

Saliva sebagai Media Diagnosis untuk Deteksi Keganasan

(Saliva as a Diagnosis Media for Detection of Malignancy)

Dian Yosi Arinawati, Aprilinda Widayati

Departemen Biologi Mulut, Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Air liur manusia adalah cairan diagnostik potensial di mana sebagian besar perubahan dalam tubuh dapat tercermin dalam air liur dan dianggap sebagai "cermin tubuh". Saat ini, biomarker saliva membantu dalam mendeteksi kanker mulut, karies gigi, penyakit periodontal, diabetes, kanker payudara, dan kanker paru-paru. Air liur seperti cairan tubuh lainnya dalam tubuh manusia seperti urin dan darah mengandung biomarker turunan tumor yaitu DNA, asam amino, sel dan vesikel yang ditumpahkan melalui aliran darah dan disekresikan melalui kelenjar ludah. Diagnostik saliva adalah bidang dinamis yang berkembang memanfaatkan nanoteknologi dan diagnostik molekuler untuk membantu dalam diagnosis penyakit mulut dan sistemik. Kajian ini bertujuan untuk mengetahui saliva sebagai media diagnostik melalui berbagai biomarkernya untuk mendeteksi keganasan dalam tubuh. Penggunaan saliva sebagai media untuk diagnosis molekuler mempunyai keunggulan yaitu sensitive, spesifik, dapat digunakan sebagai media screening dalam mendiagnosis dan tingkatan stadium, sehingga bermanfaat dalam deteksi dini keganasan, sebagai contoh *Oral Squamous Cell Carcinoma* dapat dilihat dalam tiga tingkatan, yaitu perubahan DNA seluler, perubahan transkrip mRNA, perubahan kadar protein (intraseluler atau ekstraseluler). Juga dapat mendeteksi kanker lain seperti Kanker Kelenjar Air Liur, bahkan di bagian tubuh yang jauh dari rongga mulut seperti Kanker Paru-paru, Kanker Pankreas, Kanker Payudara. Dapat disimpulkan bahwa saliva dapat digunakan sebagai media diagnostik non-invasif untuk mendeteksi berbagai keganasan oral dan sistemik.

Kata kunci: air liur, diagnostik, kanker, keganasan

Abstract

Human saliva is a potential diagnostic fluid where most of changes in the body can be reflected in saliva and it considered a "mirror of the body". Currently, salivary biomarkers help in the detection of oral cancer, dental caries, periodontal disease, diabetes, breast cancer, and lung cancer. Saliva like others body liquid in human body such as urine and blood contain tumour derived biomarkers i.e DNA, asam amino, cells and vesicles which shed via bloodstream and secreted through salivary gland. Salivary diagnostic is a growing dynamic field utilizing nanotechnology and molecular diagnostics to aid in the diagnosis of oral and systemic diseases. The purpose of this review is to determine saliva as a diagnostic medium through various its biomarkers to detect malignancies in the body. The use of saliva as a medium for molecular diagnosis has the advantage of being sensitive, specific, can be used as a screening medium in diagnosing and staging, therefore useful for early detection of malignancy, for example Oral Squamous Cell Carcinoma can be seen in three levels, changes in cellular DNA, altered mRNA transcripts, altered protein levels (intracellular or extracellular). It can also detect other cancers such as Salivary Gland Cancer, and even in parts of the body far from the oral cavity such as Lung Cancer, Pancreatic Cancer, Breast Cancer. It can be concluded that saliva can be used as a non-invasive diagnostic medium to detect various oral and systemic malignancies.

Keywords: cancer, diagnostic, malignancy, medium, saliva

Korespondensi (Correspondence) : Dian Yosi Arinawati, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, JL. Brawijaya, Kasihan, Bantul, Yogyakarta 55183. Email: dianyosi@umy.ac.id

Kanker merupakan penyakit lokal pada tahap awal yang berkembang secara sistemik dan seiring perkembangannya dapat memicu perubahan lingkungan mikro di sekitarnya, mengganggu kekebalan tubuh dan selanjutnya menyebarkan kandungan molekulernya ke dalam sirkulasi.¹ Karakteristik patogenik kanker ini membuat penggunaan biofluid seperti darah (serum/plasma), urin, air mata, dan cairan serebrospinal dapat digunakan untuk menyimpan perubahan molekul yang diturunkan dari jaringan tumor untuk mendeteksi kanker.² Beberapa penelitian menunjukkan bahwa saliva berguna untuk mendeteksi dan mendiagnosis keganasan.³

