

Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed

FISIOLOGI DAN ATOLOGI SALIVA





FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

Saliva telah diteliti sebagai cairan fisiologis tubuh yang sangat potensial dalam menegakkan diagnosis. Pengumpulannya yang mudah, tidak membutuhkan keahlian khusus, tidak melukai jaringan, dan kandungannya yang hampir sama dengan plasma darah menjadikan saliva sebagai sampel alternatif yang dapat diperhitungkan.

Diagnosis yang dapat ditegakkan dari sampel saliva yaitu agen infeksi, penyakit lokal dan sistemik, level hormon, dan obat-obatan. Saliva juga merupakan sampel yang sangat potensial di bidang forensik dalam prosedur indentifikasi. Dari analisis saliva juga dapat diimonitor keberhasilan perawatan. Dokter gigi dapat menegakkan diagnosis dari saliva dan memonitoring penyakit yang memberikan banyak keuntungan dalam mendeteksi proteksi penyakit oral, sistemik lebih dini sehingga dapat mempercepat proses penegakan diagnosis dan mengurangi *overall cost* biaya pelayanan kesehatan yang tinggi.

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

Penulis :

Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed

Reviewer :

Prof. Dr. dr. Yanwirasti, PA (K)

Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA (K)

Prof. dr. Fadil Oenzil, PhD, SpGK

Ilustrasi Sampul dan Penata Isi :

Dyans Fuhrezionaldo

Safri Y

Hak Cipta pada Penulis

Dicetak dan diterbitkan oleh:

Andalas University Press

Jl. Situjuh No. 1, Padang 25129, Telp/Faks. : 0751-27066

email : cebitunand@ymail.com

facebook : AU Press (Andalas University Press)

Anggota :

Asosiasi Penerbit Penguruan Tinggi Indonesia (APPTI)

Cetakan :

I. Padang, 2015

ISBN : 978-602-8821-69-8

Hak Cipta dilindungi Undang Undang.

Dilarang mengulang atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit.
Isi di luar tanggung jawab penerbit

Ketentuan Pidana Posal 72 UU No. 19 Tahun 2002

1. Barang siaga dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000,-(satu juta rupiah) atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000,- (lima miliar rupiah).
2. Barang siaga dengan sengaja menyalarkan, memamerkan, mengejarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Has terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana dengan pidana penjara Izma 5 (lima tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,- (lima ratus juta rupiah).

PRAKATA

Rasa syukur yang dalam penulis sampaikan kepada Allah SWT, karena berkat kemurahannya buku ini dapat penulis selesaikan sesuai yang diharapkan. Dalam buku ini kami membahas "Fisiologi dan Patologi Saliva", suatu spesimen fisiologis tubuh yang penting dan mudah cara pengumpulannya, mempunyai sensitivitas dan keakuratan pada hasil. Sehingga buku diharapkan bermanfaat bagi cabang disiplin ilmu kedokteran, khususnya ilmu kedokteran gigi dan biomedik.

Buku ini dibuat dalam rangka memperdalam pemahaman masalah spesimen alternatif dalam penelitian. Penulisan buku tentang saliva bertujuan untuk membantu pemahaman, penggunaan saliva dalam mempercepat proses penegakan diagnosis, evaluasi penyakit dan mengurangi overall cost biaya pelayanan kesehatan yang tinggi. Dalam mengurangi mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan penyakit di luar rongga mulut, hasil diagnostik saliva dapat dipergunakan.

Dalam proses pendalaman materi saliva ini, tentunya kami mendapatkan bimbingan, arahan, koreksi dan saran, untuk itu rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya penulis sampaikan": Prof. Dr. dr. Yanwirasti, PA (K), Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA (K), Prof. dr. Fadil Oenzil, PhD, SpGK, dan tim yang telah banyak membantu dalam penyusunan buku ini. Demikian buku ini saya harap semoga memberikan manfaat.

1. Metode pengumpulan saliva

1.1. Metode pengumpulan saliva

1.2. Metode pengumpulan saliva

1.3. Metode pengambilan dan pengumpulan saliva

Padang, 15 Januari 2015

Penyusun

BAGIAN PATOLOGI SALIVA

A. Dry Mouth (Xerostomia)

B. Sjögren Syndrome

Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed

PISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

Ramli
Drs. H. Ramli, M.Sc.

DAFTAR ISI

Penulis:
Drs. H. Ramli, M.Sc.

Ketua:
Prof. Dr. I. K. Yudhistira, Ph.D.

Pendahuluan: Dalam penulisan ini, kita akan membahas tentang fisiologi dan patologi saliva manusia. Saliva merupakan cairan yang dihasilkan oleh kelenjar salivary dan salivary gland. Saliva memiliki fungsi penting dalam menjaga kesehatan mulut dan pencernaan. Selain itu, saliva juga berperan dalam komunikasi non-verbal dan pertahanan terhadap infeksi. Dalam penulisan ini, kita akan membahas tentang struktur dan fungsi kelenjar saliva, komposisi dan sifat saliva, mekanisme sekresi saliva, karakteristik saliva, metode pengumpulan saliva, dan penyimpanan saliva. Selain itu, kita juga akan membahas tentang patologi saliva, termasuk dry mouth (xerostomia) dan sjögren syndrome. Penulisan ini ditujukan untuk mahasiswa dan profesional kesehatan yang tertarik dengan topik ini.

(inilah isi buku dan qd) isi buku
qd) isi buku

DAFTAR ISI

	SALIVA	KARAKTERISTIK SALIVA	Halaman
PRAKATA			1
DAFTAR ISI			iii
BAB I SALIVA			1
1. Anatomi Kelenjar Saliva			1
1.1. Perkembangan jaringan kelenjar saliva			4
1.2. Komposisi dan fungsi kelenjar saliva			6
1.2.1. Substansi Biologis dan Fungsi Saliva			10
1.3. Mekanisme Sekresi Saliva			12
1.4. Karakteristik Saliva			17
1.4.1. Kapasitas Buffer Saliva			17
1.4.2. Viskositas Saliva			18
1.4.3. Laju Aliran Saliva			19
1.4.3.1. Faktor yang mempengaruhi saliva			19
1.4.3.2. Metode pengukuran laju aliran saliva			22
1.5. Metode pengumpulan saliva			22
1.5.1. Metode pengumpulan whole saliva			23
1.5.2. Metode pengumpulan saliva glandular			25
1.6. Metode processing dan penyimpanan saliva			26
BAB II PATOLOGI SALIVA			31
A. Dry Mouth (Xerostomia)			31
B. Sjögren Syndrome			36

C. Sialorrhea (Hypersalivation; Ptyalism)	38
D. Sialolithiasis	38
BAB III SALIVA SEBAGAI SPESIMEN DIAGNOSTIK	43
DAFTAR PUSTAKA	47
INDEX	54

BAB 1

SALIVA

Saliva adalah cairan sekresi eksokrin di dalam mulut yang berkontak dengan mukosa dan gigi, berasal terutama dari tiga pasang kelenjar saliva mayor dan kelenjar saliva minor pada mukosa oral. Saliva adalah cairan sekresi eksokrin di dalam mulut yang berkontak dengan mukosa dan gigi, berasal terutama dari tiga pasang kelenjar saliva mayor dan kelenjar saliva minor pada mukosa oral (Walsh, 2006).

Berdasarkan sumbernya ada dua jenis saliva yaitu saliva glandular yang berasal dari kelenjar saliva dan *whole saliva*. *Whole saliva* adalah campuran cairan yang berasal dari kelenjar saliva, sulkus gingival, transudat mukosa oral, mucus dari rongga hidung dan faring, bakteri oral, sisa makanan, epitel yang terdesquamasi, sel darah, serta sebagian kecil obat-obatan dan produk kimia (Almeida et al, 2008).

Herdasarkan stimulasi, ada dua jenis saliva yaitu *unstimulated saliva* dan *stimulated saliva*. *Unstimulated saliva* adalah saliva yang dihasilkan dalam keadaan istirahat tanpa stimulasi oksigen atau farmakologis, yang memiliki aliran yang kecil namun kontinu. *Stimulated saliva* adalah saliva yang dihasilkan karena stimulasi mekanik, gustatori, olfaktori, atau stimulus farmakologis (Edgar et al, 2004).

1.1. Anatomi Kelenjar Saliva

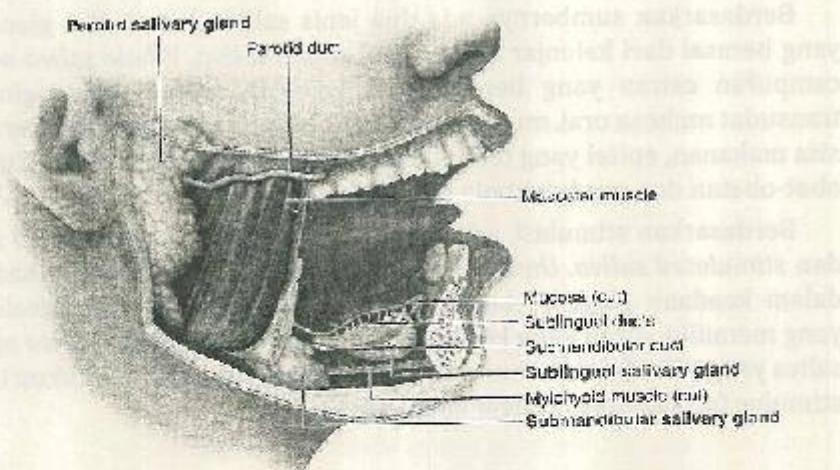
Saliva diproduksi oleh tiga pasang kelenjar saliva mayor yaitu parotid, submandibular, dan sublingual beserta kelenjar minor yang tersebar di bawah epitelium oral. Tiap kelenjar terhadap total volume saliva berkontribusi sebanyak 30 % dari kelenjar parotid, 60% dari kelenjar submandibular, 5% dari sublingual dan 5 % dari kelenjar minor (Ekstrom et al, 2012).

Kelenjar parotid adalah kelenjar saliva terbesar, dengan berat antara 15 sampai 30 gram dan berukuran 6x3 cm. Kelenjar parotid memiliki lobus superficial yang luas dan lobus profundal dengan *N. Facialis* yang terletak di antara kedua lobus. Sebanyak 20 % kelenjar parotid memiliki

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

kelenjar aksesorii dan duktus yang terletak di sekitar *M. Masseter*. Kelenjar parotid memiliki 3 sampai 24 nodus limfa yang terletak di lateral *N. Facialis* di lobus superfisial (Aly, 2010). Volume kelenjar parotid adalah 2,5 kali lebih besar daripada kelenjar mandibula dan 8 kali lebih besar dibandingkan dengan kelenjar sublingual (Ono et al, 2006).

Saliva dari kelenjar parotid berhubungan dengan rongga mulut melalui duktus ekskretori yang berukuran panjang 7-5 cm. Duktus kelenjar parotid disebut *Stensen's ducts* yang bermuara di daerah setinggi molar dua atas. Pada *stimulated saliva*, kelenjar parotid memiliki peran dominan dalam merespon stimulus yang kuat seperti asam sitrat. Laju aliran saliva parotid sama dengan laju aliran saliva kelenjar submandibula, sedangkan pada saat mengunyah laju aliran saliva dari kelenjar parotid 2 kali lebih besar dibandingkan laju aliran saliva yang berasal dari kelenjar submandibula (Ekstrom et al, 2012).



Gambar 1.1. Kelenjar Saliva Mayor (Sohbota, 2007)

Kelenjar submandibula terletak di segitiga submandibular yang terdiri dari bagian anterior dan posterior *M. Digastricus* dan tepi inferior mandibula. Beratnya adalah sekitar 50 % berat kelenjar parotid dengan berat antara 7 gram sampai 15 gram. Duktus kelenjar submandibula bermuara di duktus Warthon yang terletak di dasar mulut pada kedua sisi frenulum linguialis (Holsinger dan Rui, 2007). Duktus Warthon berukuran panjang 4 cm sampai 5 cm dan melintasi bagian superior *N. Hypoglossus* dan bagian inferior menuju *N. Lingualis*. Kelenjar submandibula memiliki 3 sampai

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

6 nodus limfa yang ditemukan di segitiga submandibular. Refleks saraf seperti stimulus mekanik karena pergerakan lidah dan bibir berperan dalam sel sekretori terutama pada kelenjar submandibula (Aly, 2010).

Kelenjar saliva yang berukuran paling kecil adalah kelenjar sublingual dengan berat antara 2 gram sampai 4 gram. Kelenjar sublingual terletak di dalam dasar mulut antara mandibula dan *M. Genioglossus* (Aly, 2010). Kelenjar sublingual tidak memiliki kapsula fascial yang jelas dan duktus yang dominan, namun terdapat drainase 10 duktus kecil yang disebut *ducts of Rivinus*. Pada umumnya, beberapa duktus di bagian anterior menyatu membentuk satu duktus yang lebih besar yaitu duktus Bartholin yang menyekresikan saliva melalui duktus Warthon. Duktus Bartholin menyatu dengan duktus Warthon di *sublingual caruncula* pada kedua sisi frenulum linguialis (Holsinger dan Rui, 2007).

Kelenjar saliva minor terletak di submukosal di bawah lamina propria dan paling banyak ditemukan di bibir, lidah, mukosa pipi, dan palatum, tonsil, supraglotis, dan sinus paranasal. Kelenjar saliva minor dinamakan berdasarkan lokasinya. Terdapat 600 sampai 1000 kelenjar saliva minor yang berukuran 1 mm sampai 5 mm pada rongga mulut sampai orofaring. Setiap kelenjar memiliki satu duktus yang mensekresikan secara langsung ke rongga mulut (Garrant, 2003). Saliva dari kelenjar saliva minor seperti kelenjar bukal, palatal, labial, lingual, difsekresikan melalui duktus yang kecil yang tersebar di epitelium. Pada manusia, hanya kelenjar saliva minor yang mensekresikan saliva secara spontan. Saliva yang dihasilkan beraliran lambat pada siang hari dan saat istirahat (Holsinger et al, 2007).

Masing-masing kelenjar saliva menghasilkan sekresi yang berbeda. Berdasarkan studi *histochemical staining* pada sel acinar, sel diklasifikasikan sebagai *basophilic serous* dan *eosinophilic mucous cell*. *Serous cell* memiliki granula protein dan berhubungan dengan sekresi air dan enzim, sedangkan *mucous cell* berhubungan dengan sekresi *mucin* yang kental yang tersimpan di vakuola sel (Garrant, 2003).

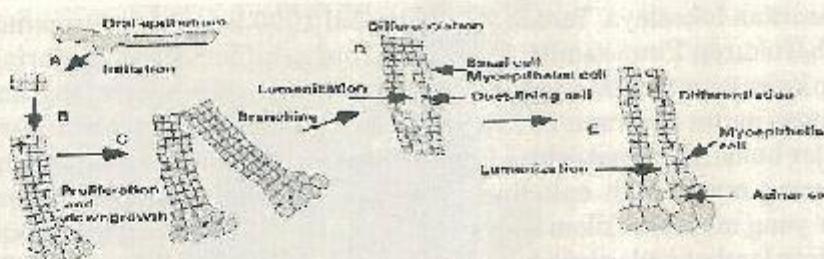
Kelenjar parotid merupakan kelenjar *serous*, kelenjar submandibular disebut kelenjar *seromucous* yang terdiri dari 10% sel *mucous* dan 90% *serous*, dan kelenjar sublingual dan kelenjar minor adalah kelenjar *mucous*. Kelenjar minor linguinal posterior (*Von Ebner's gland*) pada papilla *vallate* dan *foliate* adalah tipe *serous*. Kelenjar anterior linguinal Blandin Nuhn terletak di permukaan ventral di dekat frenulum linguialis dan mensekresikan *mucous*. Kelenjar minor adalah kelenjar sekresi *mucous* dan *secretory immunoglobulin-A* (Garrant, 2003).

