. Deteksi dari polisakarida pneumokokus C dalam saliva dengan tes menggunakan ELISA memberikan nilai yang positif dalam mendiagnostik. Pada *E. histolytica* agen penyebab abses *ameobic* hati dapat terlihat di dalam DNA saliva dengan melakukan test *real time PCR* untuk melakukan diagnosis.¹³

Antibodi terhadap HIV dalam total saliva individu yang terinfeksi dapat terdeteksi oleh ELISA dan uji *Western blot* yang berkorelasi dengan tingkat antibodi serum. Pada saliva pasien yang terinfeksi HIV menunjukkan penurunan tingkat IgA sehingga dapat dilakukan deteksi antibodi IgA terhadap saliva penderita HIV karena saliva menjadi indikator perkembangan infeksi HIV. Orasure adalah satu-satunya cara yang disetujui oleh FDA dengan pengujian sistem yang tersedia secara komersial. Pengujian ini mendeteksi antibodi melawan antigen p24 dari penderita HIV.^{13,15}

Hepatitis A (HAV) dan Hepatitis B (HBV) didiagnosis berdasarkan adanya antibodi IgM di dalam saliva. Deteksi kuantitatif DNA digunakan untuk mengevaluasi tingkat virus dalam tubuh dan digunakan untuk menyaring antigen permukaan Hepatitis B (HbsAg) di dalam studi epidemiologi. Respon IgA saliva ditemukan dan menjadi penanda juga pada in-

feksi rotavirus untuk bayi yang baru lahir dibandingkan respon serum antibodi. Reaktivasi Herpes simplek virus tipe-1 (HSV-1) terlibat dalam patogenesis identifikasi *Bell's Palsy* dan identifikasi berdasarkan PCR dari virus DNA di dalam saliva adalah metode yang berguna untuk deteksi dini dari reaktivasi HSV-1. Dengue adalah penyakit dari virus nyamuk yang menular. IgM di dalam saliva anti dengue dan IgG menunjukkan sensitivitas 92% dan spesifisitas 100% dalam mendiagnosis infeksi. Selain itu Measles, Mumps, Rubella dapat juga didiagnosis dengan menggunakan saliva. Analisis jumlah jamur di dalam saliva memberikan informasi berharga dalam kasus candidiasis oral, perubahan dalam protein saliva, seperti imunoglobulin, Hsp70, *calprotectin*, histatin, musins, prolin kaya protein dan peroksidase yang memiliki nilai diagnostik yang penting.¹³

Sindrom koroner akut (ACS) mengacu pada *infark miokard*, dan *angina pectoris* yang tidak stabil. Hal ini ditandai oleh plak aterosklerotik yang pecah dan menyebabkan gejala klinis mulai dari nyeri dada hingga infark miokard akut (AMI). Injuri pada endotel merupakan kunci penting proses aterosklerosis dan inflamasi yang bersamaan dengan proses ini. Penanda saliva dari penyakit kardiovaskular yaitu *C-reactive protein* (CRP), mioglobin (MYO), pita miokard kreatinin kinase (CKMB), troponin jantung (CTN), dan *myeloperoxidase* yang digunakan dalam kombinasi dengan EKG akan menunjukkan nilai positif dan berkorelasi dengan pasien infark miokard dibandingkan dengan pasien sehat. Tingkat MYO saliva secara signifikan lebih tinggi dalam waktu 48 jam dari onset nyeri dada pasien AMI dan berkorelasi positif dengan konsentrasi serum. Hal ini berbeda pada CKMB dan CTN yang terdeteksi dalam saliva, namun memiliki kemampuan diagnostik yang buruk. Pada sebuah penelitian yang dilakukan Miller et al. ditemukan bahwa konsentrasi saliva dari CRP, TNF- α , dan MMP-9 secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan infark miokard akut dan konsentrasi saliva berkorelasi positif dengan konsentrasi serum. Selain itu, tingkat *myeloperoxidase* saliva juga ditemukan meningkat pada pasien ini. Penelitian telah mengungkapkan bahwa ICAM-1 larut di dalam saliva secara signifikan meningkat pada pasien infark miokard sedangkan saliva CD40 ligan secara signifikan lebih rendah pada pasien ini. Peningkatan kadar lisozim saliva telah terbukti berhubungan dengan hipertensi yang merupakan tahap awal dari gangguan kardiovaskular.²¹

