

PELUANG BIOMARKER SALIVA SEBAGAI SKRINING PREDIABETES UNTUK PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2: LITERATUR REVIEW

Mira Sri Gumilar^{1*}, Andre Wilia Putra²

(¹Departemen Kesehatan Gigi, Politeknik Kesehatan Jambi)

(²Bagian Pelayanan Medis, RS Raden Mattaher Provinsi Jambi)

Abstract

Prediabetes is characterized by elevated blood glucose levels that have not yet reached the threshold for diabetes but are above normal limits. The prediabetes period is a critical window for intervention. Blood sample screening methods are effective but invasive, limiting their widespread use. A non-invasive alternative for glucose testing, such as saliva-based tests, is needed. Saliva-based tests offer ease of use, accessibility, and convenience, making them suitable for broader community screening. This study aims to explore a literature review on prediabetes screening using saliva tests. Research articles were searched using the Google Scholar search engine with keywords "saliva biomarkers", "saliva for diagnostic test", and "non-invasive test for diabetes". The identification was conducted on research articles published between 2014 and 2024. This study employs a qualitative approach in reviewing journal articles on the use of saliva as a test sample for prediabetes screening. The study assesses the potential, challenges, and identification of suitable biomarkers for saliva-based prediabetes screening. The review of the journals shows that saliva has potential as a non-invasively obtained sample for prediabetes screening. The use of saliva samples offers several advantages over blood samples. The research conclusion is that saliva has become an innovative biomarker as a non-invasive tool for screening prediabetes such as levels of glucose, amylase, cortisol, inflammatory markers such as CRP and cytokines, and adipocytokines.

Keywords: Saliva Biomarkers; Prediabetes Screening; Non-Invasive Test

Abstrak

Prediabetes ditandai dengan peningkatan glukosa, darah yang belum mencapai ambang diabetes, namun sudah diatas batas normal. Periode prediabetes merupakan jendela kritis untuk melakukan intervensi. Metode skrining dengan menggunakan sampel darah efektif namun bersifat invasif, sehingga penggunaannya secara massal masih terbatas. Dibutuhkan alternatif pemeriksaan glukosa yang non-invasif, seperti tes berbasis saliva. Tes berbasis saliva menawarkan kemudahan dalam penggunaan, aksesibilitas, dan kenyamanan, sehingga tes ini cocok untuk digunakan sebagai alat skrining pada masyarakat yang lebih luas. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi tinjauan literatur tentang skrining prediabetes menggunakan tes saliva. Pencarian artikel jurnal penelitian menggunakan mesin pencarian Google Scholar dengan kata kunci "saliva biomarkers", "saliva for diagnostic test", dan "non-invasive test for diabetes". Identifikasi dilakukan pada artikel jurnal yang dipublikasi antara tahun 2014 sampai 2024. Penelitian ini merupakan penelitian dengan pendekatan kualitatif pada kajian terhadap artikel jurnal mengenai penggunaan saliva sebagai sampel uji untuk skrining prediabetes. Studi ini menilai potensi, tantangan-tantangan, dan identifikasi biomarker yang sesuai pada skrining prediabetes berbasis saliva. Dari hasil telaah jurnal menunjukkan bahwa saliva memiliki potensi sebagai sampel yang didapat secara non-invasif untuk skrining prediabetes. Simpulan penelitian bahwa saliva telah menjadi inovasi biomarker sebagai alat non-invasif untuk skrining prediabetes seperti kadar glukosa, amilase, kortisol, penanda inflamasi seperti CRP dan sitokin, serta adipositokin.

Kata kunci: Biomarker Saliva; skrining prediabetes; Uji Non-Invasif

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah penyakit kronis yang telah muncul sebagai masalah kesehatan yang signifikan secara global. Penyakit ini ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Diabetes mellitus mempengaruhi jutaan individu di seluruh dunia dan menimbulkan tantangan besar bagi sistem kesehatan dan ekonomi. Sebanyak 537 juta orang dewasa berusia 20 hingga 79 tahun hidup dengan diabetes mellitus. Angka tersebut berarti terdapat 1 dari 10 orang menderita penyakit diabetes mellitus. Jumlah ini diproyeksikan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. Lebih dari 3 dari 4 orang dewasa dengan diabetes tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Pada tahun 2021, diabetes menyebabkan 6,7 juta kematian, yang setara dengan 1 kematian setiap 5 detik. Pengeluaran kesehatan terkait diabetes mellitus mencapai setidaknya USD 966 miliar atau sekitar 157 triliun rupiah, meningkat 316% selama 15 tahun terakhir. Sebanyak 541 juta orang dewasa memiliki toleransi glukosa terganggu, menempatkan mereka pada risiko tinggi untuk mengalami diabetes mellitus tipe 2 ¹.