1.1.1. Perkembangan Jaringan Kelenjar Saliva

Komponen epithelial kelenjar saliva berasal dari *primitive oral epithelium*. Tanda pertama perkembangan kelenjar adalah penekalan epithelium oral yang berdekatan dengan sel mesenkim. Pada penekalan ini terjadi proliferasi dan menembus lapisan mesenkim membentuk *solid epithelial cord* yang dinamakan *primary cord*. *Primary cord* ini akan menjadi *excretory duct* utama yang terdiri dari 4 sel tanpa lumen. Ujung bulbus distal berasal dari *primary cord* membentuk *secondary epithelial cord*.

Tahap-tahap terbentuk kelenjar saliva :

- initiation, terjadi di permukaan epithelial
- proliferation
- branching
- specialization
- lumenization



Gambar 1.2 Tahap-tahap perkembangan kelenjar saliva (Garrant, 2003)

Pembuatan percabangan baru (branching) melibatkan koordinasi fungsi sitoskeletal dan deposisi dan resorpsi matriks ekstrakulikuler. Faktor mesenkim adalah faktor yang esensial terhadap diferensiasi sel epithelial. Kolagenasi dapat menghentikan proses branching. Sel epithel pada kumpulan sel bulbusus mengekspresikan E Cadherins dan β catenins pada perlekatan sel dengan sel tapi tidak dapat membentuk desmosom atau *tight junction* selama tahapan *predifferentiation*. Dalam keadaan ini, sel epithel akan menjadi lebih plastis dan mendekatkan mesenkim berdekatan. Produk gen dari dismosom dan zonula di ekspresikan sementara itu bagian sel yang paling dalam mulai polarisasi selama proses lumenization.

Pada saat pertumbuhan terus terjadi/berlanjut, epithelial parenchyma kelenjar saliva mulai terbentuk. Proses branching membutuhkan

basement membrane. Salivary epithelial cell berkонтак dengan molekul matriks melalui integrins yang mengaktifkan ekspresi gen dan signaling pathway selama pertumbuhan dan perkembangan kelenjar saliva.

Interaksi antara laminin dan syndecan membran sel dan $\beta 1$ integrin berperan dalam proses induksi differensiasi sel acinar. Epidermal growth factor dan reseptornya juga meregulasi proses branching, fibroblast growth factor 7 (keratinocyte growth factor) mengontrol perpanjangan jaringan (elongasi). Saat aktivitas tyrosine kinase dari reseptor epidermal growth factor di blok, aktivitas branching semakin menurun dan perkembangan kelenjar terhenti. Epidermal growth factor mengontrol proses branching dengan cara mengatur ekspresi $\alpha 6$ integrin laminin reseptor.

Ujung proksimal dari epithelial chord utama, yang paling dekat dengan rongga mulut berdiferensiasi menjadi excretory duct utama. Beberapa cabang pertama membentuk cabang sekunder excretory duct. Selanjutnya, percabangan akan membentuk duktus intra lobular yang berdiferensiasi menjadi duktus striated, granular, dan intercalated.

Lumenization (D&E) dimulai dari bagian tengah ke proksimal, terjadi secara simultan dengan diferensiasi. Specialization lapisan yang lebih dalam melibatkan polaritas sitoblasmit dan perkembangan apical-junctional complex, sehingga memulai pembentukan extra celuler space (lumen).

Sel di lapisan terdalam berdiferensiasi menjadi sel khusus yaitu intercalated, granular, striated dan excretory ducts. Sel di lapisan terluar pada segmen duktal berdiferensiasi menjadi myoepithelial cells (intercalated segments), basal cells (striated dan granular segments) dan basal serta suprabasal cells (stratified columnar dan stratified squamous segments).

Sel multus dan serus berdiferensiasi dari inner-layer cells pada ujung bulbus segments dari epithelial chords. Lumenisasi secretory endpiece dan spesialisasi sel sekretori terjadi setelah bentuk lumen pada ductal element yang menghubungkan ductal dengan rongga mulut (E) sel di lapisan terluar (outer layer) dari bulbus terminal segment berdiferensiasi menjadi sel myoepithelial.

Studi immunocytochemical menunjukkan terdapat protein sekretori yang berbeda yang diekspresikan di fetal pada tahapan post natal dan fase dewasa. Perubahan ekspresi protein berhubungan dengan masa menyajikan dan konsumsi makan padat.

Pertumbuhan axonal terjadi bersamaan dengan branching epithel. Kultur organ in vitro dari epithelium kelenjar saliva dan ganglia

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

submandibula menunjukkan bahwa pertumbuhan axonal dari ganglia searah dengan epithelium kelenjar saliva. Perkembangan kelenjar parotid manusia diinisiasi di sudut mulut dari 2 tempat/titik pertumbuhan epithelial yang menyatu membentuk 1 kelenjar. Invaginasi epitel dimulai dari ±6-7 minggu intra uterin. Kelenjar submandibula berkembang ±6 minggu, dari endoderm yang melapisi dasar mulut.

Proses branching kelenjar parotid dan submandibular di mulai pada minggu ke-8, lumenisasi dimulai pada minggu 16 intra uterin. Cytodifferentiation selesai lebih kurang bulan ke-6 intra uterin pada kelenjar parotid dan submandibular. Kelenjar sublingual berkembang selanjutnya. Diinisiasi oleh pertumbuhan endodermal di sulkus paralingual pada minggu ke-8 perkembangan embrion terus berkembang sampai minggu ke-12.

Perkembangan inervasi

Inervasi kelenjar saliva oleh persyaratan parasimpatik simpatis sangat penting dalam sekresi dan homeostasis karena diinervasi menyebabkan penurunan produksi saliva dan atropi jaringan. Inervasi sympathetic berkembang post-natal ±P3-P5. Inervasi parasympathetic berkembang sama dengan perkembangan kelenjar dan berinteraksi dengan epitel kelenjar saliva.

Inervasi sympathetic yang mengeluarkan/sekresikan epinefrin berasal dari superior cervical ganglion yang berada jauh dari kelenjar pada thoracic spinal chord. Persyaratan parasympathetic yang mensekresikan acetilkoline berasal dari otic ganglion yang menginervasi kelenjar parotid atau dari ganglion submandibular yang menginervasi kelenjar submandibular dan sublingual.

1.2. Komposisi dan Fungsi Saliva

Saliva terdiri dari 99% air dan 1% bahan padat yang didominasi oleh protein dan elektrolit. Elektrolit yang paling banyak terdapat di saliva adalah natrium, kalium, klorida, bikarbonat, kalsium fosfat dan magnesium. Komposisi saliva di rongga mulut ditentukan oleh tingkat sekresi dari sel *acinar* ke sistem duktus yang menyebabkan peningkatan konsentrasi garam dan osmolaritas seiring dengan peningkatan laju aliran saliva (Almeida, 2008). Komponen saliva berperan penting dalam menjalankan fungsi-fungsi saliva.

Sekitar 0,5 L saliva disekresikan dalam 24 jam, paling banyak di pagi-siang hari. Aliran saliva distimulasi melalui refleks neural pathway

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

yang distimulasi dengan mengcap dan mengunyah makanan. Stimulus taktil dan fungsi saliva berkurang pada saat tidur. Berkurangnya jumlah saliva memiliki hubungan klinis terhadap kejadian bottle-baby caries, rampant caries yang terjadi pada anak-anak yang tidur pada saat breast feeding/minum susu botol. Pada kondisi ini, substrat bakteri meningkat, sementara itu kemampuan buffering saliva menurun.

Saliva mengandung air, ion kuat dan lemah (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^-) yang menyeimbangkan kapasitas buffer. Peningkatan laju aliran saliva menyehabkan konsentrasi ion bikarbonat dan pH saliva meningkat (Chiappin *et al.*, 2007). Ion bikarbonat paling banyak ditemukan pada saliva parotid dan paling sedikit pada saliva dari kelenjar saliva minor. pH saliva dan konsentrasi kalsium dan fosfat mengatur saturasi hidroksipapatit saliva. Saliva juga mengandung *proline rich protein* dan *statherin* yang mencegah perembesan *calcium phosphate* dari saliva dan menjaga lingkungan di sekitar gigi tetap stabil (Pedersen, 2007).

Protein saliva memiliki peran penting dalam melindungi gigi dari karies dan erosi. Beberapa protein seperti *proline-rich proteins*, *cystatin*, MG1, *lactoferrin*, *lysozyme* dan *amylase* berperan dalam pembentukan pelikel yang melapisi gigi. *Mucin* (*Glycoprotein*) adalah komponen esensial saliva yang melapisi mukosa oral dan menyebabkan saliva menjadi kental. Ada dua tipe *mucin* pada saliva yaitu MG 1 dan MG 2. MG1 adalah *mucin* dengan berat molekul tinggi, MG2 memiliki berat molekul yang rendah. MG1 adalah komponen pelikel di permukaan gigi yang berperan dalam adhesi bakteri. MG2 diproduksi di sel *acinar* dan *mucous* pada kelenjar submandibula dan sublingual tidak dihasilkan di kelenjar parotid. *Mucin* bersifat hidrofilik yang dapat mengabsorbsi dan mempertahankan jumlah air sehingga sehingga mencegah dehidrasi (Walsh, 2004).

Saliva mengandung suhstansi organik dengan efek antimikrobal yaitu lisozim, laktosferin, peroksidase, histatin, dan immunoglobulin yaitu immunoglobulin A sekretori (*IgA*). Lisozim dan laktosferin disekresikan oleh sel duktus. Lisozim adalah enzim yang memecah peptidoglikan dinding sel bakteri gram positif. Lisozim juga dapat menghambat aglutinasi bakteri. Laktosferin bersifat bakterisidal, fungisidal, dan antiviral. Laktosferin bekerja dengan cara mengikat kofaktor enzim bakteri yaitu Fe, sehingga dapat menurunkan aktivitas bakteri. Peroksidase merupakan enzim yang mengkatalisis oksigenasi *thiocyanate* menjadi *hypothiocyanate* (Walsh, 2004). Peroksidase bersifat bakteriostatik karena menghalangi proses metabolismik bakteri. *Histidin-rich protein* adalah protein yang

menyerupai histatin yang bersifat hakterisidal dan fungisidal terutama terhadap *Candida albicans* dan juga mencegah presipitasi kalsium fosfat pada gigi dari saliva. *Cystatin* adalah inhibitor *cysteinprotease* dan melindungi mukosa oral dari kerusakan yang disebabkan enzim protease. *Secretory IgA* adalah immunoglobulin yang paling dominan pada saliva. *Secretory IgA* menghambat kolonisasi bakteri dan bekerjasama dengan *mucin* dalam menghambat pertumbuhan bakteri (Pedersen, 2007).

Sel duktus juga memproduksi faktor pertumbuhan yaitu *epidermal growth factor (EGF)* dan *fibroblast growth factor*, yang meningkatkan penyembuhan luka di rongga mulut dan melindungi mukosa esofageal dengan membentuk *barrier* pertahanan mukosa. *Nerve growth factor* yang dihasilkan oleh sel duktus sangat penting dalam perkembangan saraf simpatik (Pedersen, 2007).

α -amylase yang disekresikan oleh sel *acinar serous* kelenjar parotid dan lipase yang disekresikan oleh kelenjar von Ebner berfungsi dalam pencernaan polisakarida dan trigliserida di rongga mulut. Konsentrasi α -amylase meningkat dengan peningkatan laju aliran saliva. α -amylase juga bersifat antimikrobal yang mencegah adhesi bakteri pada gigi dan mukosa (Walsh, 2004).

Komposisi saliva lainnya beberapa hormon yang dapat juga diukur di plasma seperti steroid, non steroid, peptida dan hormon protein. pH dan analit (bakteri, ion, dan mediator inflamasi) di saliva dapat mempengaruhi konsentrasi hormon di saliva. Level saliva dapat merefleksikan level hormon di plasma.

Secara umum, adanya molekul dalam saliva bisa terbentuk melalui empat mekanisme (Read, 1989):

1. Melalui *tight junction* sel di kelenjar saliva. Aliran ini dipengaruhi oleh berat molekul.
2. Aliran melalui membran sel asinur yang kaya akan lipid. Jalur ini dapat dilalui oleh molekul *lipophilic* seperti progesteron dan kortisol.
3. Sekresi aktif
4. Kontaminasi. Darah dan serum dapat mengalir melalui gingiva. Jika oral hygiene buruk atau pasien malnutrisi, aliran darah dan serum dari gingiva semakin signifikan.

Hormon steroid terdiri dari 3 kompartmen yang berbeda yaitu steroid bebas, hormon steroid yang terikat dengan albumin, dan steroid yang terikat ke protein spesifik. Keuntungan pengambilan saliva sebagai

sample dapat sekaligus mengetahui kadar steroid dalam plasma. Steroid saliva berkorelasi dengan kadar steroid di plasma (Read, 1989; Groschl et al., 2001; Hofman, 2001; Raff et al., 2002).

Hormon kortisol saliva telah diukur sejak tahun 1978 oleh Walker. Level kortisol saliva lebih rendah daripada level kortisol di plasma (Read, 1989; Raff et al., 2002). Karena assay kortisol saliva lebih mudah daripada prosedur lain dalam menentukan level kortisol bebas, pemeriksaan kortisol salivabermanfaat dalam situasi dimana pengikatan kortisol terganggu. Pemeriksaan kortisol saliva juga dapat digunakan untuk memeriksa hubungan kortisol dengan stress. Sampel saliva juga dilakukan sebagai pemeriksaan lanjutan tes ACTH. Selain di dalam darah, saliva, kortisol juga dapat ditemukan dalam *Gingival Crevicular Fluid* (Axtelius et al., 1998).

Protein dan sejumlah kecil peptida ditemukan juga di dalam saliva sebagai kontaminasi *gingival crevicular fluid* atau eksudat plasma. Hormon peptida yang terdapat di saliva adalah *choriongonadotrophin, carcinembryonic antigen, gonadotropins, prolactin, thyroxine, melatonin, insulin* (Elson et al., 1983; Wright and Lack, 2001; Lac, 2001), and *gastrin* (Ingenito et al., 1986. Hormon peptida berfungsi untuk regulasi sistem pencernaan.

Growth hormone (GH, somatotropin) mengandung 19 asam amino dan dikeluarkan dari bagian anterior kelenjar pituitari (Becker et al., 1990). Fungsinya di rongga mulut belum diketahui. Sejumlah kecil GH dapat dideteksi di saliva (Rantanen et al., 2009). *Growth hormone (GH)* tidak di ekskresikan secara aktif ke saliva tetapi GH saliva berasal dari serum yang berikatan dengan globulin. GH adalah molekul besar dengan berat molekul 21.500 dan tidak dapat berdifusi bebas ke saliva seperti hormon steroid yang berukuran lebih kecil (Read, 1989). Di saliva dapat ditemukan *insulin-like growth factor (IGF-1)* dan level IGF-1 di saliva merefleksikan kadar GH dalam serum (Costigan et al., 1980; Halimi et al., 1994). Baum et al (1999) menemukan bahwa GH disekresikan ke saliva melalui *stimulus parasympathomimetic*.

Hormon *Catecholamine* yang dapat di deteksi di saliva adalah 250 sampai 800 pg/ml. *Catecholamine* berasal dari difusi serum tapi beberapa *catecholamine* berada di saliva dari stimulasi sistem saraf *sympathetic*. Peningkatan hormon *catecholamine* setelah aktivitas fisik tidak dipengaruhi oleh peningkatan *catecholamine* di saliva. Konsentrasi metabolit *catecholamin* seperti *dihydroxyphenylglycol* menunjukkan korelasi dengan level plasma (Marini et al 2002). Hormon *thyroxin* dan *triiodothyronine* juga dapat di deteksi di saliva dan berkorelasi dengan

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

level di plasma (1.10 ± 0.07 nmol/l untuk hormon thyroxin pada pasien sehat (Putz et al, 1985).