Saliva terdiri lebih dari 99% air dan kurang dari 1% zat lain seperti protein/ peptida, asam nukleat, elektrolit, dan lipid yang berasal dari berbagai sumber lokal dan sistemik.⁴ Protein

yang terdeteksi dalam saliva dan serum memiliki banyak persamaan disebabkan oleh interaksi fisik antara saliva dan darah, menunjukkan potensi pendekatan alternatif untuk memeriksa kondisi sistemik melalui saliva. Studi proteomik terbaru menunjukkan bahwa 20% -30% dari proteome saliva memiliki persamaan dengan proteome plasma yang menunjukkan bahwa sebagian besar kandungan protein saliva disintesis dalam kelenjar ludah, dan sisanya protein diangkut dari darah atau getah bening ke dalam saliva.⁵

Penelitian menunjukkan bahwa saliva adalah biofluida yang sangat layak untuk aplikasi diagnostik karena mencakup berbagai komponen, termasuk DNA, RNA, protein, metabolit, dan mikrobiota. Saliva berkontak langsung dengan kanker mulut dan lesi prekursor epitel sehingga DNA, RNA, dan

molekul protein abnormal yang dilepaskan oleh sel-sel ganas dapat dengan mudah diperoleh dari saliva.⁶ Saliva sebagai cairan biofluida yang tidak ada habisnya, memberikan data status kesehatan pasien secara *real-time* untuk berbagai aplikasi. Potensi lainnya adalah pengambilan saliva bersifat langsung, mudah diakses dan berulang, serta non-invasif terutama berguna untuk memantau beberapa biomarker pada bayi, anak-anak, dewasa dan pasien yang tidak kooperatif.³

Saliva sama seperti serum yang juga mengandung hormon, antibodi, *growth factor*, enzim, mikroba dan produknya. Konstituen ini memasuki saliva melewati darah melalui difusi pasif, transpor aktif atau filtrasi ultra ekstraseluler. Komposisi molekuler saliva baik secara kualitatif maupun kuantitatif juga dipengaruhi oleh kondisi patofisiologi tubuh. Oleh karena itu, saliva dapat dilihat sebagai cerminan dari fungsi fisiologis tubuh.⁷ Penggunaan biomarker dalam pengaturan klinis dapat membantu dalam diagnosis dini, memprediksi respons tumor, memandu pemilihan terapi, dan membantu dalam tindak lanjut pasien, yang mengarah pada peningkatan tingkat kelangsungan hidup dan peningkatan kualitas hidup. Jika biomarker ini diterapkan dengan tepat dan pasien diinstruksikan dengan benar, biomarker ini bisa menjadi manfaat besar untuk perawatan kesehatan yang cepat dan dipersonalisasi.⁶

Identifikasi biomarker spesifik dalam sirkulasi merupakan strategi yang tepat untuk melacak perubahan spesifik tumor selama perjalanan penyakit dan selama proses pemantauan populasi yang mempunyai resiko tinggi. Neoplasma dalam Internasional *Classification of Diseases* atau disingkat ICD yang diterbitkan oleh *World Health Organization* (WHO) masuk ke dalam nomenklatur C00-D48.⁸ Terdapat *circulating tumor DNA* (ctDNA), *circulating tumor cells* (CTC) atau juga analisis eksosom yang bersirkulasi pada kondisi tumor. *Circulating tumor DNA* (ctDNA) adalah *cell free DNA* (cfDNA) yang dilepaskan dari sel tumor ke dalam sistem peredaran darah, membawa mutasi somatik dari tumor primer dan sekunder dan hanya mewakili sebagian kecil (<1,0%) dari total cfDNA. *Cell free DNA* kemungkinan dihasilkan dari deposit tumor dan CTC yang terlisasi dalam sirkulasi, namun asalnya belum pasti. *Circulating tumor cells* (CTC) atau *cell free DNA* (cfDNA) ditemukan di dalam aliran darah oleh sel kanker yang mengalami apoptosis atau nekrosis. *Circulating tumor DNA* dapat dideteksi di beberapa cairan tubuh selain darah, seperti urin, tinja, cairan serebrospinal, dan saliva.^{9,10}

Berdasarkan latar belakang diatas, tujuan penulisan literature review ini adalah untuk mengetahui peran saliva sebagai media diagnosis melalui berbagai biomarker dalam saliva yang dapat mendeteksi keganasan dalam tubuh.