Prediabetes adalah kondisi yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang lebih tinggi dari normal tetapi belum cukup tinggi untuk diklasifikasikan sebagai diabetes mellitus. Ini adalah fase kritis di mana intervensi dapat dilakukan untuk mencegah kondisi tersebut berkembang menjadi diabetes mellitus tipe 2. Hubungan antara prediabetes dan diabetes mellitus sangat signifikan, karena prediabetes merupakan faktor risiko utama terjadinya diabetes mellitus tipe 2 ².

Skrining untuk prediabetes sangat dianjurkan bagi orang dewasa dengan faktor risiko seperti obesitas, riwayat keluarga diabetes mellitus, hipertensi, dan dislipidemia. Skrining prediabetes secara dini dapat mendorong upaya pencegahan diabetes mellitus. Selain itu, skrining prediabetes akan meningkatkan kesadaran publik tentang pentingnya intervensi dini dan pencegahan pada penyakit diabetes mellitus. Tes yang direkomendasikan untuk skrining prediabetes adalah pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (GDP), pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), dan pemeriksaan HbA1c ³.

Skrining melalui pemeriksaan darah untuk prediabetes sering dianggap invasif, sehingga menjadi kendala ketika pemeriksaan harus dilakukan pada masyarakat luas. Tes melalui pemeriksaan sampel darah memerlukan persiapan khusus baik dari segi alat dan bahan maupun dari segi Sumber Daya Manusia dimana pemeriksaan ini harus dilakukan oleh tenaga kesehatan. Selain itu, pemeriksaan ini memakan waktu dan biaya yang mahal. Hal ini menyebabkan pemeriksaan menggunakan sampel darah untuk skrining prediabetes tidak praktis untuk dilakukan secara massal. Oleh karena itu, diperlukan metode skrining yang lebih sederhana dan tidak memerlukan pengambilan sampel darah sehingga dapat digunakan baik oleh masyarakat umum maupun profesional kesehatan ⁴.

Sebuah penelitian yang bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan antara pH saliva dan kondisi biokimia serum menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kondisi biokimia serum dengan pH Saliva. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa saliva memiliki potensi sebagai alat diagnostik non-invasif yang dapat memberikan gambaran kondisi biokimiawi di dalam serum. Penggunaan saliva sebagai metode diagnostik ini sangat bermanfaat di daerah dengan akses terbatas menuju layanan kesehatan dan laboratorium diagnostik⁵.

Pengujian biomarker saliva memiliki potensi besar untuk deteksi dini prediabetes yang dilakukan secara non-invasif. Keunggulan uji biomarker saliva untuk skrining prediabetes adalah tindakan pengambilan sampel yang non-invasif, sehingga menghilangkan kebutuhan akan pengambilan darah untuk sampel uji. Kondisi ini memberikan kenyamanan dan kemudahan bagi pasien yang akan menjalani tes. Selain itu, proses pengujian dengan sampel saliva melalui proses yang sederhana, mudah, dan cepat, sehingga memungkinkan pelaksanaannya di berbagai tempat seperti di klinik atau di rumah^{6,7}.

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi biomarker saliva untuk skrining prediabetes melalui tinjauan pustaka. Studi yang dilakukan akan memberikan pemahaman komprehensif mengenai kemajuan terkini, potensi, manfaat, dan tantangan dalam pengembangan alat skrining prediabetes berbasis saliva, sehingga dapat memperkaya informasi berbasis bukti yang dapat menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi *literatur review* yang mengeksplorasi potensi saliva sebagai sampel uji untuk skrining prediabetes. Penggunaan saliva untuk skrining prediabetes masih merupakan inovasi baru di bidang kesehatan. Di Indonesia, produk pengujian berbasis saliva untuk skrining prediabetes belum dikembangkan, sehingga artikel yang membahas inovasi ini masih terbatas.