1.2.1. Substansi Biologis dan Fungsi Saliva

Saliva merupakan faktor esensial di rongga mulut yang memiliki fungsi protektif, fisiologis, antimicrobial rongga mulut, dan membantu proses pencernaan.

Tabel 1.1. Substansi biologis di saliva

No	Kategori	Substansi dan fungsi
1	Antibakterial	<ul style="list-style-type: none"> a. Lysozyme : mengikat dan mendegradasi membran bakteri b. Lactoferrin (ion-binding proteins) : mengurangi (deprives) ion Fe yang dibutuhkan bakteri c. Lactoperoxidase (enzymic) : memanfaatkan H_2O_2 untuk menghasilkan agen oksidasi yang mengganggu/merusak sistem enzim bakteri d. Amilase: mencegah adhesi bakteri di jaringan mukosa oral e. <i>Mucin</i> <i>Amilase dan Mucin-Jika herang-hung akan menghilangkan bakteri dari saliva.</i> f. histatin, memiliki aktivitas antibakteri dan anti jamur g. <i>cystatin</i>, memiliki antibakteri terhadap <i>P.Gingivalis</i> h. peroksidase, mempengaruhi metabolisme intraseluler H_2O_2 bakteri i. <i>cutolectin</i>, menginduksi apoptosis sel bakteri dan menghambat MMPs j. <i>immunoglobulin</i>, menghambat kolonisasi bakteri dan bekerjasama dengan <i>mucin</i> dalam menghambat pertumbuhan bakteri k. <i>chromogranin A</i>

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

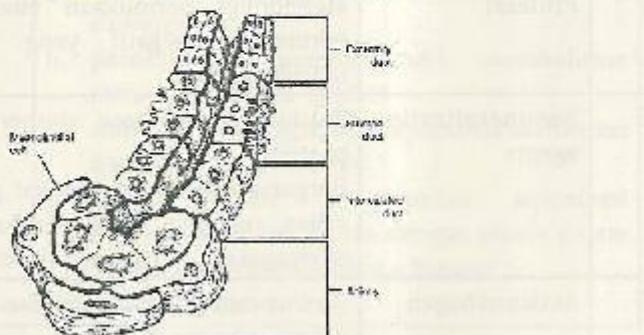
2	Antijamur	<ul style="list-style-type: none"> a. Histidine-rich proteins (histatin) : menghambat pertumbuhan <i>Candida Albicans</i>. b. Immunoglobulin c. <i>chromogranin A</i>
3	Antivirus	<ul style="list-style-type: none"> a. Antibodi sekretori : melindungi dari patogen virus <i>h.cystatin</i> b. <i>mucin</i> c. immunoglobulin
4	Buffering	Karena mengandung ion bikarbonat, fosfat dan protein
5	Lubricants	<p>Mucins :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. melapisi jaringan oral, faringeal, dan <i>esophageal</i> b. lubricants c. barrier toxin
6	Membersihkan dan proteksi jaringan rongga mulut antara lain :	<ul style="list-style-type: none"> a. <i>Mechanical cleansing</i> gigi dan mukosa yaitu air b. Lubrikasi gigi dan mukosa yaitu air dan mucin c. Menjaga kelenturan dan keleluhan mukosa yaitu air, mucin, garam elektrolit, <i>coldermal growth factor</i>, <i>fibroblast growth factor</i>, <i>nerve growth factor</i> d. Mencegah demineralisasi enamel yaitu <i>proline rich protein</i>, <i>statherin</i>, <i>cystatin</i>, histatin, kalsium dan fosfat
7	Proteksi	Melindungi permukaan enamel, protein yang bermuatan negatif yang berikatan dengan hidroksiapatis
8	Remineralization agents	<p>Kalsium phosphatase, statherin dan proline rich proteins</p> <p>Berguna untuk menghambat presipitasi garam di saliva, sehingga tetap seimbang di larutan yang berfungsi untuk remineralisasi permukaan gigi</p>
9	Anticarcinogen	Proline rich proteins mengikat makanan yang kaya akan kandungan tannin

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

10	Enzymic pencernaan	Amylase <ul style="list-style-type: none"> a. Saat pembentukan bolus makanan, maslikasi dan deglutasi komponen yang terlibat adalah yaitu air,mucin b. Melarutkan komponen rasa yaitu alpha-amilase, lipase, ribonuklease, protease, air, mucin c. Komponen berupa gustin (carbonanhydrase), Zn, air terlibat dalam proses pencernaan di rongga mulut.
11	Protease	Kallikrein berguna untuk mengkonversi kininogen menjadi kinin, berperan sebagai vasodilatator
12	Antiprotease	Cystatins (salivary phosphoproteins rich in cystine) berguna mencegah kerusakan jaringan oral dari protease yang diproduksi bakteria plak
13	Growth factor	Epidermal growth factor, nerve growth factor, mesodermal growth factor, hepatocyte growth factor

1.3. Mekanisme Sekresi Saliva

Kelenjar saliva terdiri dari komponen-komponen yang dapat mensekresikan saliva ke rongga mulut melalui duktus disebut salivon. Salivon terdiri dari *acinus*, *intercalated duct*, dan *striated duct* (Holsinger dan Bui, 2007). Setiap komponen yang mensekresikan merupakan kelompok sel yang berbentuk bulat tersusun atas sel acinar atau sel tubular tersusun memanjang. Ujung komponen sekretori (*secretory endpieces*) dan segmen *ductal* tersusun dalam lobus.



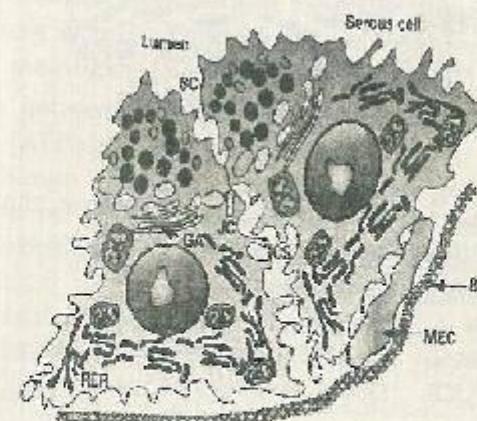
Gambar 1.3. Histologi Fungsional Sistem Duktus Kelenjar Saliva (Holsinger dan Bui, 2007).

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

Sel sekretori saliva diklasifikasikan menjadi 3 kategori:

1. *serous-secreting cells* menghasilkan produk yang hampir seluruhnya protein
2. Karakteristik *serous cell* dilihat oleh microscope light dan electron
 - a. nukleus yang besar dan bundar di tengah sel
 - b. banyak granula sekretori di apikal (*supranuclear cytoplasm*)
 - c. *basophilic infranuclear zone* yang memiliki banyak retikulum endoplasma kasar
 - d. golgi aparatus yang berkembang dengan baik, terletak di apikal nukleus, sering disalah artikan sebagai *secretory granule*
 - e. batas lateral yang tidak jelas disebabkan oleh interdigitasi microvilli di ruang intercellular

Serous sel berbentuk piramidal dengan apikal yang sempit dan permukaan basolateral yang luas yang berkонтак dengan basal lamina. Sintesis protein yang tinggi menyebabkan retikulum endoplasma kasar sangat berkembang, tersebar paling banyak di basal dan lateral sitoplasma (Garrant, 2003).

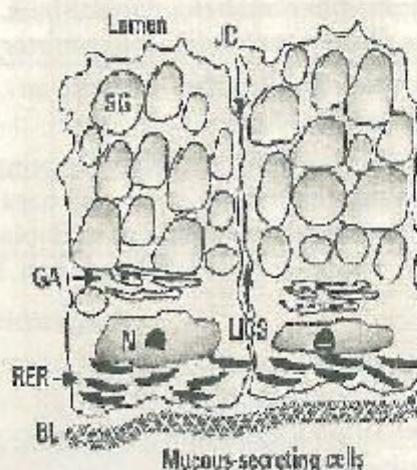


Gambar 1.4 . Struktur *serous cell* (Garrant, 2003)

- | | |
|-----|------------------------|
| BL | : Basal Lamina |
| RER | : Retikulum Endoplasma |
| GA | : Golgi Aparatus |
| SC | : Secretory canaliculi |

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

2. *Mucous cells* mengandung sedikit protein, namun memiliki kandungan karbohidrat kompleks yang cukup tinggi. Karakteristik mikro Anatomi *mucous cell* bervariasi tergantung pada tingkat siklus sekretori (terstimulasi/tidak terstimulasi). *Mucous cell* yang matang dan tidak terstimulasi memiliki banyak granula sekresi. *Mucous cell* yang tidak distimulasi berbentuk kolomar dan bagian 2/3 apikal sel terlihat kosong (Garrant, 2003)



Gambar 1.5. Struktur *mucous cell* (Garrant, 2003)

SG : secretory granule
GA : Golgi Aparatus
N : Nucleus
RER : Rough Endoplasmic Reticulum
LICS : Lateral Intercellular Space

Nukleus sel berbentuk pipih, dan berada di dasar sel. Retikulum endoplasma kasar terletak berdekatan dengan nukleus. Karakteristik *mucous cell* adalah sel berbatas jelas, karena sel mukus tidak memiliki mikrovilli di permukaan lateralnya. *Mucous acinar cells* mensekresikan mucus, yaitu komponen yang teksturnya seperti jelly yang melapisi permukaan mukosa mulut.

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

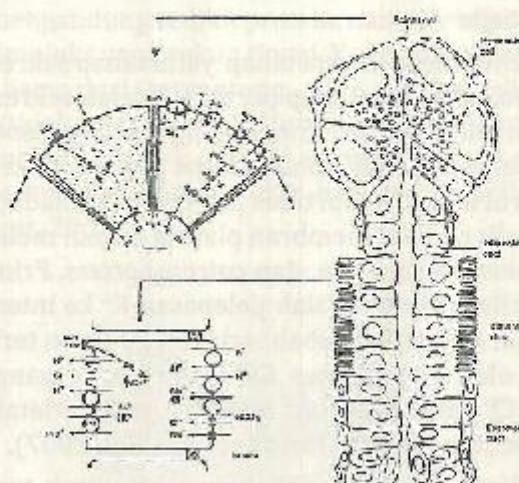
3. seromucous cells

Proses sekresi saliva meliputi dua tahap yaitu tahap sekresi saliva primer dan sekresi saliva sekunder. Tahap pertama adalah sekresi saliva primer yang diproduksi oleh sel-sel *acinar* yang bersifat isotonik terhadap plasma. Membran plasma sel *acinar* sangat permeabel terhadap air dan substansi yang larut lemak, tetapi tidak permeabel terhadap ion. Akibatnya transport elektrolit melalui membran plasma terjadi melalui transporter seperti *ion channels*, pompa ion, dan *cotransporters*. Prinsip umum dari pembentukan saliva primer adalah pelopasan K⁺ ke interstitium dan Cl⁻ ke lumen pada sel *acinar*. Penyebab terjadinya respon terhadap reseptor yang diaktifkan oleh peningkatan Ca²⁺ intersetuler yang mengaktifkan *channel K⁺* dan Cl⁻ yang diregulasi oleh Ca²⁺ yang terletak di basolateral dan luminal membran plasma (Holsinger dan Bui, 2007).

Channel Cl⁻ luminal juga dapat digunakan untuk transportasi . Di dalam lumen, peningkatan anion (Cl⁻) dan beberapa ion menciptakan lingkungan yang bermuatan negatif dibandingkan keadaan sekitar yang menyebabkan Na⁺ dari interstitium masuk ke dalam lumen melalui transport paraseluler dan *tight junction*. Aliran air yang terjadi pada jalur paraseluler dan transseluler mengikuti perpindahan garam ke lumen oleh karena *gradient osmotic* menyebabkan sel *acinar* mengerut dan terbentuk saliva primer yang isotonik terhadap plasma. Sehingga mengakibatkan konsentrasi Na⁺ meningkat (Holsinger dan Bui, 2007).

Peningkatan konsentrasi Na⁺ mengaktifkan mekanisme transport pompa Na⁺/K⁺ (ATPase) yang mengeluarkan Na⁺ dan memasukkan K⁺ kembali ke lumen sehingga mengembalikan gradien ion melintasi membran plasma sel *acinar*. Perpindahan ion ke dalam lumen secara osmotik, mengembalikan air dan volume sel pada keadaan semula. Apabila konsentrasi Ca²⁺, volume sel, pH sitoplasmik, dan aktivitas transporter kembali normal, maka sel *acinar* berada dalam kondisi siap untuk memproduksi saliva primer (Catalan et al, 2009).

Secondary saliva adalah saliva yang memasuki rongga mulut . Saat saliva mengalir melalui sistem duktus, saliva mengalami modifikasi. Reabsorpsi Na⁺ dan Cl⁻ di duktus striata menjadi lebih besar daripada sekresi K⁺ dan di dalam duktus saliva sehingga konsentrasi Na⁺ dan Cl⁻ serta permeabilitas duktus terhadap air menjadi sangat rendah. Akhirnya saliva yang disekresikan ke rongga mulut menjadi hipotonik (Ekstrom et al, 2012).



Gambar 1.6. Mekanisme sekresi saliva (Holsinger dan Bui, 2007)

Sekresi kelenjar saliva dikontrol oleh sistem saraf otonom *parasympathetic* dan *sympathetic* melalui *saliva reflex* (refleks saliva). Refleks stimulasi kelenjar saliva memiliki peran penting dalam salivas. Proses keluarnya saliva diawali oleh stimulus yang mengaktifkan refleks stimulasi. Aktivitas mengunyah dan makan adalah stimulus utama terhadap sekresi saliva. Reseptor yang diaktifasi pada saat mengunyah dan makan yaitu *gustatory receptor*, *mechanoreceptor*, *nociceptor*, dan *olfactory receptor*. Ada empat tipe rasa yang memicu sekresi saliva melalui *gustatory saliva reflex* yaitu rasa asam, asin, manis dan pahit. Rasa asam dan asin adalah merupakan stimulus kuat dalam memicu sekresi saliva. *Gustatory receptor* terdapat pada papilla lidah dalam bentuk *taste buds*. (Ekstrom et al 2012).

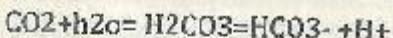
Masticatory saliva reflex terjadi melalui pergerakan gigi selama mastikasi yang mengaktifkan *mechanoreseptor* pada ligamen periodontal dan mukosa gingiva. Stimulus bau mengaktifkan *olfactory receptor*. *Olfactory receptor* terletak pada *cribiform plate* yang terletak di atas rongga hidung yang berfungsi merespon molekul *volatile* dari nasal, retronalosal, mulut dan faring. Bau yang menusuk dapat menstimulasi *nociceptor*. *Nociceptor* adalah reseptor terhadap rasa nyeri yang juga dapat diaktifasi oleh makanan yang pedas. Stimulus termal juga mempengaruhi tingkat sekresi. Minuman yang dingin meningkatkan volume saliva dihindangkan dengan minuman yang panas. Pada manusia, stimulasi penglihatan dan penciuman memiliki efek minor terhadap aliran saliva. (Ekstrom et al, 2012).