Saliva penting dalam penggunaan untuk pemantauan obat dan deteksi obat-obatan terlarang. Saliva digunakan untuk mendeteksi keberadaan nikotin, *cannabinoid*, kokain, *phencyclidine*, opioid, barbiturat, diazepine, amfetamin, dan etanol. Pada pe-

mantauan tingkat obat hanya fraksi obat yang tidak berikatan dalam serum yang berdifusi dan terdeteksi di dalam saliva. Aplikasi yang penting dalam penerapan saliva adalah evaluasi penggunaan obat terlarang. Kehadiran obat di dalam saliva memiliki durasi yang sama dengan serum sehingga memudahkan untuk tujuan forensik. Kadar nikotin di dalam saliva dapat digunakan untuk memantau paparan asap tembakau. Metabolisme utama dari nikotin, kotinin yang terdapat di dalam saliva ditemukan sebagai indikasi aktif dan pasif dari merokok. Deteksi yang cepat dari penggunaan narkoba juga dapat dilakukan melalui analisis langsung dari metampetamin, kokain, dan 3, 4 *methylenedioxymethamphetamine* dalam saliva oleh pemeriksaan silikon berpori hidrofobik. Sifat endogen alami dari γ -asam hidrokisibutirat (GHB) dalam darah dan urin telah diajukan untuk masalah toksikologi forensik dalam hal penyalahgunaan narkoba. Saliva adalah matriks biologi yang digunakan untuk pengujian tingkat GHB karena manfaatnya yang mudah, non-invasif dalam melakukan pengumpulannya dan stabilitas obat. Selain itu nilai obat di dalam saliva berkorelasi dengan darah.^{21,22}

Analisis saliva telah banyak digunakan dalam forensik. Sampel saliva dapat dengan mudah diperoleh dari kacamata, rokok, produk makanan, amplop, dan sumber lain. Mayoritas umum dari pasien mensekresi antigen golongan darah dalam saliva yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi tersangka kejahatan dan tuntutan hukum. DNA relatif stabil dalam keadaan kering sehingga tes DNA dapat dilakukan dari sampel saliva. Identifikasi DNA dalam saliva oleh profil genetik dapat membantu dalam kasus-kasus pelecehan seksual dan gangguan lainnya. DNA asing terdapat dalam saliva korban selama 60 menit sehingga memberikan bukti forensik yang berharga.^{21,22}

Subyek dengan stres dan rasa sakit dimonitor dalam perubahan biomarker saliva dapat memperlihatkan lebih banyak stres dan biomarker saliva nyeri yang diidentifikasi adalah amilase, substansi P, sekretorik IgA, kortisol, dan lisozim. Terdapat peningkatan level amilase saliva dan penurunan tingkat sekretori IgA dalam kondisi stres psikologis. Peningkatan kadar saliva dari pertahanan imunitas protein pendamping Hsp 70 telah tercatat. Tingkat testosteron saliva berkorelasi dengan perilaku agresif dan kegiatan atletik.²¹

PEMBAHASAN

Saliva adalah cairan biologis yang unik dan dinamis yang memiliki berbagai spektrum protein, polipeptida, asam nukleat, elektrolit, dan hormon. Saliva

mempunyai potensi diagnostik yang tercermin dengan adanya beberapa biomarker yang muncul pada konsentrasi yang jauh lebih rendah daripada darah dan masih berfungsi sebagai cermin yang merefleksikan kesehatan tubuh. Biomarker di dalam saliva memiliki potensi yang besar dengan tujuan agar dapat digunakan sebagai langkah awal melakukan skrining dalam studi epidemiologi. Beberapa peranan saliva yaitu saliva menentukan potensi perkembangan karies yang terlihat dari protein saliva yang berpengaruh terhadap proses pembentukan karies gigi, saliva sebagai biomarker yang memengaruhi biofilm dan peridontium ditandai dengan adanya serum dan molekul imunoglobulin sebagai faktor pertahanan utama yang spesifik yang terdapat di dalam saliva, saliva membantu dalam mendiagnosis tumor dan keganasan ditandai oleh adanya ekspresi protein penanda tumor c-erb B2, p53, dan CA125 pada saliva penderita, saliva membantu dalam penyembuhan luka karena terdapat EGF yang memiliki efek angiogenik dan proliferasi yang dapat meningkatkan penyembuhan luka, saliva berperan dalam penyakit hereditas *cystic fibrosis* yang terlihat dari peningkatan kadar kalsium, natrium dan protein serta mengandung lebih banyak lipid pada saliva, saliva berperan pada penyakit autoimun terlihat dari peningkatan IL- 2 dan IL- 6 pada penderita Sindrom Sjogrens, penurunan produksi Ig A pada penderita *Multiple*

Sclerosis, penurunan volume sekresi saliva & aktivitas enzim α -amilase dan kalikrein pada penderita sarkoidosis. Saliva berperan pada penderita penyakit kardiovaskular ditandai dengan peningkatan konsentrasi saliva dari *C-reactive protein*, TNF- α , dan MMP-9 pada pasien infark miokard akut. Pada pasien yang terkena infeksi HIV menunjukkan penurunan IgA pada saliva pasien. Saliva juga berperan dalam mendeteksi pemakaian obat-obatan terlarang yang dapat memperlihatkan kandungan metampetamin, kokain dan 3,4-*methylenedioxymethamphetamine* di dalam saliva. Saliva berperan terhadap forensik karena saliva dapat mengidentifikasi tersangka kejahatan melalui DNA dari saliva. Saliva berperan terhadap psikologikal terlihat dari peningkatan level amilase saliva dan penurunan IgA dalam kondisi yang mengalami stres psikologis.