Berikut ini adalah tahapan-tahapan dalam menggambarkan prisma pada review literatur yang dilakukan oleh peneliti, yaitu identifikasi, penyaringan, penilaian kelayakan, dan inklusi. Penelitian ini menggunakan artikel yang dipublikasi antara tahun 2014 sampai 2024 di mesin pencarian Google Scholar. Kata kunci yang digunakan meliputi "*saliva biomarkers*", "*saliva for diagnostic test*", "*saliva biochemistry*", "*saliva in prediabetic patients*", "*prediabetic patient screening*", "*non-invasive test for diabetes*", dan "*potential saliva for diabetic biomarkers*". Kata kunci ditetapkan untuk mendapatkan tema jurnal yang sesuai dengan tujuan penelitian.

Pencarian jurnal penelitian dilakukan dengan menggunakan mesin pencarian Google Scholar yang memiliki banyak basis data referensi jurnal akses terbuka. Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif dengan mengeksplorasi jurnal penelitian yang relevan dan menyajikan temuan secara deskriptif. Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan

kualitatif, yang berarti fokus utamanya adalah pada pemahaman mendalam terhadap fenomena atau topik yang diteliti, bukan pada pengukuran numerik atau statistik. Peneliti melakukan eksplorasi jurnal penelitian yang relevan, yang berarti mereka menelaah dan menganalisis berbagai jurnal atau publikasi ilmiah yang terkait dengan topik yang sedang diteliti. Menyajikan temuan secara deskriptif berarti hasil atau temuan penelitian disajikan dalam bentuk penjelasan atau narasi yang menggambarkan apa yang ditemukan, tanpa menggunakan data kuantitatif atau statistik. Deskripsi ini bertujuan memberikan gambaran yang mendetail tentang hasil penelitian yang diperoleh.

HASIL PENELITIAN

Ada 769 artikel yang terjaring pada proses pencarian artikel menggunakan kata kunci di atas, kemudian proses selanjutnya dilanjutkan dengan melakukan penyaringan (Screening) dengan menghapus duplikasi, pemeriksaan judul dan abstrak kemudian melakukan eksklusi artikel yang tidak sesuai dengan tujuan penelitian sehingga diperoleh jumlah artikel pada tahap ini sebanyak 12 artikel dianggap layak (Eligibility).

Tabel 1. Artikel Eligibility

Nama penulis, tahun	Judul artikel	Tempat publikasi
Priya Desai Lorin Donovan Elizabeth Janowitz Joon Young Kim, 2020	The Clinical Utility of Salivary Biomarkers in the Identification of Type 2 Diabetes Risk and Metabolic Syndrome	Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy
Ekhosuehi Theophilus Agho, Foluso John Owotade, Babatope Ayodeji Kolawole, Elijah Olufemi Oyetola and Tewogbade Adeoye Adedeji, 2021	Salivary inflammatory biomarkers and glycated haemoglobin among patients with type 2 diabetic mellitus	BMC Oral Health
Afreen Arshad Choudhry, Pradeep Kumar, Mahendra Prasad, Tapan Mohapatra, Preeti Sharma, 2022	Validation of salivary glucose as a screening tool of diabetes mellitus	Romanian Journal of Internal Medicine
Buddolla Viswanath, Cheol Soo Choi, Kiyong Lee, Sanghyo Kim, 2017	Recent trends in the development of diagnostic tools for diabetes mellitus using patient saliva	TrAC Trends in Analytical Chemistry
Achyut Agrawal and Nilay Saraf, 2022	Method to Diagnose Diabetes through Saliva	International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology (IJARSCT)
Atessa Pakfetrat, Zahra Delavarian, Masoud Mohebbi, Seyed Isaac Hashemy, Zohreh Dalirsani, Ala Ghazi,	Correlation of glycemic control with salivary oxidative markers in subjects with prediabetes and	Journal of Diabetes & Metabolic Disorders