Stimulasi saraf *parasympathetic* menyebabkan pelepasan *acetylcholine* dari ujung saraf *postganglionic* perifer sehingga saliva yang disekresikan bersifat encer, dan mengandung banyak *amylase* dengan jumlah *mucin* yang sedikit. Stimulasi *sympathetic* akan melepaskan noradrenalin dan sekresi saliva bersifat kental dengan konsentrasi protein yang tinggi dan jumlah air yang sedikit. Sekresi saliva tidak hanya dimediasi oleh dua jenis neurotransmitter *acetylcholine* dan *noradrenaline*, tetapi dihasilkan oleh neuropeptida lainnya seperti *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP) dan substansi P yang dilepaskan dari ujung saraf otonom perifer yang mengelilingi kelenjar saliva (Pedersen, 2007).

1.4. Karakteristik Saliva

1.4.1. Kapasitas Buffer Saliva

Kapasitas buffer saliva sangat penting dalam menjaga pH saliva dan laktat. Kapasitas buffer stimulated dan unstimulated saliva meliputi 3 sistem (Bardow et al, 2000). Sistem buffer yang paling penting adalah asam karbonat/bicarbonat. Persamaan



Peningkatan konsentrasi asam karbonat menyebabkan CO_2 keluar dari saliva, bicarbonat saliva meningkatkan pH dan kapasitas buffer saliva terutama selama stimulasi (Bardow et al, 2000). Sistem buffer kedua adalah sistem phosphatase yang berkontribusi pada buffer saliva pada laju alir yang sangat rendah. Mekanisme buffering phosphatase inorganic disebabkan oleh kemampuan ion secondary phosphate, HPO_4^{2-} , untuk mengikat hidrogen dan membentuk H_2PO_4^- .

Sistem buffer ke-3 adalah sistem protein. Pada pH rendah, kapasitas buffer saliva dipengaruhi oleh macromolecules protein yang memiliki H-binding stress (Tenovuo dan Lagerlove, 1994). Konsentrasi bikarbonat dipengaruhi oleh tingkat sekresi (Birthed dan Heintze, 1989). Karena bikarbonat adalah penentu utama kapasitas buffer, terdapat hubungan antara pH, tingkat sekresi dan kapasitas buffer saliva.

Banyak metode untuk mengukur kapasitas buffer saliva, termasuk titrasi under oil, titrasi saat terbuka dengan udara dan titrasi dengan CO_2 (Bardow et al, 2000). pH <3,5 pada unstimulated saliva dan 4,0 untuk stimulated saliva termasuk rendah (Tenovuo dan Lagerlove, 1994). Denrobuff method setelah dikembangkan untuk menentukan kapsitas buffer di dental practice. Berdasarkan perubahan warna pada kertas

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

indicator, kupertias buffer dibedakan dengan chart wana (Ericson and Brathall, 1989).

1.4.2. Viskositas Saliva

Fungsi lubrikasi saliva sangat penting untuk membantu pergerakan udara dan bibir saat menelan makanan dan berbicara (Waterman et al, 1988). Keefektifan saliva dalam melubrikasi bergantung pada viskositas dan shear rate meningkat pada saat berbicara dan menelan (160-60 l/s).

Tribology adalah ilmu tentang friksi, lubrikasi dan pemakaian pada permukaan in relative motion (Schwarz,1987). Rheology adalah ilmu yang berhubungan dengan deformasi material yang tergantung pada besar tekanan dan gaya. Aspek rheologis meliputi viscositas dan viscoelasticity (Aguirre et al, 1989). Saliva memiliki sifat rheologis karena karakteristik kimia fisik dan biologis.

Cairan Newtonian adalah cairan dimana tekanan berhubungan setara dengan tegangan. Terdapat material polymer, emulsi, suspensi dan biomaterial seperti saliva yang tidak bisa dijelaskan oleh model elastik sederhana (*viscous rheological*) (Schwarz,1987). Viscosity adalah perbandingan antara shear rate yaitu gaya yang diberikan pada bahan per satuan luas dan shear stress yaitu perubahan kecepatan akibat gaya yang diberikan pada jarak tertentu. Viskositas saliva dipengaruhi oleh shear rate dan waktu, maka saliva diklasifikasikan sebagai non-newtonian fluid (Van der Reijndt et al, 1993). Sifat rheologis saliva disebabkan oleh glikoprotein saliva, yaitu molekul Mucin-1 yang berberat molekul tinggi, yang disekresikan oleh kelenjar sublingual, submandibular dan palatal. Perbedaan viskoelastisitas antar submandibula dan sublingual tidak disebabkan oleh perbedaan konsentrasi mucin, tapi jenis mucinnya (Van der Reijndt et al, 1993). Peran viskositas saliva telah dipelajari oleh Ericson and Stjernstrom dari tahun 1951. Viskositas saliva dipengaruhi oleh pH dan kalsium (Norabo et al, 1984). Peningkatan viskositas saliva berhubungan dengan peningkatan karies (Biesbrock et al, 1992).

Viskositas saliva juga berkontribusi dengan retensi gigi tiruan. Sampai pada tahun 1970-an, rheologis saliva diukur dengan Ostwald-type U-type viscometer dan modifikasinya (Watermelen et al, 1988). Alat Weissenberg Rheogoniometer telah digunakan untuk mengukur dynamic viskositas dan stress modulus (Schwarz, 1987). Oscilating rheometer dan cone/plate microviscometer digunakan dalam mengukur viskositas.

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

1.4.3. Laju Aliran Saliva

Laju aliran saliva adalah parameter yang menentukan normal, tinggi, rendah, atau sangat rendahnya aliran saliva yang dinyatakan dalam satuan ml/menit. Pada individu dewasa yang sehat, laju aliran normal saliva yang distimulasi adalah 1 - 3 ml/ menit, laju aliran yang lambat adalah 0.7 - 1 ml/ menit, dan hiposalivasi apabila laju aliran saliva kurang dari 0.7 ml/ menit. Laju aliran normal saliva non stimulasi adalah 0.25 - 0.35 ml/menit, laju aliran yang rendah adalah 0.1 - 0.25 ml/menit, dan hiposalivasi apabila laju aliran saliva adalah kurang dari 0.1 ml/ menit (Almeida et al, 2008).

1.4.3.1. Faktor yang Mempengaruhi Sekresi Saliva

Faktor yang mempengaruhi unstimulated whole saliva flow rate adalah hidrasi, posisi tubuh, stimulasi sebelumnya, ritme sirkadian dan sirkanal, obat-obatan, usia, beratbadan, efek psikologis, stimulasi fungsional (Dawes, 1987). Faktor yang mempengaruhi stimulated whole saliva adalah sumber stimulus, merokok, ukuran kelenjar, refleks muntah, refleks penciuman (*olfaction*), stimulasi unilateral dan makanan (Lagerlof F et al 1994).

a. Hidrasi

Jika tubuh kekurangan air, aliran saliva berkurang karena kelenjar saliva mengurangi sekresi untuk mempertahankan jumlah air dalam tubuh. Laju aliran saliva meningkat pada keadaan hiperhidrasi (Dawes,2004 ; Almeida, 2008).

b. Posisi tubuh

Dalam keadaan berdiri, laju aliran saliva tinggi, pada saat berbaring, laju aliran saliva menjadi lebih rendah daripada pada saat duduk (Sawai, 2009).

c. Pencahayaan

Pencahayaan juga mempengaruhi laju aliran saliva. Dalam gelap, laju aliran saliva berkurang 30-40% namun tidak berpengaruh pada orang buta (Almeida, 2008). Hal ini dapat disugestikan bahwa orang buta atau yang ditutup matanya beradaptasi terhadap kurangnya cahaya yang diterima oleh penghilatan atau mata.

d. Jenis Kelamin

Pengaruh jenis kelamin terhadap sekresi saliva masih terus didebatkan khususnya yang berhubungan dengan perubahan hormonal pada

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

wanita. Namun secara umum, perubahan hormonal pada wanita dapat mempengaruhi keadaan dalam rongga mulut termasuk aliran sekresi saliva.

e. Usia

Secara histologi, dengan semakin bertambahnya usia, sel - sel parenkim pada glandula salivarius akan terus tergantikan oleh sel - sel adiposa dan jaringan fibrovaskular; dan volum dari acini berkurang (Almeida et al, 2008). Navazesh et al (2008) menyatakan bahwa laju aliran *unstimulated* saliva lebih rendah pada pasien sehat yang berumur 65 sampai 83 tahun dibandingkan dengan individu yang berusia 18 sampai 35 tahun.

f. Merokok

Merokok menyebabkan peningkatan sementara laju aliran *unstimulated* saliva. Perokok memiliki laju aliran saliva yang lebih besar daripada individu yang bukan perokok. Efek iritasi tembakau meningkatkan ekskresi kelenjar dan nikotin menyebabkan perubahan fungsi dan morfologi kelenjar saliva (Dawes, 2004). Stimulasi olfaktif dan merokok menyebabkan kenaikan sementara pada aliran saliva tanpa stimulasi. Laki - laki perokok menunjukkan aliran saliva terstimulasi yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak merokok. Efek iritasi pada tembakau meningkatkan sekresi pada glandulu salivarius, dan nikotin pada rokok dapat menyebabkan kelainan morfologi serta perubahan fungsional pada glandula salivarius (Almeida et al, 2008).

g. Siklus sirkadian dan sirkanal

Aliran saliva mencapai puncak pada tengah hari dan menurun pada saat tidur. Komposisi saliva tidak konstan dan berhubungan dengan siklus sirkadian. Konsentrasi protein total mencapai level tertinggi pada akhir siang hari, sedangkan puncak produksi natrium dan klorida terjadi pada awal pagi hari (Ekstrom et al, 2012). Menurut Edgar (2004), irama sirkanal mempengaruhi sekresi saliva. Pada musim panas, volume saliva kelenjar parotis lebih rendah, sedangkan pada musim dingin, volume saliva mencapai puncaknya.

h. Latihan Fisik

Latihan fisik dapat mempengaruhi sekresi dan menginduksi perubahan pada berbagai macam komponen saliva seperti imunoglobulin, hormon, laktat, protein, dan elektrolit. Untuk menentukan intensitas dari latihan ini, terjadi kenaikan yang jelas

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

terlihat pada level salivasi dari α -amilase dan elektrolit (khususnya Na^+). Selama aktivitas fisik, stimulasi simpatik cukup kuat sehingga mengurangi atau menghambat sekresi saliva (Almeida et al, 2008).

i. Medikasi

Obat-obatan yang bersifat *anticholinergic* seperti antidepressan, anxiolitik, antipsikotik, antihistamin dan antihipertensi, menyebabkan berkurangnya laju aliran saliva dan mengubah komposisinya (Almeida et al, 2008). Greenberg et al (2008) menyatakan bahwa obat-obatan antikonvulsan, agen sitotoksik, dan *muscle relaxants* dapat menyebabkan hipofungsi kelenjar saliva sehingga mempengaruhi laju aliran saliva.

j. Regular stimulation of salivary flow

Pengunyahan permen karet secara berulang dapat meningkatkan laju aliran saliva stimulasi (Burt, 2006).

k. Karakteristik kelenjar saliva

Aliran saliva stimulasi berhubungan dengan karakteristik kelenjar saliva salah satunya adalah ukuran kelenjar. Semakin besar ukuran kelenjar saliva, semakin cepat aliran saliva yang distimulasi (Inoue et al, 2006).

l. Konsumsi alkohol (*chronic alcoholism*)

Dengan hanya 1 kali mengkonsumsi ethanol dosis tinggi sudah dapat menyebabkan penurunan sekresi aliran saliva terstimulasi secara signifikan. Penurunan ini menyebabkan perubahan total protein dan amilase serta elektrolit yang tersekresi (Almeida et al, 2008). Konsumsi alkohol yang berkepanjangan dapat menyebabkan disfungsi kelenjar saliva dan pembesaran kelenjar parotid bilateral sehingga dapat mempengaruhi laju aliran saliva (Greenberg et al, 2008).

m. Diabetes

Diabetes merupakan penyakit endokrin yang menyebabkan abnormalitas metabolismik. Xerostomia dan hipofungsi kelenjar saliva dapat ditemui pada penderita diabetes yang tidak terkontrol. Diabetes dapat mempengaruhi laju aliran dan komposisi saliva (Greenberg et al, 2008).

n. Psikoemosional

Kehadiran psikoemosional seperti depresi dan stress emosional dapat menurunkan laju aliran saliva (Ekstrom et al, 2012). Aktivitas

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

memikirkan makanan merupakan salah satu stimulus yang dapat meningkatkan laju aliran saliva (Almeida *et al*, 2008).

a. Puasa dan Mual

Puasa dalam jangka waktu pendek dapat mengurangi aliran saliva tapi tidak dapat dikategorikan hiposalivasi dan aliran saliva akan kembali normal setelah periode puasa selesai. Sekresi saliva meningkat sebelum dan selama muntah (Almeida *et al*, 2008).

1.4.3.2. Metode Pengukuran Laju Aliran Saliva

Pengukuran laju aliran saliva disebut *sialometry* (Flink, 2007). Sebelum pengumpulan saliva, sampel diinstruksikan untuk rileks selama 5 menit dan mencuci saliva. Saliva dikumpulkan pada keadaan duduk. Sampel mengeluarkan saliva ke dalam *test tube*. Navazesh (2008) membagi metode pengukuran laju aliran saliva menjadi dua macam. Laju aliran saliva dapat diukur dalam satuan ml/menit atau gram/menit. Laju aliran saliva dalam satuan ml/menit dihitung dengan rumus berikut :

$$\text{Saliva flow rate (ml/min)} = \frac{\text{volume after collection}}{\text{Collection Period}}$$

Pengukuran laju aliran saliva dengan satuan gram/menit dapat dilakukan dengan menggunakan rumus berikut :

$$\text{Saliva flow rate (g/min)} = \frac{\text{Postweight measure} - \text{Preweight measure}}{\text{Collection Period}}$$

Whole saliva dikumpulkan selama durasi tertentu kemudian laju aliran saliva diukur. Durasi pengumpulan saliva bervariasi. Dawes (1974) dan Flink (2007) menyatakan bahwa durasi minimum pengumpulan saliva adalah 5 menit. Dalam studi klinis, pengumpulan saliva dilakukan selama 5 menit sampai 10 menit pada individu normal dan 15 menit untuk mendiagnosa pasien *Sjogren syndrome*.

1.5. Metode Pengumpulan Saliva

Pengumpulan saliva dilakukan pada waktu yang tepat. Faktor yang mempengaruhi sekresi dan komposisi saliva antara lain waktu dan durasi pengumpulan saliva. Periode/durasi pengumpulan saliva yang terlalu pendek (<1 menit) atau terlalu lama (> 15 menit) kurang reliabel apabila digunakan dalam mengukur laju aliran saliva.

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

- Durasi pengumpulan optimal saliva menurut Wong adalah 10 menit untuk diagnostik dan research
- Pasien diinstruksikan untuk tidak makan dan minum 90 menit sebelum pengambilan saliva
- Tidak menelan dan mengunyah selama pengumpulan saliva
- Untuk meminimalisir variasi diurnal, pengumpulan saliva dilakukan pada waktu yang sama perharinya pada pasien yang sama
- Sekresi saliva lebih tinggi pada musim dingin daripada musim panas 9-11. Laju aliran saliva kelenjar parotid dan submandibular/sublingual lebih tinggi pada musim dingin dibandingkan musim panas
- Suhu ruangan juga perlu dipertimbangkan dalam proses pengumpulan saliva
- Pengumpulan saliva selalu dilakukan pada waktu yang sama tiap harinya yaitu pukul 09.00-11.00
- Tidak makan dan minum ±90 menit sebelum pengumpulan
- Tidak mengkonsumsi obat yang mempengaruhi sekresi saliva ±1 hari sebelumnya (atau lebih lama apabila obat memiliki waktu paruh yang lebih lama).
- Berkumur dengan deionized water sebelum pengumpulan untuk mencegah adanya buih di saliva.