TINJAUAN PUSTAKA

Gambaran Umum Saliva

Saliva adalah biofluid yang ditemukan di dalam rongga mulut, terdiri dari 99% air dan beberapa komponen kecil termasuk *mucous*, enzim pencernaan, *growth factor*, sitokin, imunoglobulin, peptida antibakteri, sel bakteri, garam dan metabolit dengan berat molekul rendah.⁵ Sekitar 70-75% saliva dihasilkan oleh kelenjar submandibular, 20-25% dihasilkan oleh kelenjar parotis, 5% sisanya dihasilkan oleh kelenjar saliva minor. Kelenjar parotis terdiri dari saliva kaya akan α -amilase asini yang mensekresi *serous*. Kelenjar sublingual terdiri dari *mucous*, larutan kental yang kaya akan mucin. Kelenjar submandibular terdiri dari populasi campuran *mucous* dan *serous*. Tiga kelenjar saliva ini merupakan 90% dari sekresi saliva. Sisanya merupakan kelenjar saliva minor didistribusikan ke seluruh rongga mulut, khususnya di mukosa labial, lingual, palatal dan dasar mulut. Selain itu, terdapat beberapa kelenjar ludah aksesori kecil di rongga mulut, sinus paranasal, laring dan faring.^{11,12}

Saliva tidak berwarna, tidak berbau dan memiliki *relative density* 1,004–1,009 dan pH 6,6 – 7,1. *Whole saliva* [WS], *oral fluids* [OFs] adalah cairan biologis yang bersifat asam (pH = 6-7).¹³ Rata-rata manusia dalam keadaan terjaga menghasilkan 0,75 sampai 1,5 L saliva per hari. Kondisi kurangnya laju alir saliva disebut hiposalivasi ditandai dengan laju alir dibawah 0,7 mL/menit. Sekresi saliva diatur oleh persyarafan simpatis dan parasimpatis. Persyarafan simpatis akan mempengaruhi kadar dan komposisi saliva sedangkan parasimpatis akan mempengaruhi volume saliva.¹⁴

Komposisi Saliva

Saliva mengandung 99,5% air, 0,3% protein, dan 0,2% zat organik dan anorganik. Macam-macam konstituen organik yaitu protein, asam amino, amylase, lysozym, IgA, IgG, glukosa, sitrat, laktat, amonia, urea, asam urat, kreatin, kolesterol, dan *adenosina monofosfat siklik* (cAMP) sedangkan untuk konstituen anorganik terdapat sodium, potasium, thiocyanate, kalsium, fosfat, klorida, dan fluoride.^{15,16}

Saliva memiliki faktor defensif spesifik dan nonspesifik. Faktor defensif spesifik meliputi beberapa imunoglobulin yaitu IgA untuk mempengaruhi fagositosis *streptococcus* oleh leukosit, IgG bersama dengan IgM memperlambat pembentukan tartar, dan IgM sebagian diproduksi oleh parotis, yang mana keberadaannya menunjukkan adanya peradangan akut. Pada kelompok faktor defensif nonspesifik dapat untuk mengetahui enzim dan zat bakterisidal, seperti lisozim, laktoferin, histatin, musin, dan peroksidase saliva. Komposisi saliva sangat informatif untuk analisis atau untuk membandingkan fisiologi atau patologi tubuh manusia. Saat ini, biomarker saliva membantu dalam mendeteksi kanker mulut, karies gigi, penyakit

periodontal, diabetes, kanker payudara, dan kanker paru-paru.¹⁷

Fungsi Saliva

Saliva memiliki banyak fungsi yang penting untuk pemeliharaan kesehatan mulut. Saliva melumasi dan membersihkan gigi serta mukosa mulut, mempertahankan pH netral melalui kapasitas penyangga, mencegah demineralisasi gigi, melakukan tindakan antimikroba, membantu pembentukan rasa dan bolus, memulai pencernaan enzimatik pati dan sangat penting untuk pengunyahan, menelan dan artikulasi bicara. Saliva juga berperan dalam menjaga mineralisasi gigi, memfasilitasi penyembuhan luka, melindungi, melumasi dan melembabkan permukaan mukosa mulut.^{18,19}

Saliva kaya dengan efektor yang mempunyai aktivitas antimikroba secara langsung, seperti pemecahan enzimatik dari dinding sel bakteri oleh lisozim dan penyerapan besi oleh laktoferin. Namun, komponen saliva yang paling penting terlibat dalam pertahanan terhadap spesies mikroba adalah peptida antimikroba, yang memainkan peran penting dalam imunitas bawaan karena merupakan garis pertahanan pertama melawan mikroba.^{18,19}