Habibollah Esmaily, Solmaz Hasani, Samaneh Salari, 2023	diabetes: A cross-sectional study	
Paturi V. Rao, MD, PhD, Amber Laurie, MS, Eric S. Bean, PhD, Charles T. Roberts, Jr, PhD, and Srinivasa R. Nagalla, MD, 2014	Salivary Protein Glycosylation as a Noninvasive Biomarker for Assessment of Glycemia	Journal of Diabetes Science and Technology
Dr. Ankur Bhargava, Dr. Sudhanshu Saxena, Dr. Sonal Saigal and Dr. Sonia Tiwar, 2019	A non-invasive approach for detection of salivary glucose level and its correlation with blood glucose level in patients with diabetes mellitus	International Journal of Applied Dental Sciences
Luis Marín Martínez & Diana Molino Pagán & Pía López Jornet, 2018	Trace Elements in Saliva as Markers of Type 2 Diabetes Mellitus	Biological Trace Element Research
Anthony Ko, Caizhi Liao, 2023	Salivary glucose measurement: A holy ground for next generation of non-invasive diabetic monitoring	Hybrid Advances
Eftychia Pappa, Heleni Vastardis, George Mermelekas, Andriani Gerasimidi-Vazeou, Jerome Zoidakis and Konstantinos Vougas, 2018	Saliva Proteomics Analysis Offers Insights on Type 1 Diabetes Pathology in a Pediatric Population	Frontiers in Pysicology
Sompop Bencharit, Sarah Schwartz Baxter, Jim Carlson, Warren C. Byrd, Mary Virginia Mayo, Michael B. Border, Heidi Kohltfarber, Eugene Urrutia, Escher L. Howard-Williams, Steven Offenbacher, Michael C. Wu, and John B. Buse, 2019	Salivary proteins associated with hyperglycemia in diabetes: a proteomic analysis	Molecular BioSystems

PEMBAHASAN

Dari 12 artikel yang kemudian menjadi bahan rujukan data ekstraksi maka saliva telah menjadi inovasi biomarker sebagai alat non-invasif untuk skrining prediabetes seperti kadar glukosa, amilase, kortisol, penanda inflamasi seperti CRP dan sitokin, serta adipositokin. Pada akhirnya hasil studi telah menjawab tujuan penelitian tentang potensi biomarker pada saliva yang dapat dimanfaatkan pada masa mendatang.

Prediabetes adalah kondisi di mana kadar gula darah seseorang lebih tinggi dari normal tetapi belum cukup tinggi untuk didiagnosis sebagai diabetes mellitus tipe 2. Kondisi ini sering dianggap sebagai tahap awal atau tanda peringatan untuk diabetes mellitus tipe 2. Menurut *American Diabetes Association* (ADA), seseorang dianggap memiliki prediabetes jika kadar glukosa darah puasanya berada antara 100-125 mg/dL, kadar glukosa darah

pada tes toleransi glukosa oral berada antara 140-199 mg/dL, atau kadar HbA1c berada antara 5,7% dan 6,4%^{8, 9,10,11,12,13}.

Sebuah studi *systematic review* dan meta-analisis pada penelitian-penelitian *Randomized Control Trial* (RCT) telah membandingkan efektivitas berbagai intervensi dalam mengembalikan pasien prediabetes ke dalam kondisi normal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa baik pendekatan non-farmakologis maupun farmakologis dapat memulihkan penderita prediabetes ke dalam kondisi normal. Tingkat pencapaian normoglikemia lebih tinggi dengan intervensi farmakologis dibandingkan dengan intervensi non farmakologis, berkisar antara 23% hingga 47%, dibandingkan dengan pendekatan non-farmakologis yang berkisar antara 18% hingga 44%. Namun, meskipun jumlah pada pendekatan non-farmakologis lebih rendah, kekuatan bukti berbasis penelitian menunjukkan hubungan yang lebih kuat untuk pendekatan ini dibandingkan dengan yang farmakologis. Oleh karena itu, para ahli saat ini merekomendasikan modifikasi gaya hidup sebagai pendekatan lini pertama dalam pengobatan prediabetes^{13,14,15}.