1.5.1. Metode Pengumpulan Whole Saliva

Whole saliva adalah campuran sekresi saliva dari kelenjar saliva serta tidak berasal dari kelenjar saliva. Keuntungan mengumpulkan whole saliva sebagai spesimen adalah, pengumpulannya mudah dan non infusif. Metode pengumpulan tidak menyebabkan stress (seperti pengumpulan darah). Terdapat beberapa metode pengumpulan saliva antara lain, draining, spitting, suction dan swab. Stimulus dapat dari mengunyah parafin wax dan permen karet. Untuk stimulus gustatori digunakan citric acid, namun asam dapat mempengaruhi komposisi saliva (Navazesh, 1993).

Metode :

1. Draining method

Saliva dibiarkan menetes melalui bibir bawah ke dalam sampling tube. Subjek diinstruksikan untuk meludah pada akhir durasi pengumpulan. Pada tube dapat dilengkapi dengan funnel agar

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

memudahkan pengambilan saliva. Jumlah saliva ditentukan dengan weighing/menimbang (dengan asumsi gravitasi 1 g/cm³) atau dengan membaca skala pada test tube (Navazeh, 1993).

2. Spitting method

Saliva dibiarkan mengumpul di dasar mulut, kemudian subjek meludah ke preweighed/graduated test tube setiap 60 detik atau pada saat pasien akan menelan saliva yang terkumpul di mulut. Tube dapat dilengkapi dengan funnel. Jumlah saliva yang dikumpulkan ditentukan dengan weighing atau membaca skala pada test tube (Navazeh, 1993). Untuk mengumpulkan unstimulated saliva, spitting method tidak disarankan, karena spitting dapat menstimulasi sekresi saliva. Lebih sering digunakan untuk mengumpulkan stimulated saliva (Schmidt-Nielsen, 1946; Wong, 2008).

3. Suction method

Saliva diaspirasi dari dasar mulut ke graduated test tube melalui saliva ejector/aspirator (Navazeh, 1993).

4. Absorbent method

Saliva dikumpulkan/diahsorbsi dengan preweighed swab, cotton roll atau kassa yang ditempatkan di mulut pada orifis kelenjar saliva mayor, kemudian ditimbang kembali pada akhir durasi (Navazeh, 1993).

Whole saliva (whole oral fluid) sangat mudah untuk dikumpulkan dan lebih representatif. Pengumpulan whole saliva tidak membutuhkan klinisi terlatih, juga dapat dikumpulkan sendiri oleh pasien. Unstimulated whole saliva dikumpulkan dengan :

1. Passive drooling (tanpa pergerakan oral): saliva dibiarkan mengalir melalui bibir bawah ke vial (Nurkka et al, 2003).
2. Spitting: spesimen dikumpulkan dengan spitting mengandung 14 kali lebih banyak bakteri dibandingkan drooling method dan dapat mempengaruhi penyimpanan dan analisis beberapa komposisi saliva (Nurkka et al, 2003).

Stimulated whole saliva dapat dikumpulkan dengan pergerakan oral seperti mastikasi atau penggunaan asam sitrat. Asam sitrat berpotensi menstimulasi sekresi saliva dan dapat menurunkan pH saliva, juga dapat mempengaruhi analisis immunoassay hormonal karena dapat

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

menghalangi pengikatan antibodi (Schwartz, 1998). Asam sitrat juga berpengaruh pada pengukuran beberapa analyte seperti testosterone (Granger et al, 1999).

Peralatan yang paling umum digunakan adalah cotton roll steril. Cotton roll ditempatkan ke dalam mulut subjek dan dikunyah dengan ringan selama - 2 menit, kemudian dimasukkan ke dalam vial. Saliva didapatkan dengan menggunakan needleless syringe atau dengan sentrifugasi. Namun cotton wool sampling menimbulkan variasi immunoassay : level testosterone, DHEA,estradiol, 17-OH hydroxyprogesterone dapat meningkat, dan level s-IgA dapat menurun sementara (Mylonas et al, 2006). Level hormon steroid di saliva (cortisol, DHEA-S and cotinine) tidak dipengaruhi oleh cotton wool sampling (Shirtcliff et al, 2001). Untuk menghindari interferensi terhadap analyte saliva, digunakan sampling non-cotton based yaitu :

1. Polystyrene foam swabs (Hodinka et al, 1998)
2. Rayon balls, such as Orapette (Trinity Biotech, Dublin,Ireland) (Mylonas et al, 2006)
3. Polyester Salivette (Sarsted, Newton, NC) (Shirtcliff et al, 2001)

Stimulated saliva juga dapat dikumpulkan dengan non-absorbing method antara lain:

1. Mengunyah parafin wax ukuran standar (McCurman et al, 2002)
2. Mengunyah permen kartu yang tidak berasa (Dawes et al, 2001)
3. Mengunyah parafilm atau rubber band (Granger et al, 2004)
4. Menyimpan crystal atau makanan yang mengandung asam sitrat (Jensdottir et al, 2006)

1.5.2. Metode Pengumpulan Saliva Glandular

1.5.2.1. Pengumpulan Saliva yang berasal Kelenjar Parotis

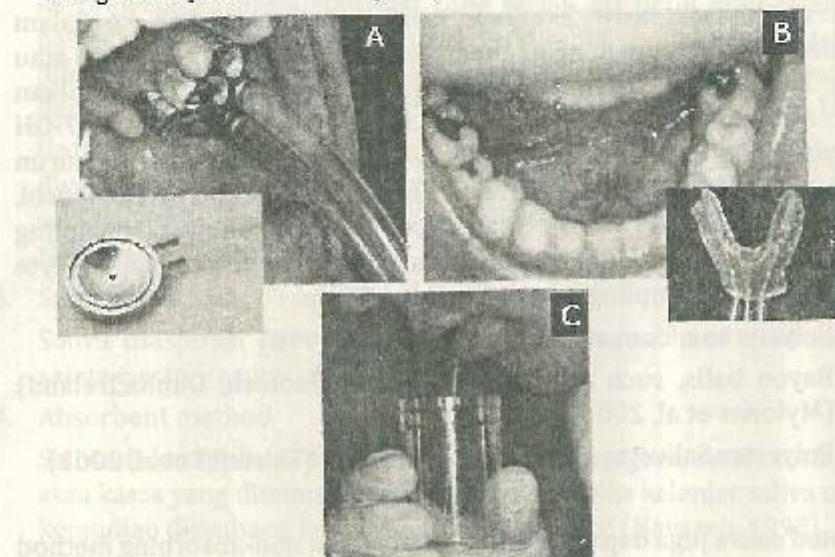
Saliva parotis adalah saliva glandular yang paling mudah dikumpulkan. Orifis kelenjar parotis dapat dicapai dengan cara cannulation, dan lashley or carlsson, crittenden cup. Metode lain yang digunakan adalah plastic intraoral device dan small collector (Wong, 2008).

a) Cannulation

Orifis duktus kelenjar parotid (stensen's duct) berada di mukosa bukal antara M1 dan m2 atas. Akses ke duktus dapat dites dengan

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

- blunt lacrimal probe. Tube tipis dapat dimasukkan ke duktus elalui oris. Jika dibutuhkan tube dapat difiksasi.
- b) Lashley cup/ carlson-crittenden cup
cup terdiri dari inner dan outer chamber. Inner chamber berfungsi sebagai tempat untuk mengumpulkan.



Gambar 1.7. Metode Pengumpulan Saliva (Wong, 2008)

A. Cannulation B. Custom made segregator C. Spitting method

1.5.2.2. Pengumpulan Saliva yang berasal dari kelenjar Submandibular dan Sublingual

Kelenjar submandibular dan sublingual berkontribusi sebanyak 30-60% terhadap volume stimulated whole saliva, tergantung pada jenis stimulasi (Wolff et al, 1997).

Metode :

a) Cannulation

Menggunakan tapered polyethylene tubing yang berukuran 0,5-1,5 mm untuk pemasukan jarum canul pada ductus warthon. Harus berhati-hati karena dinding ductus warthon sangat tipis (Navazeh, 1993)..

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

b) Segregator (individual prothesis)

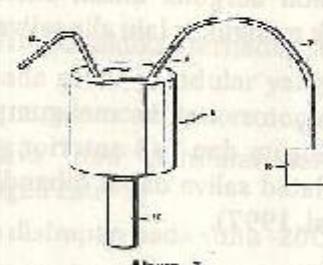
Schneyer (1995) memperkenalkan metoda pengumpulan saliva untuk memisahkan saliva submandibular dan sublingual yaitu dengan menggunakan *custom made segregator*. Segregator memiliki 1 kolom untuk mengumpulkan saliva submandibular dan 2 kolom lateral untuk mengumpulkan saliva sub lingual collector ditempatkan di rahang bawah. Tube polietilen menghubungi kolom dengan tube pengumpul. Namun segregator tidak efisien karena segregator harus dibuat agar menyesuaikan dengan bentuk dan susunan dasar mulut.

c) Suction method

Cara sederhana untuk mengumpulkan saliva submandibula atau sublingual adalah dengan menutup ductus stensen dengan lashley cups/cotton roll, kemudian saliva dikumpulkan pada dasar mulut yang dihisap oleh syringe. Kelenjar saliva di stimulasi dengan cairan asam sitrat (2-6 % weight/volume) yang diaplikasikan dengan cotton swab di lateral lidah dengan interval ± 30-60 detik (Pedersen et al, 1985).

d) Wolff apparatus

wolf aparatus terdiri dari collecting tubing, buffering chamber, a storing tube dan suction device. Collecting tube terdiri dari cellulose acetate butyrate dengan diameter 1/8 inci dan diameter dalam 1/16 inci yang bisa diautoklaf. Storing tube adalah 1,5 mL tabung sentrifus / 5mL tube polystyerene. Suction device berupa vacuum pump, pada vacuum pump terpasang Tygon tubing komponen (Wolff et al, 1999).



Gambar 1.8. Wolff Apparatus (Wolff et al, 1999)

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

1.5.2.3. Pengumpulan Saliva yang Berasal dari Kelenjar Saliva Minor

Metode pengumpulan saliva dari kelenjar saliva minor, awalnya mukosa dikeringkan, setelah 2 menit sample saliva diserap oleh absorbent paper. Saliva labial dan buccal dapat dikumpulkan dengan absorbent paper. Volume saliva diukur dengan Periotron device. Absorbent paper yang digunakan 2,2 x 44mm filter paper stripes (peripaper strips) atau 6x16 chromatography paper (whatman 3mm) (Navazesh, 1993).

Absorbent paper diaplikasikan dengan pinset ke labial atau buccal selama 5 sampai 30 detik. Laju aliran saliva diukur dalam unit $\mu\text{L}/\text{menit}/\text{cm}^2$ mukosa (Lee, et al 2004).

1.5.2.3.1. Pengumpulan Saliva yang berasal dari Kelenjar Saliva Palatal

a) Pippette

Setelah berkumur dengan aquadest, palatal dikeringkan dengan kapas, droplet saliva diaspirasi dengan pipet (Wong, 2008).

b) Filtration paper

Paper diameter 8mm ditempatkan bilateral di regio M2 15mm palatal dari edentulous ridge. Saliva dikumpulkan selama 30 detik. Data dikumpulkan dalam satuan $\mu\text{L}/\text{menit}/\text{cm}^2$ setelah ditimbang, yang sebelumnya disimpan di tube ukur (ippindrop, icrotube) (Marton et al, 2004).

c) Cetakan palatal

Dengan cetakan individual rahang atas, pada saat mengeluarkan cetakan, permukaan dilapisi saliva palatal. Pengumpulan saliva dengan cetakan palatal berguna untuk analisa kimia tetapi tidak dapat digunakan untuk mengukur laju alir saliva palatal (Wong, 2008).

d) Individual prothesis

Custom made segregator untuk mengumpulkan saliva palatal menutupi palatum durum dan 1/3 anterior palatum lunak. Dengan metode ini, unstimulated saliva dapat dibandingkan dengan parotid saliva. (Veerman et al, 1997).

1.6. Metode Processing dan Penyimpanan Saliva

Setelah spesimen saliva dikumpulkan harus disimpan di tempat yang dingin, dibekukan segera mungkin untuk menjaga integritas sample. Pembekuan sample bersfungsi untuk mencegah degradasi molekul saliva

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

dan perkembangbiakan bakteri pada sample. Saliva yang mengandung enzime protease bakteri yang dapat mendegradasi beberapa protein saliva dapat mempengaruhi proses analisis protein (Chiappin et al 2007).

Khusus pemeriksaan protein di saliva seperti s-IgA dan IgG menurut Nurkka et al (2003) dapat didegradasi oleh protease bakteri pada suhu kamar. Ng et al melaporkan juga bahwa terdapat penurunan 10% level s-IgA setelah 8 bulan penyimpanan saliva pada suhu -30°C. Morris et al mengobservasi bahwa level IgG yang diukur oleh metode ELISA tidak berkurang setelah disimpan pada suhu 10°C sampai 20°C selama seminggu.

Prosedur penyimpanan dan waktu penyimpanan dapat mempengaruhi analisis variabel biochemical yaitu tidak stabilnya temperatur dan perkembangbiakan bakteri. Untuk analisa bakteri di dalam saliva segera dilakukan setelah pengumpulan saliva karena beberapa komposisi saliva memiliki waktu paruh yang pendek, hal ini akan menjaga supaya komposisi tetap stabil dan dapat menganalisis saliva dalam jangka waktu yang lebih lama (Chiappin et al, 2007).

Menurut Wong (2008) tahapan processing penyimpanan saliva melalui:

1. Pengumpulan whole saliva atau glandular saliva pada ice-cooled vials
2. Vortexing selama 2 menit, dengan kecepatan maksimum.
 - Perlakuan vortexing dilakukan terhadap semua jenis pengumpulan saliva kecuali pada saliva glandular yang dikumpulkan memakai metode Lashley cup dan canulation.
 - Vortexing juga tidak dianjurkan untuk pengukuran rheologis
3. Centrifugation selama 5 menit, 10.000 x g atau selama 20 menit, 3000 x g.
 - Perlakuan vortexing dilakukan terhadap semua jenis pengumpulan saliva kecuali pada saliva glandular yang dikumpulkan memakai metode Lashley cup dan canulation.
4. Sample whole saliva atau glandular saliva dibekukan dengan menggunakan nitrogen cair
5. Selanjutnya sample disimpan pada suhu -20°C sampai -80°C

Pemilihan prosedur penyimpanan sangatlah penting sebelum analisis, tergantung tipe molekulnya dan stabilitasnya. Untuk mencegah degradasi komposisi protein saliva oleh protease bakteri seperti s-IgA, perlu dilakukan hal berikut:

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

1. Segera simpan saliva yang dikumpulkan tanpa processing terlebih dahulu. Spesimen dapat disimpan pada suhu kamar (jika analisis dilakukan langsung dalam waktu 30-90 menit dari pengumpulan saliva), pada 4°C (jika analisis dilakukan pada 3-6 jam dari pengumpulan), dan -20°C, lebih baik -80°C jika analisis dilakukan 1 hari sampai 1 bulan setelah pengumpulan (Chiappin et al, 2007).
2. Bekukan saliva dalam nitrogen cair melalui tahap-tahap (Nurkka et al, 2003):
 - campur saliva dengan 80% glycerol dalam H₂O
 - rendam sample di nitrogen cair.
3. Untuk menghambat aktivitas senzime saliva dengan cara mencampur sampel saliva dengan inhibitor enzime perbandingannya 10:1. Umumnya campuran inhibitor protease dengan sediaan aprotinin, leupeptin, antipain, pepstatin A, phenyl methyl sulfonyl fluoride, EDTA dan thimerosal (Nurkka et al, 2003).
4. Untuk menghambat perkembangbiakan bakteri ditambahkan sodium azide (NaN₃) pada sample saliva. Penggunaan sodium azide tidak mempengaruhi pengukuran saliva marker (Whembolu et al, 2006).