Saliva sebagai biomarker penyakit

Istilah biomarker mengacu pada *measurable* dan *quantifiable biological parameters* yang dapat berfungsi sebagai indikator penilaian terkait kesehatan dan fisiologi, seperti proses patogen, paparan lingkungan, diagnosis penyakit dan prognosis atau respons farmakologis terhadap intervensi terapeutik. Biomarker dapat digunakan sebagai alat skrining pada individu sehat dan pada pasien yang secara klinis atau histologis negative untuk suatu penyakit. Skrining dan diagnosis dini penyakit adalah strategi penting untuk pengurangan resiko dan menentukan keberhasilan perawatan sebuah penyakit. *Salivary diagnostic* adalah bidang dinamis yang berkembang memanfaatkan nanoteknologi dan diagnostik molekuler untuk membantu dalam mendiagnosis penyakit oral dan sistemik. Analisis biomarker saliva digunakan untuk berbagai penyakit mulut serta penyakit sistemik.^{20,21}

Saliva adalah tempat di mana pencernaan dimulai dan berkontribusi terhadap pasokan nutrisi serta zat-zat yang meningkatkan kesehatan yang penting bagi tubuh. Kelenjar saliva dengan permeabilitas tinggi dikelilingi oleh kapiler yang melimpah, darah dan asini yang dapat bertukar molekul. Dengan demikian, biomarker dalam sirkulasi darah dapat masuk ke asini dan akhirnya dikeluarkan ke dalam saliva sehingga saliva manusia merupakan cairan diagnostik potensial dimana setiap perubahan dalam tubuh dapat tercermin dalam saliva sehingga saliva dianggap sebagai "cermin tubuh".^{22,23}

Saliva manusia semakin banyak digunakan dan divalidasi sebagai biofluid

untuk mendiagnosis, memantau status penyakit sistemik, dan memprediksi perkembangan penyakit. Penemuan biomarker dalam biofluid saliva menawarkan peluang unik untuk menggantikan prosedur invasif pengambilan sampel darah yaitu dengan menggunakan cairan oral untuk mengevaluasi kondisi kesehatan pasien.¹⁷ Biofluid saliva relevan secara klinis karena komponennya dapat ditemukan dalam plasma. Pengumpulan saliva mudah dan tidak memerlukan pelatihan medis, dengan demikian, layak untuk pasien dan praktisi. Pengambilan sampel cepat dan hemat biaya, penyimpanan dan pengiriman saliva lebih mudah daripada kebanyakan sampel biologis. Diagnosis saliva sudah tersedia untuk pengujian asam nukleat, obat-obatan dalam pantauan penyalahgunaan, dan pengujian kesehatan umum.^{24,25}

PEMBAHASAN

Analisis penggunaan saliva sebagai deteksi keganasan

a.) Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

Perkembangan OSCC terjadi karena perubahan ekspresi gen yang dipengaruhi oleh karakteristik genetik tertentu dan kondisi lingkungan, termasuk tembakau, sirih, minuman beralkohol, peradangan kronis, infeksi virus, dan bakteri. Transformasi dan perkembangan sel kanker melibatkan peristiwa kompleks, termasuk *upregulation* dan *downregulation* dari berbagai gen yang penting untuk proliferasi, diferensiasi, dan kematian sel. Penggunaan analisis protein memberikan prediksi yang akurat dari fungsi *marker proteins*. Terjadi transformasi sel epitel mukosa rongga mulut menjadi OSCC ganas yang dikelilingi oleh saliva, selain itu sekresi saliva merupakan campuran protein kompleks, karbohidrat, lipid, elektrolit dan air. Kombinasi sekresi campuran serosa dan musinosa dikenal sebagai *whole mouth saliva* (WMS), yang terdiri dari beberapa protein, cairan sulkus gingiva, puing-puing seluler, mikroorganisme dan komponen serum yang diperlukan untuk mendeteksi *marker proteins* saliva untuk deteksi OSCC. Oleh karena itu, pengambilan sampel saliva dilakukan dengan dua metode yaitu pengumpulan saliva utuh terstimulasi (*stimulated whole mouth saliva*) dan pengumpulan saliva utuh tanpa stimulasi (*unstimulated whole mouth saliva*).^{26,27} Biomarker untuk mendeteksi OSCC tersaji dalam table 1.