Kesimpulan, pada masa mendatang diharapkan potensi saliva akan berkembang pesat dalam bidang pengetahuan tidak hanya menjadi alat dalam mendiagnostik penyakit di dalam rongga mulut maupun sistemik tetapi dapat pula berperan menjadi agen pencegahan penyakit dalam peningkatan kesehatan masyarakat secara keseluruhan karena menghasilkan kesamaan fungsional dengan serum dan merefleksikan status fisiologis tubuh, termasuk gizi, emosional, variasi hormonal, dan metabolik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Krasteva A, Kisselova A. Salivary acute phase proteins as biomarker in oral and systemic disease. In: Veas F. Acute phase proteins as early non-specific biomarkers of human and veterinary diseases. Medical University, Sofia: InTech. 2011; 69-88.
2. Goswami Y, Mishra R, Agrawal AP, Agrawal LA. Salivary biomarkers-a review of powerful diagnostic tool. IOSR-JDMS 2015; 14(3): 80-87.
3. Arora N, Walia MS, Malik M, Saini RS, Arora S, Laller S. Salivary diagnosis: a single drop can diagnose many. J MED 2015; 2015:1-11.
4. Bonne NJ, Wong DTW. Salivary biomarker development using genomic, proteomic and metabolomic approaches. Biomed Central. 2012; 4: 82-94.
5. Motamayel AF, Davoodi P, Dalband M, Hendi SS. Saliva as a mirror of the body health. DJH. 2010; 1(2): 1-15.
6. Medeco. Caries. <<http://www.medeco.de/en/dentistry-and-oral-medicine/caries/causes-of-caries/>> (14 Juli 2015).
7. Sindhu S, Jagannathan N. Saliva: a cutting edge in diagnostic procedures. Hindawi Publishing Corporation J Oral Diseases. 2014; 1-8.
8. Fabian TK, Fejerdy P, Csermely P. Saliva in health and disease (chemical biology of). Wiley Encyclopedia of Chemical Biology, 1st ed., Begley TP, Ed. John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, USA. 2008; 1-9.
9. Greabu M, Calenic B. Saliva: a diagnosis fluid for oral and general diseases. Organic Chem Curr Res. 2015; 4(1): 1-4. Caputo PL. Periodontal disease <<http://periodontaldisease.us/2012/05/16/periodontal-disease-2/>> (15 Juli 2015).
10. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. Periodontology 2000 2009; 50:52-64.
11. Pfaffe T, White JC, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. Clinical Chemistry 2011; 57(5): 675-87.
12. Arunkumar S, Arunkumar JS, Burde KN, Shakunthala GK. Developments in diagnostic applications of saliva in oral and systemic diseases-A comprehensive review. J Scientific and Innovative Research 2014; 3(3): 372-87.
13. Spiller MS. Oral squamous cell carcinoma. 2006. <<http://doctorspiller.com/squamouscell.htm>> (15 Juli 2015).

14. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DTW. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clinical Microbiology Reviews*. 2013; 26(4): 781-91.
15. Medicastore. Fibrosis kistik. 2012. <http://medicastore.com/penyakit/146/Fibrosis_Kistik.html> (16 Juli 2015).
16. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva-a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13(2): 197-212.
17. The Eye Parctice. Dry Eyes: Sjogren's Syndrome <http://www.theeyepractice.com.au/optometrist-sydney/dry_eyes_sjogrens_syndrome.> (16 Juli 2015).
18. Nauen E. Unraveling clues to multiple sclerosis <<http://www.saturdayeveningpost.com/2009/06/29/in-the-magazine/health-in-the-magazine/unraveling-clues-multiple-sclerosis.html>> (17 Juli 2015).
19. NHLBI. What Are the Signs and Symptoms of Sarcoidosis? <<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/sarc/signs>> (17 Juli 2015).
20. Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary diagnostics: a brief review. *ISRN Dentistry* 2014; 1-9.
21. Madalli VB, Basavaraddi SM, Burde K, Horatti P. Saliva- a diagnostic tool. *IOSR J Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 2013; 11(6): 96-9.