BAB II PATOLOGI SALIVA

A. DRY MOUTH (XEROSTOMIA)

Dry Mouth atau disebut juga xerostomia merupakan keluhan yang paling sering terjadi dan subjektif yang disebabkan oleh :

- Berkurangnya laju aliran saliva atau hiposalivation
- Perubahan komposisi saliva

Kelenjar saliva yang membengkak, menyebabkan chronic sialadenitis sebagai bagian dari proses autoimmune, peningkatan sialadenitis bacterial yang juga dapat bertambah parah apabila bakteri berkumpul di ductus karena salivasi yang terganggu, benign lymphoepithelial lesions/myoepithelial sialadenitis (pseudolymphoma) and lymphoma.

Pasien hiposalivasi kronis memiliki banyak keluhan, diantaranya lubrikasi yang kurang, fungsi yang terganggu, sehingga muncul xerostomia dan dapat berkembang menjadi karies dan infeksi lain seperti candidosis, sialadenitis.

Hiposalivasi dapat disebabkan oleh faktor psikologis. Pada kondisi cemas dan stress, hiposalivasi sering terjadi, karena aktivitas saraf sympathetic. Bernafas lewat mulut juga dapat memicu dry mouth. Pada orang lanjut usia, sekresi saliva berkurang karena sel acinar saliva juga berkurang (Schully dan Felix, 2005).



Gambar 2.1 Dry Mouth (Scully and Felix, 2005)

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

Menurut Scully dan Felix (2005), penyebab dry mouth ada dua jenis yaitu:

1. Iatrogenic sebagai akibat dari terapi medis dan prosedur diagnostik berupa obat-obatan, iradiasi dan Graft versus host disease sebagai reaksi tubuh dalam proses transplantasi.
2. Penyakit berupa dehidrasi, psikogenik, penyakit kelenjar saliva, Sjogren Syndrome, sarcoidosis, salivary aplasia

Penyebab utama dry mouth adalah iatrogenic. Terdapat hubungan antara konsumsi obat-obatan, dosis dengan dry mouth. Obat yang mengurangi sekresi saliva adalah golongan *anticholinergic* atau *sympathomimetic* atau *diuretic*.

Tabel 2.1 Obat-obatan Penyebab Dry Mouth (Scully and Felix, 2005)

1.Obat-obatan yang merusak kelenjar saliva secara langsung	<i>Cytotoxic drugs</i>
2. Obat-obatan dengan aktivitas <i>anticholinergic</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Anticholinergic agents</i> seperti <i>atropine</i>, <i>atropines</i>, <i>hyoscine</i> • <i>Antireflux agents</i> seperti <i>proton-pump inhibitors</i> (<i>omeprazole</i>) • <i>Psychotropic agents</i> dengan aktivitas <i>anticholinergic</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidepressants, yaitu <i>tricyclic</i> (<i>amitriptyline</i>, <i>noramitriptyline</i>, <i>clomipramine</i> dan <i>dothepin</i>), inhibitor selektif serotonin (<i>fluoxetine</i>), lithium ▪ <i>Phenothiazines</i> ▪ <i>Benzodiazepines</i> ▪ <i>Opioids</i> ▪ <i>Antihistamin</i> ▪ <i>Bupropium</i>
3.Obat-obatan yang bekerja pada sistem <i>sympathetic</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Obat dengan aktivitas <i>sympathomimetic</i> : <i>ephedrine</i>, <i>Antihypertensives</i>, alpha 1 antagonis (<i>terazosin</i> dan <i>prazosin</i>) dan alpha 2 agonis (<i>clonidine</i>) mengurangi laju aliran saliva. <i>Beta blockers</i> (<i>atenolol</i>, <i>propranolol</i>) mengubah level protein saliva
4.Obat yang mengurangi cairan tubuh	<i>Diuretics</i>

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

Radiasi tumor ganas di regio kepala dan leher, seperti cancer pada rongga mulut dapat menyebabkan xerostomia. Sumber radiasi lain adalah iodine radioactive (131) yang digunakan dalam perawatan tyroid yang merusak kelenjar saliva. Pada diabetes melitus, gagal ginjal kronis, hyperparathyroidism, demam atau diabetes insipidus sering ditemukan keluhan xerostomia. Penyakit kelenjar saliva menyebabkan disfungsi saliva antara lain Sjogren syndrome yang merupakan kondisi auto-imun multisistem, sarcoidosis, HIV, infection hepatitis C, penyakit disease dan cystic fibrosis (mucoviscidosis).

Tanda-tanda klinis hiposalivasi pasien akan mengalami keluhan saat:

- Menelan, terutama menelan makanan yang kering
- Menggunakan gigi tiruan
- Berbicara, lidah mudah menempel di langit-langit, terdengar "clicking" saat berbicara
- Pasien juga mengeluhkan kehilangan pengecapan atau halitosis.

Pasien hiposalivasi mengeluhkan mulut yang kering atau juga kekeringan mukosa mata dan mukosa lain (nasal, laryngeal, genital). Pada pasien memiliki keluhan mata yang kering dan mengalami penglihatan yang kabur, sensitif terhadap cahaya, gatal, juga tidak dapat menangis.

Tanda-tanda sistemik seperti nyeri sendi merupakan tanda klinis Sjogren syndrome.

Pemeriksaan dilakukan dengan mengatupkan bibir dan memeriksakan dengan kaca mulut yang lengket di mukosa karena lubrikasi yang kurang. Lipstick atau debris makanan melekat di gigi atau di jaringan lunak dan saliva yang hinsanya menggenang di dasar mulut tidak terlihat.

Garis tipis buih saliva terbentuk di lidah dan vestibulum. Saliva tidak keluar dari kelenjar parotid. Lidah kering dan berlobus dan berwarna merah dengan depapilasi parsial atau penuh.



Gambar 2.2 Dry Mouth (Scully et al 2005)

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

Komplikasi hiposalivasi antara lain :

- Dental caries : terjadi pada permukaan halus dan area yang tidak begitu rentan terhadap karies seperti regio incisiv dan akar. Pasien juga sering mengalami karies recurrent
- Candidosis : menyebabkan sensasi terbakar atau mucosal erythema, lingual filiform papilla atrophy, angular stomatitis dan angular cheilitis.
- Halitosis
- Sialadenitis supurative yaitu rasa sakit dan pembengkakkan pada kelenjar saliva dan sering mengandung pus
- Saliva tidak mengalir ke duktus

Diagnosis

Diagnosis hiposalivasi ditegakkan setelah memeriksakan laju aliran saliva (sialometri) . Pengumpulan whole saliva merupakan teknik rutin . Sialometri dilakukan saat pasien duduk, dan menampung saliva ke dalam gelas ukur selama 15 menit, pada orang normal, laju aliran unstimulated whole saliva dapat melebihi 1.5 ml/15 min (0.1 ml/min).

Investigasi diindikasikan untuk pemeriksaan penunjang penyakit sistemik untuk mengklusiusi :

- Syndrom sjogren dan connective tissue disorders
- Diabetes
- Sarcoidosis
- Viral infection (hepatitis C; HIV)

Pemeriksaan penunjang

- Pemeriksaan darah (untuk eksklusi diabetes, Sjogren syndrome, sarcoidosis, hepatitis, dan infeksi lain)
- Test mata (Schirmer test untuk eksklusi Sjogren syndrome)
- Biopsi kelenjar saliva
- Imaging (Sjögren's syndrome, sarcoidosis atau neoplasia).

Perawatan hyposalivation

Penyebab Xerostomia harus di hilangkan, contoh mengganti konsumsi obat yang memiliki efek samping xerostomia, perawatan penyakit diabetes. Pasien diinstruksikan untuk menghindari faktor-faktor yang

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

membuat mulut kering dan menjaga mulut tetap lembab (Schully dan Felix, 2005).

- a. Minum air yang cukup, berkumur dengan air setelah makan.
- b. Mengganti saliva dengan pengganti saliva contoh Artificial Saliva, (Glandosane, Luborant, Biotone Oralbalance, AS Saliva Orthana, Salivace, Saliveze). Obat kumur bebas alkohol juga dapat digunakan
- c. Stimulasi saliva dengan
 - Permen karet bebas gula
 - Pemanis diabetik
 - Obat-obatan yang menstimulasi salivasi (pilocarpine) jika dianjurkan oleh specialist
- d. Selalu minum air atau minuman non alkohol selama waktu makan, hindari makanan yang kering dan keras seperti biskuit. Potong makanan kecil-kecil, makan perlahan. Makanan yang mengandung air dan buah-buahan sangat dianjurkan . Hindari makanan yang pedas . Always take water or non-alcoholic drinks with meals and
- e. Hindari hal-hal yang memperparah keluhan dry mouth seperti :
 - Obat-obatan , kecuali apahila sangat dibutuhkan (antidepressants)
 - Alkohol (termasuk obat kumur beralkohol)
 - Merokok
 - Caffeine dan cola
 - Bernafas melalui mulut
- f. Melindungi gigi dari karies dengan menghindari makanan dan minuman yang mengandung gula dengan :
 - Mengurangi asupan gula (hindari makan tengah malam)
 - Tidak makan makanan yang lengket
 - Menjaga kebersihan gigi dan mulut (menyikat gigi dan flossing dua kali sehari)
 - Menggunakan pasta gigi berfluoride
 - Menggunakan gel fluoride atau obat kumur berfluoride sebelum tidur (0.05%)
 - Dental check up rutin ke dokter gigi
- g. Melindungi dari thrush , masalah gusi dan halitosis dengan :
 - Menjaga kebersihan gigi dan mulut
 - Mempertahankan kelembaban rongga mulut
 - Berkumur dua kali sehari dengan chlorhexidine atau triclosan
 - Menyikat lidah

- Jika memakai protesa, protesa tidak digunakan pada saat tidur
- Disinfeksi protesa dengan hypochlorite
- Menggunakan antifungal bila dianjurkan oleh specialist.
- h. Melapisi bibir dengan petrocum jelly (vaseline)
- i. Menghindari lingkungan yang panas dan kering

B. SJOGREN'S SYNDROME

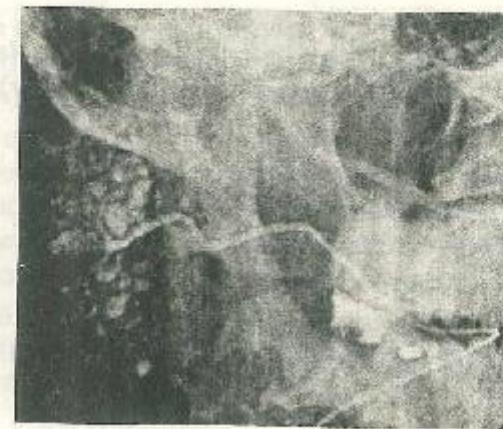
Sjögren's syndrome (SS) adalah penyakit autoimun sistemik yang berkaitan dengan inflamasi jaringan epithelial, xerostomia, dan disfungsi saliva (Pillemer et al, 2001). SS terbagi dua macam yaitu *primary* dan *secondary*. Primary SS meliputi kelenjar saliva dan lacrimal, ditandai dengan kurangnya produksi saliva dan air mata. Secondary Sjogren syndrome terjadi karena pengaruh penyakit autoimmune lainnya. Secondary SS merupakan bermanifestasi pada proses penyakit rheumatoid arthritis, primary biliary cirrhosis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, dan juvenile idiopathic arthritis (Von Bultingslowen et al, 2007)



Gambar 2.3 Sjögren Syndrome (Scully et al, 2005)

A. Pembengkakan kelenjar saliva parotis. B. Keringatan akibat Sjögren syndrom yang terjadi pada mata dan mulut.

kondisi yang jarang terjadi yang ditandai dengan keringnya mulut dan mata. Sjögren syndrome merupakan reaksi autoimun karena autoantibody serum dan pada biopsi kelenjar saliva ditandai dengan mononuclear cell yang menginfiltrasi kelenjar saliva labial. Sjögren's syndrome dapat terjadi di semua usia, tapi onset yang paling sering adalah usia paruh baya sampai lebih tua. Mayoritas pasien adalah wanita (Schully and Felix, 2005).



Gambar 2.4 Sialography Sjögren Syndrome
Terlihat gambaran kelenjar saliva parotis yang mengkerut.

Pathogenesis SS masih tidak diketahui. Banyak teori tentang etiopatogenesis SS. Virus dapat memicu host yang rentan terhadap SS secara genetik. Kurangnya fungsi hypothalamic-pituitary-adrenal axis dapat menyebabkan SS, dan ditemukan pada penyakit autoimmune rheumatic disease. Faktor hormonal dapat mempengaruhi patogenesis, wanita lebih banyak mengalami SS daripada pria dengan rasio 9:1 (Wong, 2008). SS memiliki komponen genetik yaitu ditandai dengan keberadaan autoantibodi (anti Ro/ SSA). SS ditandai oleh meningkatnya laju endapan darah (ESR) dan beberapa autoantibodi (antinuclear factor (ANF) dan rheumatoid factor (RF) dan antinuclear antibody yaitu AA-A (Ro) dan SS-B (La) (Schully and Felix, 2005).

Tanda Klinis Pada Sjögren Syndrome

Sekresi saliva dalam keadaan istirahat maupun setelah stimulasi turun secara signifikan. SS ditandai dengan keluhan mata yang kering, gatal, porih, dan kaburnya penglihatan. Mata merah karena inflamasi pada konjungtiva dan keratokonjunktivitis sicca. Kelenjar lacrimal membengkak.

Kelainan imunologis pada penderita syndrome Sjögren yang paling sering dijumpai di laboratorium adalah (Felix dan Schully, 2005) :

- Hipermakroglobulinemia
- Faktor-faktor rheumatoid

dapat didiagnosa dengan mempalpasi batu kelenjar pada daerah orifis duktus. Penyumbatan batu kelenjar pada jangka panjang dapat memicu atrofik kelenjar saliva (Leung et al, 1999).



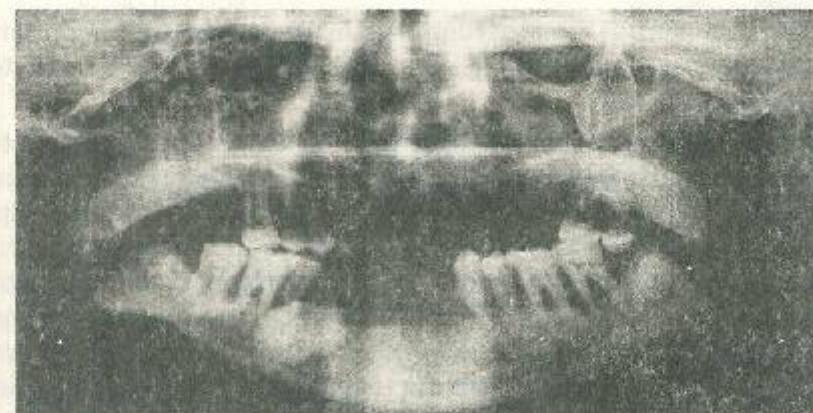
Gambar 2.5. Sialolithiasis (Saluja et al, 2012)

Diagnosis Sialolithiasis

Anamnesa dan pemeriksaan klinis sangat penting dalam mendiagnosis sialolithiasis. Rasa sakit dan pembengkakkan kelenjar pada saat makan dan respon terhadap stimulus penting untuk ditanyakan pada pasien. Penyumbatan kelenjar saliva menyebabkan rasa sakit dan pembengkakkan yang menetap, terkadang dapat ditemukan pus mengalir dari duktus dan terdapat infeksi sistemik (Pollack et al, 1990).