b.) Lung cancer

Lung cancer dianggap sebagai penyakit terminal dengan tingkat kelangsungan hidup rendah, merupakan penyebab paling umum dari kematian terkait kanker di Amerika Utara dan di seluruh dunia. Merokok tembakau merupakan salah satu faktor risiko utama *lung cancer*, karena tembakau mengandung karsinogen yang dapat menyebabkan transformasi sel. Namun, penelitian juga

menunjukkan bahwa *lung cancer* melibatkan respon imun, infeksi virus, dan faktor lain yang tidak berhubungan dengan tembakau. Mikrobiota saliva dapat juga berfungsi sebagai sumber informatif untuk menemukan biomarker non-invasif penyakit kanker. Kelangsungan hidup dan pertumbuhan bakteri di rongga mulut sangat bergantung pada lingkungan mulut, yang dapat dipengaruhi oleh komposisi sputum, dan kebiasaan seperti merokok. Faktor-faktor ini terkait dengan kejadian dan perkembangan *lung cancer*. Angka kematian yang tinggi akibat *lung cancer* sebagian besar disebabkan oleh sulitnya deteksi dini kanker.²⁹ Biomarker dalam saliva untuk mendeteksi *lung cancer* tersaji dalam table 2.

Table 1. Biomarker dalam deteksi OSCC^{27,28}

Molekul	Biomarker
Protein	Peningkatan kadar defensin-1 saliva, CD 44, Interleukin (8, 6, 1 β), matriks metaloproteinase (MMP 2, 9), transformasi Growth Factor (TGF-1), Ki67, siklik D1, Cyfra 21.1, transferin, amilase, faktor nekrosis tumor (TNF- α) dan katalase
DNA (deoxyribonucleic acids)	Terjadi mutase p53, terdapat metilasi menyimpang dari p16, MGMT dan DAP-K pada pasien OSCC
mRNA (messenger ribonucleic acids)	Peningkatan mRNA saliva (DUSP1, H3F3A, IL 1 β , IL 8, SAT1 dan S100P, OAZ1)

Table 2. Biomarker dalam deteksi *lung cancer*³⁰⁻³³

Molekul	Biomarker
Microbiome	<i>sphingomonas, blastomonas, acinetobacter, streptococcus</i>
Protein	Cytokine (IL1RN, IL1B, IL6, IL7, IL8, IL10, CCL1, TNF, CXCL10, CC3, CC4, PDGF BB)
DNA	EGFR
RNA	CCNI, EGFR, FRS2, GREB1

c.) *Breast cancer*

Breast cancer (BC) adalah salah satu keganasan yang umum terjadi di seluruh dunia, mengancam kesehatan wanita secara serius. Menurut statistik, insiden BC pada wanita di China menunjukkan tren peningkatan yang signifikan dan usia menjadi salah satu faktor yang memperparah terjadinya kematian pada wanita China yang mengidap BC. Sedangkan di Amerika menunjukkan tren cukup stabil, kejadian dan kematian yang disebabkan oleh BC terus menurun selama dekade terakhir. Institut Kanker Nasional AS dan Inggris menunjukkan bahwa setidaknya

skrining mamografi akan mengurangi sekitar 20% kejadian, menunjukkan perlunya deteksi dini untuk benjolan payudara.³⁴

Breast Cancer sangat beragam dalam hal etiologi dan patologisnya, dalam beberapa kasus, menunjukkan pertumbuhan yang lambat dengan prognosis yang sangat baik, sedangkan kasus lain sangat agresif. Perbedaan ini dapat dibagi menjadi tiga kelas yaitu kelas tumor, klasifikasi morfologi, dan klasifikasi molekuler. *Breast Cancer* memiliki dua jenis yaitu karsinoma invasif atau in situ, dan karsinoma duktal dan lobular. Kedua tumor ini berasal dari bagian payudara yang sama yaitu *terminal duct lobular unit* (TDLU).³⁵