Skrining prediabetes memiliki kendala untuk dilakukan secara luas di masyarakat dimana pemeriksaan yang ada saat ini masih belum efektif dan efisien untuk diterapkan pada pemeriksaan massal di masyarakat. Untuk mengatasi kendala tersebut, diperlukan pendekatan pada aspek keterjangkauan pemeriksaan untuk skrining prediabetes. Keterjangkauan pemeriksaan berarti pemeriksaan tersebut selain dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan, juga dapat dilakukan secara mandiri oleh pasien. Saliva dapat menjadi pilihan sebagai sampel pemeriksaan non invasif yang mudah diterapkan. Kemudahan pada skrining prediabetes akan secara otomatis meningkatkan deteksi dini dan manajemen prediabetes, sehingga akan mengurangi beban diabetes mellitus dan komplikasinya¹⁴.

Kandungan utama saliva adalah air sebesar 99% dan kurang dari 1% yang terdiri dari protein, elektrolit, serta molekul kecil lainnya. Air liur diproduksi oleh tiga pasang kelenjar saliva utama yaitu kelenjar parotis, kelenjar submandibula, dan kelenjar sublingual serta banyak kelenjar ludah minor di dalam rongga mulut. Saliva memiliki peran sebagai pelumas pada proses mengunyah dan menelan, berperan dalam proses pencernaan, serta melindungi jaringan pada rongga mulut. Saliva mengandung molekul-molekul seperti DNA, RNA, protein, metabolit, dan mikrobiota. Beberapa molekul pada darah dapat ditemukan juga di dalam saliva sehingga kondisi saliva dapat memberikan gambaran mengenai kondisi kesehatan lokal dan sistemik pada tubuh seseorang¹⁶.

Penggunaan biomarker saliva telah muncul menjadi sebuah inovasi dalam diagnostik medis karena sifatnya yang tidak invasif dan kekayaan informasi biologis yang terkandung di dalam saliva. Beberapa kondisi penyakit kronis, seperti diabetes mellitus tipe 2, obesitas, penyakit jantung, dan kanker, sering kali didahului oleh peradangan ringan yang kronis. Proses peradangan ini dapat ditunjukkan melalui biomarker seperti protein fase akut, sitokin,

kemokin, enzim pro-inflamasi, lipid, dan mediator stres oksidatif. Zat-zat tersebut dapat masuk ke dalam air liur melalui aliran darah dan sering kali terdapat hubungan yang signifikan antara konsentrasi dalam air liur dan konsentrasi di dalam serum. Penggunaan biomarker saliva yang sederhana, tidak invasif, dan hemat biaya menjadikannya sebagai media yang menarik untuk mendeteksi biomarker inflamasi¹⁷.

Dengan menggunakan biomarker saliva, pasien akan merasa lebih nyaman dibandingkan dengan menggunakan metode pengambilan darah. Kemudahan dalam mengambil sampel menjadikan pasien memiliki kemudahan dalam mengambil sampel secara mandiri yang akan menurunkan kebutuhan pasien akan fasilitas kesehatan dalam melakukan pemeriksaan. Kondisi ini dapat mendukung pemeriksaan kesehatan di wilayah terpencil yang jauh dari fasilitas kesehatan.

Saliva kaya akan kandungan biologis dan dapat digunakan sebagai informasi kesehatan. Kandungan molekul biologi yang terdapat di dalam saliva terdiri dari protein, asam nukleat, DNA, RNA, hormon, enzim, dan metabolit. Kandungan-kandungan tersebut akan memberikan informasi komprehensif mengenai kesehatan individu. Banyak biomarker yang ditemukan di dalam saliva ditemukan juga di dalam darah, sehingga biomarker saliva dapat mendeteksi penyakit sistemik^{18,19}.

Biomarker saliva dapat diaplikasikan untuk penyakit infeksi maupun penyakit non infeksi. Biomarker saliva seperti interleukin, *growth factors*, enzim, dan beberapa molekul, telah menunjukkan efikasi dalam menegakkan diagnosis dan pelacakan penyakit. Biomarker saliva dapat digunakan untuk penilaian dini risiko keganasan dan memberikan informasi untuk memantau perkembangan penyakit serta respons terhadap pengobatan.²⁰ Biomarker saliva juga dapat digunakan pada pemeriksaan kanker¹⁶. Penggunaan biomarker saliva juga dapat diterapkan pada pemeriksaan hormon dan endokrin, pemeriksaan saraf, dan pemeriksaan kesehatan mental^{21–23}. Selain kondisi-kondisi kesehatan diatas, biomarker saliva juga dapat digunakan untuk mendeteksi dan memonitoring penyakit prediabetes dan diabetes. Biomarker spesifik pada saliva, seperti kadar glukosa, kadar insulin, dan kadar substansi penanda inflamasi, dapat mencerminkan kondisi metabolik dan membantu dalam penetapan diagnosis serta manajemen penyakit^{24,25,26}.