Pemeriksaan batu kelenjar submandibular dilakukan melalui palpasi bimanual di dasar mulut pada daerah posterior dan anterior. Pemeriksaan batu kelenjar parotis, palpasi intraoral dilakukan di sekitar duktus Stenson. Batu kelenjar parotis yang berasal dari duktus yang lebih dalam jarang dapat diraba. Kelenjar saliva minor yang sering mengalami sialolithiasis adalah kelenjar saliva di mukosa hujan atau bibir atas membentuk nodul yang menyerupai tumor (Williams, 1999).

Rontgen foto oklusal berguna untuk mendapatkan gambaran radioopaque batu kelenjar. Pada gambaran yang tidak radio opaque sebanyak 40 % terdapat pada kelenjar parotis dan submandibular sehingga dibutuhkan sialography untuk mengakarkan diagnosan amun sialografi merupakan kontraindikasi pada infeksi akut atau alergi. Sialografi berperan pada pasien yang menunjukkan tanda-tanda sialadenitis yang terjadi karena batu kelenjar yang terletak sangat jauh dari duktus (Isacsson et al, 1984).



Gambar 3.2. Radiograf Sialolith (Saluja et al,2012)

Perawatan Sialolithiasis

Selama fase akut perawatan suportif sangatlah penting. Perawatan standar seperti analgesik, terapi cairan, antibiotik dan antipiretik sangat dibutuhkan. Perawatan suportif berupa pemijatan pada daerah kelenjar saliva. Jika batu kelenjar terletak di ujung orifis, dapat dilakukan pemijatan dari arah posterior ke anterior pada orifis duktus kelenjar saliva (Williams, 1999). Pemberian terapi obat yang merangsang produksi saliva atau sialogogue juga digunakan untuk mengeluarkan batu kelenjar dari duktus. Jika terjadi pembengkakkan dan infeksi, dapat diresepkan antibiotik penicillinase resistant anti-staphylococcus (Pollack, 1997).

Setelah fase akut mereda, perawatan bedah baru dapat dilakukan. Dalam keadaan sakit berulang, dilakukan tindakan bedah untuk drainase dan pengangkatan batu kelenjar saliva . Batu kelenjar yang berada di orifis duktus dapat dikeluarkan dengan menekuk kelenjar saliva, tetapi jika batu terletak lebih dalam dapat dilihat melalui pembedahan atau sialoendoscopy .

Lebih dari setengah batu kelenjar submandibular terletak di seputaran distal duktus dan dikeluarkan melalui insisi sederhana di dasar mulut (Gurgk, 1995) . Jika batu kelenjar terletak 1-2 cm lebih dalam dari orifis,insisi dilakukan tepat di batu kelenjar dalam arah longitudinal axis . Nervus lingual harus diperhatikan. Setelah dikeluarkan , duktus tidak perlu ditutup agar mempermudah drainase.

Lithotripsy dan sialoendoscopy merupakan perawatan non invasif ataupun minimal invasif untuk mengeluarkan batu kelenjar dari kelenjar

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

saliva dan juga merupakan prosedur diagnostik. Pada metode endoskopi, rata-rata ukuran fragmen yang diproduksi adalah 0,7 mm. Diameter duktus lebih besar dari 0,7 mm. (Nahlicli et al 1997).

Ultrasonografi akan mendeteksi batu kelenjar yang berdiameter > 2mm melalui prosedur *extracorporeal lithotripsy* akan memecah batu. Lithotripsy lebih efektif pada kelenjar parotis daripada kelenjar submandibular. Komplikasi lithotripsy adalah perubahan pendengaran sementara, hematoma dan sakit. Metode alternatif yang dilakukan adalah *Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL)* dan *Endoscopic Intracorporeal Shockwave Lithotripsy (EISWL)*. Metode ini memberikan tegangan ke permukaan batu kelenjar tanpa merusak jaringan terdekat (Iro et al, 1992). Fragmen yang diproduksi pada tindakan menggunakan ESWL, tidak boleh melebihi besar duktus. Lithotripsy memberikan hasil maksimal apabila diameter fragmen batu kelenjar saliva tidak lebih dari 1,2 mm(Zenk et al, 1998).

Sialoendoscopy merupakan teknik *endoscopy* yang berguna untuk biopsi kelenjar lunak, prosedur eksploratif, dan pengangkatan batu kelenjar. Visualisasi akan membantu praktisi untuk mendiagnosis dan menentukan perawatan invasif dengan komplikasi minimal.

Perawatan batu kelenjar saliva parotis lebih sulit daripada pengangkatan batu kelenjar submandibula karena di kelenjar parotis dapat terjadi stenosis. *Pancreatectomy* merupakan perawatan bedah batu kelenjar intraglandular. Perbedahan ini dilakukan apabila tidak merespon terhadap terapi konservatif dan mengalami sukit dan pembengkakan yang berulang. Jika kelenjar telah rusak karena infeksi dan fibrosis atau batu kelenjar telah terbentuk di dalam kelenjar, maka harus dilakukan pengangkatan kelenjar saliva (Burket, 2008).

BAB III SALIVA SEBAGAI SPESIMEN DIAGNOSTIK

Saliva dapat merupakan gambaran inflamasi dan peradangan dalam rongga mulut baik secara lokal maupun sistemik. Saliva berperan sebagai mekanisme pertahanan yaitu aksi membilas, kandungan sel protektif, memproduksi enzym. *Cytokines* pro-inflamasi dan anti-inflamasi ini diidentifikasi dalam saliva.

Saliva dapat diambil dan memberikan gambaran inflamasi. Sebagai spesimen pengukur inflamasi, pengambilan saliva lebih mudah dan tidak memberikan rasa sakit. Molekul dalam saliva dapat juga berasal dari kelenjar ludah yang cellular dan mediator biokimia. Dalam saliva dapat memberikan tanda penyakit dan status metabolisme. Saliva mencerminkan respon *host* terhadap antigen bakteri dan perkembangan penyakit pada dasarnya tergantung pada respon *host*, penilaian terhadap perjalanan penyakit dan penentuan resiko penyakit.

Mediator *biochemical* di cairan mulut seperti air ludah dan gingival crevicular fluid (GCF) sangat berguna dalam penentuan status penyakit saat ini. Saliva diketahui sebagai salah satu spesimen dalam penentuan kadar inflamasi mediator sama bagusnya sebagai indikator aktivitas inflamasi. Para peneliti menjelaskan kemajuan saat ini dalam penggunaan saliva sebagai diagnosis penyakit berdasarkan pertanda yang terfokus dalam identifikasi keaktifan penyakit. Eksudat inflamasi yang ada di saliva dapat dibagi menjadi tiga kelompok yaitu inflamasi mediator dan *host-respon modifiers*, dan produk sampingan dari kerusakan jaringan. Pengumpulan dan analisis sampel saliva non-invasif dan dapat memberikan gambaran spesifik dari lokasi inflamasi.

Saliva memberikan pertanda status perkembangan penyakit dan dapat sebagai test diagnostik. Pengambilan saliva secara teknis mudah dan tidak membutuhkan keahlian khusus.

Saliva memiliki faktor respon dari *host* yang mengandung campuran molekul darah, jaringan, plak, elektrolit, molekul kecil, protein, sitokin, antibodi, antigen bakteri, dan enzim. (Soder et al., 2004; Lamster et al., 2003).

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

Diagnosis yang dapat ditegakkan melalui pengambilan sample saliva yaitu :

1) Agen infeksi

Organisme patogen pada saliva diidentifikasi dengan mengisolasi, kultur dan identifikasi differensial.

2) Penyakit lokal dan sistemik

Deteksi penyakit analisis saliva dapat merefleksikan perubahan lokal dan sistemik. Penyakit sistemik, termasuk penyakit infeksi seperti HIV, hepatitis A virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus dan autoimun disease, gangguan endokrin. Alzheimer dan kanker memiliki biomarker yang bersirkulasi di saliva. Sebagai contoh, biomarker kanker payudara yaitu c-erb B-2 ditemukan di saliva dan bermanfaat dalam monitoring rekurensi cancer pasca treatment.

3) Level hormon

Hormon steroid juga herada di saliva, tidak seperti hormon yang mengikat protein (protein-bound hormones) yang dominan di darah. Molekul steroid bebas bersifat lipophilic dan tidak terionisasi pada pH saliva. Hormon cortisol juga dapat dideteksi dalam saliva atau level cortisol yang mengikat berhubungan dengan stress episodik. Dan level cortisol bebas di saliva dapat mengidentifikasi penderita Cushing's Syndrome

4) Monitoring obat-obatan terapiutik

Level obat terapiutik di saliva juga dapat di monitor, penyalahgunaan obat diidentifikasi di saliva dan mempunyai korelasi antara serum dengan level saliva

5) Penyalahgunaan obat

Test berdasarkan pengambilan saliva telah disetujui oleh *Food And Drug Administration* untuk mengukur penyalahgunaan obat dan antigen antibodi.

6) Forensik

Salivary trace evidence atau pelacakan jejak air liur merupakan identifikasi melalui sediaan swap dari air liur yang masih basah di sekitar bekas gigitan (*bite mark*) maupun bekas saliva yang mengering. Sediaan swap dikirim ke laboratorium serologis untuk pemeriksaan saliva, selanjutnya akan dapat diketahui golongan darah berdasarkan hasil pemeriksaan saliva (Senn dan Weenis, 2013).

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

Cara pengambilan saliva pada bekas gigitan yaitu *double swabbing*. Alat yang digunakan adalah 2 cotton bud steril dan 3 ml. air aquadest murni. Tahapannya yaitu :

- basahi ujung cotton bud dengan aquadest, aplikasikan ujung cotton bud ke lokasi yang terdapat saliva dengan gerakan memutar dan tekanan ringan.
- Biarkan cotton bud pertama mengering pada lingkungan basah kontaminasi, segera setelah swab pertama diambil, aplikasikan ujung cotton bud kedua yang kering ke daerah bekas gigitan saliva yang sudah dibasahi oleh cotton bud pertama.
- Gunakan gerakan memutar dan tekanan ringan. Biarkan cotton bud kedua ini mengering di lingkungan bebas kontaminasi selama kurang lebih 30 menit.
- Setelah kering kedua cotton bud dimasukkan ke tabung penyimpanan sample ditutup dan ditandai. Sampel dikirim ke laboratorium.

Prosedur pengambilan sample saliva dari air liur yang telah mengering sebagai berikut :

- Ambil sepotong bahan dari benda yang terkena noda air liur, lalu simpan di dalam tabung tes
- Masukkan 3-4 ml air salin, lalu rendam selama kurang lebih 12 jam. Lalu beri label sebagai 'Extract'.
- Dari ekstrak, 0,5 ml diambil lalu disimpan dalam tabung reaksi yang lain dan sisanya 3,5 ml disimpan dalam inkubator di 37°C selama setengah jam.
- Setelah keluar dari inkubator 0,5 ml ekstrak
- Tambahkan 0,75 ml asam sulfat (H_2SO_4) dan 0,25 ml natrium tungstat
- Larutan ini disentrifus selama 10 menit
- 2 ml tembaga sulfat ($CuSO_4$) basa ditambahkan
- Larutan ini disimpan selama 10 menit dalam air mandi mendidih.
- Larutan siap untuk di periksa

Tahap-tahap pengambilan saliva dengan metode buccal swab :

- Minta donor untuk berkumur dengan air
- Aplikasikan ujung cotton bud di daerah mukosa 10 kali, dengan sedikit memutar ujung cotton bud setiap kali melakukan swab

- Ulangi langkahnya dari awal pada mukosa bukal di kontralateral
- Biarkan kedua swab mengering di lingkungan bebas kontaminasi selama 30 menit.
- Masukkan kedua swab di pembungkus, kemudian masukkan ke container yang sejuk, kering, bebas sinar UV.
- Sampel siap dikirim ke laboratorium

Saliva diagnostik tes telah digunakan di klinik yang berguna untuk pemeriksaan rutin. Jika diujikan pada anak-anak, test ini berfungsi untuk memprediksi perkembangan karies pada tahap selanjutnya. Nanotechnology atau microtechnology telah dikembangkan untuk mendeteksi protein saliva dan biomarker genomic untuk aplikasi tujuan utama perawatan pada penyakit rongga mulut. Instrumen diagnostik saliva yaitu *Oral Fluid nanosensor test (OFNASE1)* dapat mendeteksi dengan cepat terhadap protein saliva dan asam nukleat (Wong, 2008).

Pengambilan saliva berguna dalam dalam pencegahan dan pengobatan penyakit. Deteksi saliva berkembang dan diterapkan untuk mengidentifikasi individu memiliki karies, kanker rongga mulut, penyakit infeksi dan penyakit sistemik lainnya. Dokter gigi dapat menegakkan diagnosis dari saliva dan monitoring penyakit yang memberikan banyak informasi dalam mendeteksi proteksi penyakit oral, sistemik lebih dini. *Point-of-care (POC)* adalah tahap pertama dalam proses inisiasi dalam mengevaluasi kesehatan lokal dan sistemik pasien. Tujuan utama diagnostik POC adalah untuk mempercepat proses penegakan diagnosis, mengurangi *overall cost* biaya pelayanan kesehatan yang tinggi. Dalam mengurangi mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan penyakit di luar rongga mulut, hasil diagnostik saliva dapat dilakukan (Wong, 2008)..

KEPUSTAKAAN

- Aguirre A, Mendoza H, Levine MJ, Hutton MN, Douglas WH. 1989. In vitro characterization of human salivary lubrication. *Arch Oral Biol* 34; 675-7
- Almida, Patricia Del Vigna, Ana Maria Trindade Gregio, Maria Angela Naval Machado, Antonio Adilson Soares de Lima, Luciana Reis Azevedo. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. *The Journal of Contemporary Dental Practice Vol. 9 Number 3 March 2008 at www.thejcdp.com*
- Aly, Fatima. 2010. Salivary Glands Normal Anatomy. *diagnoses* pada November 2013. pathologyoutlines.com
- Axtellius B, Edwardsson S, Theodorsson E, Svensater G, Attstrom R. 1998. Presence of cortisol in gingival crevicular fluid. A pilot study. *J Clin Periodontol* 25; 929-32.
- Bardow A, Moe D, Nyvad B, Nauntofte B. 2000. The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO₂. *Arch Oral Biol* 45; 1-12.
- Baum BJ, Berkman JP, Marmar Y, Goldsmith CM, Baccaglini L, Wang S, Wellner RB, Hoque AT, Atkinson JC, Yamagishi H, Kagami H, Parlow AF, Chao J. 1999. Polarized secretion of transgene products from salivary glands *in vivo*. *Human Gene Therapy* 10; 2789-97.
- Becker KL, Bilezikian JP, Bremmer WJ, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Rebar RW, Robertson GL, Wartofsky L. 1990. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Lippincott, Philadelphia, USA.
- Biesbroek AR, Dirksen T, Schuster G. 1992. Effects of tung oil on salivary viscosity and extent and incidence of dental caries in rats. *Caries Res* 26; 117-2
- Birkhed D, Heintze U. 1989. Salivary secretion rate, buffer capacity, and pH. In: Human saliva: clinical chemistry and microbiology. Volume I. Editor Tenovuo JO. Pp. 25-74. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
- Burket, Lester William. 2008. Burket's Oral Medicine. PMPH USA