Biomarker tumor biasa digunakan untuk mendeteksi kanker pada tahap awal dalam diagnosis, pengobatan dan prediksi metastasis. Pada BC banyak biomarker yang digunakan untuk tujuan tersebut seperti HER2 (*human epidermal growth factor receptor*) dan CA 15-3 (*Cancer Antigen*). Biomarker HER2 diekspresikan secara berlebihan pada 20% - 25% kasus BC. Amplifikasi gen terlihat pada 30% BC metastasis dan dikaitkan dengan prognosis dan resistensi terhadap agen kemoterapi tertentu. Sedangkan CA 15-3, protein ini dilaporkan berkorelasi dengan ukuran tumor, dan dapat memprediksi metastasis pada tulang dan hati pada 60-80% kasus BC. *Cancer antigen* 15-3 juga digunakan untuk menilai ekspresi berlebih dari gen MUC1. Gen ini mengkode musin transmembran (MUC1 disebut juga PEM) yang diekspresikan secara berlebihan dari 90% payudara. Autoantibodi juga dapat dievaluasi dalam saliva yang dapat memberikan solusi noninvasif untuk skrining kanker payudara. Autoantibodi terhadap HER2 dan MUC1 dapat memberikan pendekatan yang bermanfaat dalam skrining BC. Beberapa protein seperti phenylalanine, triptophane, tyrosine, proline, collagene juga ditemukan pada BC.^{34,36}

d.) *Salivary gland cancer*

Salivary Gland Cancer (SGC) jarang terjadi dengan kejadian tahunan sekitar 3 kasus per 100.000 di Amerika Serikat dan terhitung kurang dari 3% dari semua kanker kepala dan leher. Kanker ini merupakan kanker yang paling heterogen dari semua kelompok kanker dan menimbulkan tantangan diagnostik karena kelangkaannya, keragaman jenis, dan pengalaman terbatas sebagian besar ahli sitopatologi. Tes molekuler saat ini sedang diidentifikasi dan dapat menambah keakuratan diagnostic.³⁷

Kelenjar parotis merupakan lokasi terbanyak ditemukannya *Salivary Gland Cancer* (SGC) mayor, diikuti oleh kelenjar submandibular dan kelenjar sublingual. Tujuh puluh persen kanker saliva terjadi di kelenjar parotis. Selain itu, kelenjar ludah minor merupakan sumber SGC, mewakili 9-23% dari semua tumor kelenjar ludah. Rongga mulut merupakan lokasi terbanyak ditemukannya SGC minor, dan palatum keras adalah tempat yang paling sering terjadi. Berbeda dengan

tumor kelenjar ludah mayor yang hampir jinak, 80% tumor yang timbul dari kelenjar ludah minor bersifat ganas. Studi menggunakan *nuclear magnetic resonance* (NMR-based metabolomic) melaporkan identifikasi 38 metabolit utama dalam sampel saliva pasien SGC. Karakteristik pasien SGC dengan kuantitas metabolit dilaporkan mempunyai korelasi yang signifikan. Asam amino alanin dan leusin dilaporkan memberikan indikasi awal adanya perubahan jalur metabolisme asam amino glikogenik dan badan keton. Penelitian lain menunjukkan bahwa miRNA mungkin memiliki peran dalam patogenesis SGC. Dalam perkembangan SGC dilaporkan terjadi disregulasi miRNA yaitu miR-21 dan miR-30e, dengan menargetkan gen RPS7 dan LIMCH1.³⁸⁻⁴¹

e.) *Pancreatic cancer*

Meskipun penyebab *Pancreatic Cancer* (PC) saat ini masih belum banyak dipahami, banyak penelitian telah menunjukkan bahwa usia, penggunaan tembakau, dan beberapa kelainan genetik merupakan faktor risiko utama. Sekitar 20% dari PC berhubungan dengan penggunaan tembakau, perokok memiliki risiko dua kali lebih besar daripada bukan perokok. Individu yang memiliki riwayat keluarga PC mungkin memiliki risiko sembilan kali lipat untuk berkembangnya tumor ini. Namun, kebanyakan PC merupakan kasus sporadik. Patogenesis sebagian besar PC disebabkan oleh akumulasi mutasi pada tiga jenis gen: onkogen, *tumor suppressor genes*, dan *genomic maintenance genes*.

Long non-coding RNA (lncRNA) adalah transkrip yang lebih panjang dari 200 nukleotida. lncRNA mengaktifkan beberapa proses biologis seperti transkripsi, translasi, ekspresi gen, dll. Menurut laporan sebelumnya, lncRNA meliputi H19, *HOX transcript antisense intergenic RNA* (HOTAIR), *HOXA distal transcript antisense RNA* (HOTTIP), *metastasis-related lung adenocarcinoma transcript 1* (MALAT1), plasmacytoma variant translocation 1 (PVT1) dilaporkan memiliki korelasi yang dekat dengan PC. Fungsi H19, HOTAIR, HOTTIP, MALAT1, dan PVT1 pada PC sebagian telah dipahami, namun kadar saliva yang diperlukan untuk mendeteksi PC masih belum jelas. Sebuah penelitian telah menunjukkan profil ekspresi *salivary circular RNA* (circRNA) dalam empat sampel *Pancreatic Ductal Adenocarcinoma* (PDAC) dan mencocokkannya dengan jaringan normal yang berdekatan. *Salivary circular RNA* (circRNA) merupakan molekul endogen RNA yang diekspresikan dalam saliva yang mempunyai peran penting dalam deteksi penyakit lokal dan sistemik. Hasil menunjukkan bahwa sejumlah besar circRNA diekspresikan secara abnormal dalam PDAC. Hasil ini menunjukkan peran yang sangat penting dari circRNA dalam perilaku keganasan.^{42,43}