Banyak biomarker telah menunjukkan korelasi positif yang kuat dengan diabetes mellitus tipe 2 dan menjadi penanda faktor risiko. Secara tradisional, biomarker diperoleh melalui pengambilan darah. Namun, sifat invasif dari jarum dan potensi fobia terhadap darah, suntikan, dan luka pada pasien, terutama anak-anak, menimbulkan pertanyaan apakah metode yang kurang invasif dapat diterapkan dalam pengaturan klinis untuk memperoleh konsentrasi biomarker yang tepat sebagai sampel uji pemeriksaan. Saat ini telah muncul inovasi pengambilan sampel saliva sebagai metode non-invasif untuk skrining risiko diabetes mellitus tipe 2²⁷.

Substansi pada saliva yang dapat digunakan sebagai biomarker untuk prediabetes meliputi kadar glukosa saliva, kadar amilase, kadar kortisol, kadar sitokin dan adipositokin, kadar C-Reactive Protein (CRP), kadar insulin, kadar c-peptida, kadar asam urat, dan kadar penanda stres oksidatif. Sebuah studi yang menyelidiki hubungan antara kadar glukosa darah dan kadar glukosa saliva menemukan adanya korelasi yang kuat dan signifikan antara keduanya, dengan koefisien korelasi Pearson sebesar 0,715 dan nilai p kurang dari 0,001. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa glukosa saliva memiliki sensitivitas sebesar 88,5% dan spesifisitas sebesar 61,5%, serta nilai prediktif positif sebesar 45,8% dan nilai prediktif negatif sebesar 97,1%. Glukosa saliva hampir sama efektifnya dengan glukosa darah untuk mendiagnosis dan memantau diabetes mellitus Tipe 2 dan menawarkan manfaat sebagai metode non-invasif²⁸.

Penelitian lain menunjukkan bahwa pemeriksaan glukosa saliva dapat digunakan sebagai tes yang valid dan non-invasif untuk skrining serta diagnosis diabetes dan prediabetes. Penelitian menunjukkan bahwa rata-rata glukosa saliva yang diamati adalah $23,40 \pm 12,755$ mg/dl pada kelompok kontrol, $42,68 \pm 20,830$ mg/dl pada kelompok prediabetes, dan $59,32 \pm 19,147$ mg/dl pada kelompok diabetes dengan perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok tersebut (nilai $P < 0,001$).

Sebuah studi menunjukkan adanya peningkatan kadar amilase saliva yang signifikan pada pasien dengan diabetes mellitus dibandingkan dengan individu sehat dengan hasil analisis statistik $P\text{-value}=0,001$. Perbandingan kadar amilase saliva pada penderita diabetes yang tidak terkontrol sebesar 114,7 u/dl dibandingkan dengan penderita diabetes yang terkontrol sebesar 94,7 u/dl dan pada individu yang sehat sebesar 85,7 u/dl. Korelasi positif juga ditemukan antara kadar HbA1c di dalam darah dan kadar amilase di dalam saliva pada penderita diabetes dimana peningkatan kadar HbA1c akan diikuti oleh peningkatan kadar amilase di dalam saliva. Berdasarkan temuan ini, amilase saliva dapat digunakan sebagai biomarker untuk mendiagnosis dan memantau diabetes, dan juga memberikan potensi untuk diagnosis dini pada pradiabetik yang memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi diabetes mellitus Tipe II²⁹.