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

- Burt, Brian A. 2006 The Use of Sorbitol and Xylitol Sweetened Chewing Gum in Caries Control. *JADA Vol 137 February American Dental Association*
- Catalán, Marcelo A., Tetsuji Nakamoto, and James E Melvin. 2009. The salivary gland fluid secretion mechanism. *The Journal of Medical Investigation Vol. 56 Supplement*
- Cawson RA, Odell EW. 1998. Essentials of oral pathology and oral medicine 6th ed pp239-240 Edinburgh: Churchill Livingstone
- Chiappin, Silvia , Giorgia Antonelli, Rosalba Gatti, Elio F. De Palo.2007. Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clinica Chimica Acta 383 (2007) 30-40*
- Dawes C. 1987. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res 66; 648-53*
- Dawes C, Tsang RWL, Suctize T. 2001. The effect of gum chewing, four oral hygiene procedures and two saliva collection techniques on the output of bacteria into human whole saliva. *Arch Oral Biol 46:625-32*.
- Edgar, Michael, Colin Dawes and Denis O'Mullane.2004. Saliva and Oral health. Stephen Hancock Limited
- Ekstrom Jorgen, Nina Khosravani, Massimo Castagnola, and Irene Messana. 2012. *Saliva and the Control of Its Secretion*. Dysphagia, Medical Radiology. Diagnostic Imaging Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- Elson MK, Morley JE, Shafer RB. 1983. Salivary thyroxine as an estimate of free thyroxine: concise communication. *J Nucl Med 24; 700-2.*
- Ericson D, Brathall D. 1989. Simplified method to estimate salivary buffer capacity. *Scand J Dent Res 97:405-7*
- Ericsson V, Stjernström L. 1951. Saliva viscosity measurements. *Oral Surg Med Pat 4; 1465-74*
- Flink, Hakan. 2007. Studies on the Prevalence of Reduce Salivary Flow Rate in Relation to General Health and Dental Caries, and Effect of Iron Supplementation . Karolinska Institutet Stockholm
- Garrant, PR. 2003. *Oral Cells and Tissue*. Quintessence Books.
- Granger DA, Schwartz EB, Booth A, Curran M, Zakaria D. 1999. Assessing dehydroepiandrosterone in saliva: a simple radioimmunoassay for use in studies of children, adolescents and adults. *Psychoneuroendocrinology 24:567-79.*

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

- Gonzalez M, Banderas JA, Bacz A, Belmont R. 1997. Salivary lead and cadmium in young population residing in Mexico city. *Toxicol Lett 93:55-61.*
- Granger DA, Shirtcliff EA, Booth A, Kivlighan KT, Schwartz EB. 2004. The "trouble" with salivary testosterone. *Psychoneuroendocrinology 29:1229-40.*
- Groschl M, Wagner R, Rauh M, Dorr HIG. 2001. Stability of salivary steroids: the influence of storage, food and dental care. *Steroids 66; 737-41*
- Hodinka RL, Nagashunmugam T, Malamud D. 1998. Detection of human immunodeficiency virus antibodies in oral fluids. *Clin Diagn Lab Immunol 5(4):419-26.*
- Hofman LF. 2001. Human saliva as a diagnostic specimen. *J Nutr 131; 1621S-5S.*
- Holsinger, F. Christopher MD, FACS, Dana T. Bui BA . 2007. Anatomy, Function, and Evaluation of the Salivary Glands. *Salivary Gland Disorders* pp 1-16
- Ingenito A, Catelani C, Mercaldo A, d'Agata A, Cappelli G, Andreoli F. 1986. Radioimmunoassay of gastrin in human saliva. *Eur Surg Res 18; 129-32*
- Inoue H, Ono K, Masuda W, Morimoto Y, Tanaka T, Yokota M, Inenaga K. 2006. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Arch Oral Biol. Dec;51(12):1055-60*
- Ito H, Schneider HJh, Fodra C et al. 1992. Shockwave lithotripsy of salivary duct stones. *Lancet 339: 1333-1336.*
- Isacsson G, Isberg A, Haverling M et al. 1984. Salivary calculi and chronic sialadenitis of the submandibular gland: A radiographic and histological study. *Oral Surg; 58: 622-627.*
- Jensdottir T, Nauntofte B, Buchwald C, Bardow A. 2005. Effects of sucking acidic candy on whole-mouth saliva composition. *Caries Res;39: 468-74.*
- Lac G. 2001. Saliva assays in clinical and research biology. *Pathol Biol 49; 660-7*
- Lagerlof B, Oliveby A. 1994. Caries-protective factors in saliva. *Adv Dent Res 8; 229-38*
- Lee SK, Lee SW, Chung SC, Kim YK, Kho HS. 2002. Analysis of Residual Saliva and Minor salivary Gland secretion in patients with dry mouth. *Arch Oral Biol 47 (9); 637-41*

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

- Leung AK, Choi MC, Wagner GA. 1999. Multiple sialoliths and a sialolith of unusual size in the submandibular duct. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path, Oral Radiol, Endo* 87: 331-333.
- Marechal E, Kurt AM, Dulguerov P, Lehmann W. 2001. Retrograde Theory in sialolithiasis formation. *Archives of Otolaryngology- Head and Neck Surgery* 127: 66-8.
- Marini A, Cabassi E. 2002. La saliva: approccio complementare nella diagnostica clinica e nella ricerca biologica. *Ann Fac Med Vet Parma* 22:295-311.
- Marton K, Boros I, Fejjerdy P, Madlena M. 2004. Evaluation of unstimulated flow rates of whole saliva and palatalsaliva in healthy patients with Sjogren syndrome. *J Prosthet Dent* 91 (6): 577 - 81.
- McGurk M, Esudier M. 1995. Removing salivary stones. *Br J Hosp Med*; 54: 184-185.
- Meurman JH, Rantonen P, Pajukoski H, Sulkava R. 2002. Salivary albumin and other constituents and their relation to oral and general health in the elderly. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 94(4):432-8.
- Mylonas PG, Makri M, Georgopoulos NA, et al. 2006. Adequacy of salivary 17-hydroxyprogesterone determination using various collection methods. *Steroids*; 71:273-6.
- Nahlieli O, Baruchin AM. 1997. Sialendoscopy: three years experience as a diagnostic and treatment modality. *J Oral Maxillofac Surg* 55: 912-918.
- Navazesh M. 1993. Method for Collecting Saliva. *Ann N Y Acad Sci*; 694: 72.
- Navazesh, Mahvash and Kumar, Satish K.S. 2008. Measuring salivary flow: Challenges and opportunities. *JADA*;139(suppl 2):35S-40S.
- Nurkka A, Ohiero J, Kaythy H, Sscott AG. 2003. Effects of sample collection and storage methods on antipneumococcal immunoglobulin A in saliva. *Clin Diagn Lab Immunol* 10(3):357-61.
- Ono K, Morimoto Y, Inoue H, Masuda W, Tanaka T, Inenaga K .2006. Relationship of the unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland size estimated by magnetic resonance image in healthy young humans. *Arch Oral Biol* 51:345-349.
- Pedersen W, Schubert M, Izutsu K, Mersai T, Truelove A. Age-dependent decreases in human submandibular gland flow rates as measured under resting and post-stimulation condition

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

- Pollack Jr CV, Severance Jr IIW. 1990. Sialolithiasis: case studies and review. *J Emergency Medicine*; 8: 561-565.
- Putz Z, Vanuga A, Voleminsky J. 1985. Radioimmunoassay of thyroxin in saliva. *Exp Clin Endocrinol*;85(2):199-203.
- Raff H, Ilomar PJ, Burns EA. 2002. Comparison of two methods for measuring salivary cortisol. *Clin Chem* 48; 207-8.
- Read GE. Hormones in saliva. 1989. In: Human saliva: clinical chemistry and microbiology. Vol II. Editor Tenovuo JO. Pp. 165-69. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA.
- Rantunen PJE, Meurman JH. 2000. Correlations between total protein, lysozyme, immunoglobulins, amylase, and albumin in stimulated whole saliva during daytime. *Acta Odont Scand* 58; 160-5.
- Saluja H, Kasat VI, Mahindra U. 2012. Giant Sialolith in the Wharton's duct causing sialo-oral fistula: A case report and review of literature. *J Orofac Sci* 4:137-42.
- Sawatr, Faleh A., Soukaina Ryalat, Mohammad Shayyah, and Takashi Saku. 2009. The Unstimulated Salivary Flow Rate in a Jordanian Healthy Adult Population. *J Clin Med Res October*; 1(4): 219-225.
- Sehn, David R, Richard A. Weems. 2013. Manual of Forensic Odontology, Fifth Edition. CRC Press.
- Schmidt- Nielsen B. 1946. The Solubility of tooth substance in relation to the composition of saliva (thesis) . *Acta Odontol Scand* 7 (Suppl 2) : 1-68.
- Schneyer L. 1955. Method for the Collection of Separate Submaxillary and SL Salivas in man. *J Dent Res*; 34L:257-61.
- Scully, C and D. H. Felix. 2005. Dry mouth and disorders of salivation. *British Dental Journal Volume 1999 No 7*
- Schwartz EB, Granger DA, Susman EJ, Laird B. 1998. Assessing salivary cortisol in studies of child development. *Child Dev* 69(6):1503-13.
- Schwarz WH. 1987. The rheology of saliva. *J Dent Res* 66; 660-4.
- Shirtcliff EA, Granger DA, Schwartz E, Curran MJ. 2001. Use of salivary biomarkers in behavioral research: cotton-based sample collection methods can interfere with salivary immunoassay results. *Psychoneuroendocrinology* 26:165-73.
- Siddiqui, SJ .2002. Sialolithiasis: an unusually large submandibular salivary stone. *British Dental Journal* 193, 89 - 91.

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA

- Tenovuo J, Lagerlöf F. 1994. Saliva. In: Textbook of clinical cariology. Second edition. Editors Thylstrup A and Fejerskov O. Pp. 17-43, chapter 2. Munksgaard, Copenhagen, Denmark.
- Van der Reijden WA, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. 1993. Shear rate dependent viscoelastic behavior of human glandular salivas. *Biorheology* 30; 141-52.
- Veerman EC, van den Keybus PA, Vissink A, Nieuwman Amerongen AV. 1996. Human Glandular Salivas : Their Separate Collection and Analysis. *eur J Oral Sci* 104 : 346 -52
- Walsh LJ. 2006. Dental plaque fermentation and its role in caries risk assessment. *International Dentistry (Australasian Edition)* 1(3):4-13
- Waterman HA, Blom C, Holterman HJ, 's-Gravenmade EJ, Mellema J. 1988. Rheological properties of human saliva. *Arch Oral Biol* 33; 589-96
- Waterman HA, Blom C, Holterman HJ, 's-Gravenmade EJ, Mellema J. 1988. Rheological properties of human saliva. *Arch Oral Biol* 33; 589-96
- Whombrolua GL, Granger DA, Singer S, Kivilighan KT, Marquin JA. 2006. Bacteria in the oral mucosa and its effect on measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone and testosterone in saliva. *Horm Behav*;49 (4):478-83
- Williams MF. 1999. *Sialolithiasis*. *Otolaryngologic Clinics of North America*; 32: 819- 834.
- Wolff A, Begleiter A, Moskona D. 1955. A Novel System of Human Submandibular / SL saliva collection. *J Dent Res* 34 : 257-61
- Wong David T. 2008. *Salivary diagnostic*. Wiley-Blackwell
- Wright HR, Lack LC. 2001. Effect of light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm. *Chronobiol Int* 18; 801-8
- Zenk J, Benzel W, Iro H. 1994. New modalities in the management of human sialolithiasis. *Minimally invasive therapy*; 3: 275-284.
- Zenk J, Werner G, Hosemann MD, Iro H. 1998. Diameters of the main excretory ducts of the adult human submandibular and parotid gland - a histological study. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod* 85: 576-580.

FISIOLOGI DAN PATOLOGI SALIVA



Nama : Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed
Tanggal Lahir : 20 Juli 1972
email : nilakasuma9@gmail.com

Dr. drg. Nila Kasuma, M.Biomed adalah seorang dokter gigi lulusan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Sumatera Utara (FKG-USU) menamatkan pendidikan pada tahun 1996, menyelesaikan studi S2 Biomedik Universitas Andalas pada tahun 2010. Meraih gelar Doktor pada 16 Januari 2014 dengan predikat Cumlaude di S3 Biomedik Universitas Andalas. Pada saat ini menjabat sebagai Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Andalas.

Pernah menulis buku tentang :

- Etika Profesi Keselutan (Book Chapter)
ISBN : 978-602-280-220-4

Buku ini ditulis dengan kerjasama tim penulis yaitu Difa Putri Utami dan Firdzah Nurul Fajrin.

Index

Symbols α -amylase 8**A**

Absorbent method 24

absorbent paper 28

acetylcholine 17

acinus 12

amylase 7, 8, 17, 51

Antiprotease 12

antisialogogues 38

Artificial Saliva 35

autoimmune 31, 36, 37

B

batu kelenjar 39, 40, 41, 42

bite mark 44

branching 4, 5, 6

C

calprotectin 19

Candidosis 34

Cannulation 25, 26

Catecholamine 9

central core 39

Cetakan palatal 28

chromogranin A 10, 11

cystatins, MGT 7

D

dari sel acinar 6

Dental caries 34

dihydroxyphenylglycol 9

double swabbing 43

Draining method 23

ductal 5, 12

E

Endoscopic Intracorporeal Shockwave Lithotripsy (EISWL) 42

epidermal growth factor (EGF) 8

extracorporeal lithotripsy 42

Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) 42

F

fibroblast growth factor 5, 8, 11

fibrosis 33, 42

Filtration paper 28

G

gingival crevicular fluid 9, 43, 47

Growth hormone 9

Gustatory receptor 16

gustatory saliva reflex 16

H

Halitosis 34

hepatocyte growthfactor 12

hiposalivasi 19, 22, 31, 33, 34

histatin 7, 8, 10, 11

Histidin-rich protein 8

Hormon 8, 9, 10, 44

I

immunoassay 24, 25, 51

immunoglobulin A sekretori (IgA). 7

Inervasi 6

initiation 4

insulin like growth factor (IGF-1) 9

intercalated duct 12

ion bicarbonat 7, 11

ion channels 15

K

Kalsium phosphatase 11

Kapasitas buffer 17

Kelenjar saliva minor 3, 40
kortisol 8, 9

L

lactoferrin 7
Laju aliran saliva 2, 19, 22, 23, 28

Lashley cup/carlson-crittenden cup 26

layered periphery 39

Lithotripsy 41, 42

lumenization 4

lysozyme 7, 51

M

Masticatory saliva reflex 16

mechanoreceptor 16

mesodermal growth factor, 12

MG2 7

microviscometer 18

Mucin 7, 10, 18

Mucous cell 14

N

Nerve growth factor 8

Nociceptor 16

non-newtonian fluid 18

noradrenaline 17

O

olfactory receptor 16

Oral Fluid nanosensor test (OFNASET) 46

Oscillating rheometer 18

Ostwald-type U-type viscometer 18

P

parafin wax 23, 25

parasympathetic 6, 16, 17

Parietectomy 42

peptida 8, 9

Periotron device 28

peroksidase 7, 10

Pipette 28

Point-of care (POC) 46

Primary cord 4

Primary SS 36

primitive oral epithelium 4

proliferation 4

proline rich protein 7, 11

Protease 12

R

Remineralization agents 11

Rontgen foto oklusal 40

S

Saliva 1, III, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 33, 34, 35, 43,
46, 47, 48, 49, 50, 52

saliva reflex 16

Salivary trace evidence 44

Salivon 12

secondary epithelial cord 4

Secondary SS 36

secretory endpieces 12

Secretory IgA 8

Segregator (individual prothesis) 27

seromucous cells 15

Serous cell 3

sialadenitis 31, 40, 49

sialoendoscopy 41

sialography 40

Sialolithiasis iv, 38, 39, 40, 41, 51

Sialolithiasis asymptomatic 39

sialometry 22, 34, 38

Sialorrhoea 38

Sjogren syndrome 22, 33, 34, 36, 50

specialization 4

Spitting method 24, 26

statherin 7, 11

steroid 8, 9, 25, 44

Stimulated saliva 1, 25

Section method 24, 27

sympatetic 6

sympathomimetic 32

Index