Sebagian besar senyawa yang ditemukan dalam darah juga terdapat dalam saliva seperti DNA, RNA, protein, obat-obatan,

dan mikroorganisme. Dengan demikian, saliva dapat menjadi cairan tubuh yang representatif untuk deteksi biomarker dalam aplikasi klinis. Saliva manusia adalah cairan diagnostik potensial karena setiap perubahan dalam tubuh dapat tercermin dalam saliva karena mengandung banyak protein dan peptida yang dapat digunakan sebagai biomarker untuk mendiagnosis berbagai penyakit mulut dan sistemik. Penggunaan saliva sebagai biomarker untuk membantu mendeteksi keganasan sangat menguntungkan bagi tenaga medis maupun pasien karena menggunakan metode yang noninvasif, sehingga pasien bisa lebih kooperatif saat dilakukan pemeriksaan. Dapat disimpulkan bahwa saliva dapat digunakan sebagai deteksi dini keganasan seperti pada pasien dengan *Oral Squamous Cell Carcinoma*, *Lung Cancer*, *Breast Cancer*, *Salivary Gland Cancer*, *Pancreatic Cancer*. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai validasi sensitivitas dan spesifisitas penggunaan saliva untuk deteksi keganasan dalam penelitian klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.* 2018; 32(19-20):1267-84.
2. Ardila-Molano J, Vizcaíno M, Serrano ML. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers. *Revista Colombiana de Cancerología.* 2015; 19(4): 229-38.
3. Wang X, Kaczor-Urbanowicz KE, Wong DTW. Salivary biomarkers in cancer detection. *Med Oncol.* 2017; 34(1): 7.
4. Nonaka T, Wong DTW. Saliva-Exosomics in Cancer: Molecular Characterization of Cancer-Derived Exosomes in Saliva. 2017: 125-51.
5. Kaczor-Urbanowicz KE, Wei F, Rao SL, Kim J, Shin H, Cheng J, et al. Clinical validity of saliva and novel technology for cancer detection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer.* 2019;1872(1): 49-59.
6. Aro K, Wei F, Wong DT, Tu M. Saliva Liquid Biopsy for Point-of-Care Applications. *Front Public Health.* 2017; 5: 77.
7. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. *J Oral Biol Craniofac Res.* 6(1): 66-75.
8. Nilawati N. Kode Klasifikasi Penyakit Standar Internasional untuk Dokter Gigi. *STOMATOGNATIC - Jurnal Kedokteran Gigi.* 2021; 18(1): 25.
9. Arantes LMRB, de Carvalho AC, Melendez ME, Lopes Carvalho A. Serum, plasma and saliva biomarkers for head

- and neck cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2018; 18(1): 85–112.
10. Ribeiro IP, de Melo JB, Carreira IM. Head and neck cancer: searching for genomic and epigenetic biomarkers in body fluids - the state of art. *Mol Cytogenet*. 2019 ;12: 33.
 11. Porcheri C, Mitsiadis T. Physiology, Pathology and Regeneration of Salivary Glands. *Cells*. 2019; 8(9): 976.
 12. Afzelius P, Nielsen MY, Ewertsen C, Bloch KP. Imaging of the major salivary glands. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2016; 36(1): 1–10.
 13. Dame ZT, Aziat F, Mandal R, Krishnamurthy R, Bouatra S, Borzouie S, et al. The human saliva metabolome. *Metabolomics*. 2015; 11(6): 1864–83.
 14. Kurniawan AA, Wedhawati MW, Triani M, Imam DNA, Laksitasari A. Laporan Kasus: Xerostomia pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. *Stomatognatic - Jurnal Kedokteran Gigi*. 2020; 17(1): 33–6.
 15. Dodds M, Roland S, Edgar M, Thornhill M. Saliva A review of its role in maintaining oral health and preventing dental disease. *BDJ Team*. 2015; 2(1–8):15123.
 16. Kubala E, Strzelecka P, Grzegocka M, Lietz-Kijak D, Gronwald H, Skomro P, et al. A Review of Selected Studies That Determine the Physical and Chemical Properties of Saliva in the Field of Dental Treatment. *BioMed Research International*. 2018: 1–13.
 17. Khurshid Z, Asiri FYI, al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(7).
 18. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontal 2000*. 2016; 70(1): 11–25.
 19. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2018; 45(9): 730–46.
 20. Sridharan G, Ramani P, Patankar S, Vijayaraghavan R. Evaluation of salivary metabolomics in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2019; 48(4): 299–306.
 21. Hema Shree K, Ramani P, Sherlin H, Sukumaran G, Jeyaraj G, Don KR, et al. Saliva as a Diagnostic Tool in Oral Squamous Cell Carcinoma – a Systematic Review with Meta Analysis. *Pathology & Oncology Research*. 2019; 25(2): 447–53.
 22. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *International Journal of Oral Science*. 2016; 8(3): 133–7.
 23. Saibaba G, Srinivasan M, Priya Aarthy A, Silambarasan V, Archunan G. Ultrastructural and physico-chemical characterization of saliva during menstrual cycle in perspective of ovulation in human. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2017; 11(2): 91–7.
 24. Ilea A, Andrei V, Feurdean C, Băbțan AM, Petrescu N, Cămpian R, et al. Saliva, a Magic Biofluid Available for Multilevel Assessment and a Mirror of General Health—A Systematic Review. *Biosensors (Basel)*. 2019; 9(1): 27.
 25. Agatonovic-Kustrin S, Morton DW, Smirnov V, Petukhov A, Gegechkori V, Kuzina V, et al. Analytical Strategies in Lipidomics for Discovery of Functional Biomarkers from Human Saliva. *Disease Markers*. 2019: 1–11.
 26. Lee WH, Chen HM, Yang SF, Liang C, Peng CY, Lin FM, et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Scientific Reports*. 2017; 7(1): 16540.
 27. Sannam Khan R, Khurshid Z, Akhbar S, Faraz Moin S. Advances of Salivary Proteomics in Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) Detection: An Update. *Proteomes*. 2016; 4(4): 41.
 28. Cristaldi M, Mauceri R, di Fede O, Giuliana G, Campisi G, Panzarella V. Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives. *Frontiers in Physiology*. 2019;10.
 29. Yan X, Yang M, Liu J, Gao R, Hu J, Li J, et al. Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer. *Am J Cancer Res*. 2015; 5(10): 3111–22.
 30. Koizumi T, Shetty V, Yamaguchi M. Salivary cytokine panel indicative of non-small cell lung cancer. *Journal of International Medical Research*. 2018; 46(9): 3570–82.
 31. Yang J, Mu X, Wang Y, Zhu D, Zhang J, Liang C, et al. Dysbiosis of the Salivary Microbiome Is Associated With Non-smoking Female Lung Cancer and Correlated With Immunocytochemistry Markers. *Frontiers in Oncology*. 2018; 8.
 32. Wei F, Lin CC, Joon A, Feng Z, Troche G, Lira ME, et al. Noninvasive Saliva-based EGFR Gene Mutation Detection in Patients with Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014; 190(10): 1117–26.

33. Zhang L, Xiao H, Zhou H, Santiago S, Lee JM, Garon EB, et al. Development of transcriptomic biomarker signature in human saliva to detect lung cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2012; 69(19): 3341–50.
34. Liu X, Yu H, Qiao Y, Yang J, Shu J, Zhang J, et al. Salivary Glycopatterns as Potential Biomarkers for Screening of Early-Stage Breast Cancer. *EBioMedicine*. 2018; 28: 70–9.
35. Abrao Nemeir I, Saab J, Hleihel W, Errachid A, Jafferzic-Renault N, Zine N. The Advent of Salivary Breast Cancer Biomarker Detection Using Affinity Sensors. *Sensors*. 2019; 19(10): 2373.
36. Feng S, Huang S, Lin D, Chen G, Xu Y, Li Y, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of saliva proteins for the noninvasive differentiation of benign and malignant breast tumors. *International Journal of Nanomedicine*. 2015; 537.
37. Lewis AG, Tong T, Maghami E. Diagnosis and Management of Malignant Salivary Gland Tumors of The Parotid Gland. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2016; 49(2): 343-380.