Penelitian yang dilakukan oleh Maedeh Salehi dkk menunjukkan bahwa rata-rata kadar kortisol pada pasien diabetes lebih tinggi dibandingkan dengan kadar kortisol pada kelompok prediabetes, dan kadar kortisol pada kelompok prediabetes lebih tinggi dibandingkan dengan kadar kortisol pada individu sehat. Studi ini menemukan bahwa kadar kortisol pada penderita prediabetes 0,97 unit lebih tinggi dibandingkan dengan individu normal dengan $P\text{-value} < 0,001$ dan kadar kortisol pada penderita diabetes 2,28 unit lebih tinggi dibandingkan dengan individu normal dengan $P\text{-value} < 0,001$. Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan kortisol saliva yang signifikan pada individu sehat, pasien prediabetes, dan pasien diabetes. Meskipun kadar kortisol pada pasien diabetes yang tidak

terkontrol lebih tinggi daripada pada pasien diabetes yang terkontrol, perbedaan ini tidak signifikan secara statistik. Studi ini juga menyoroti bahwa adanya gangguan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal pada pasien diabetes menyebabkan sekresi glukokortikoid dan kortisol meningkat pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dan resistensi insulin. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan sekresi kortisol berkontribusi pada perkembangan diabetes dan mempersulit kontrol metabolik³⁰.

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa sitokin dan adipositokin dalam saliva dapat berfungsi sebagai biomarker potensial untuk prediabetes. Peluang ini menawarkan metode non-invasif untuk deteksi dini dan pemantauan pasien prediabetes. Berbagai kadar sitokin, seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α , telah dianalisis kadarnya didalam saliva. Peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β sering dikaitkan dengan gangguan metabolik dan prediabetes. Sitokin-sitokin ini berperan dalam peradangan dan dapat mencerminkan keadaan inflamasi sistemik yang berhubungan dengan resistensi insulin dan intoleransi glukosa. Adiponektin, resistin, dan leptin adalah adipositokin yang terlibat dalam proses metabolisme. Studi menunjukkan bahwa kadar adiponektin cenderung lebih rendah pada individu dengan prediabetes, sementara kadar resistin dan leptin umumnya lebih tinggi. Adiponektin yang rendah dikaitkan dengan peningkatan resistensi insulin, sedangkan peningkatan resistin dan leptin dikaitkan dengan obesitas dan respons inflamasi dalam gangguan metabolik³¹.

Studi yang dilakukan oleh Dr. Gautam Bedi dan Sourya Acharya mengkaji tentang hubungan antara high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) dalam saliva, penanda risiko kardiovaskular standar, dan kadar HbA1c pada individu dengan prediabetes. Peradangan kronis ringan adalah faktor penting dalam sindrom metabolik, seperti kondisi kardiovaskular dan prediabetes. CRP, sebagai penanda peradangan yang telah dikenal luas, cenderung lebih tinggi pada seseorang yang mengalami prediabetes dan diabetes. Versi high-sensitivity dari CRP adalah hs-CRP yang memberikan pengukuran lebih akurat dan dapat mendeteksi kadar serendah 0,01 mg/L, dibandingkan dengan batas 5 mg/L pada tes CRP standar. Ketelitian ini menjadikan hs-CRP sebagai alat yang efektif untuk mengidentifikasi peradangan ringan terkait dengan prediabetes. Selain itu, terdapat korelasi antara kadar hs-CRP dan HbA1c, dimana kadar HbA1c yang lebih tinggi terkait dengan peningkatan kadar hs-CRP. Penelitian ini menyoroti potensi hs-CRP saliva sebagai indikator non-invasif dan sensitif untuk mengevaluasi peradangan dan risiko kardiovaskular pada pasien prediabetes³².

Meskipun terdapat potensi dalam pemanfaatan biomarker saliva untuk diagnostik non-invasif, namun terdapat beberapa tantangan yang perlu diatasi dalam penggunaan saliva sebagai sampel uji. Tantangan dalam masalah pengambilan dan penanganan sampel saliva terkait dengan sampel saliva memiliki berbagai metode dalam pengumpulan sampelnya

seperti dengan cara meludah atau menggunakan swab. Hal ini dapat mempengaruhi stabilitas sampel. Tantangan lain yang perlu dihadapi adalah variabilitas konsentrasi biomarker pada saliva, keterbatasan sensitivitas dan spesifisitas alat uji, serta kebutuhan akan protokol pengujian yang terstandarisasi. Konsentrasi biomarker dalam saliva dapat bervariasi secara signifikan berdasarkan faktor-faktor seperti waktu pengambilan sampel, diet, tingkat hidrasi, dan stres. Kondisi ini membuat standarisasi dan interpretasi hasil menjadi sulit. Penelitian mengenai pengembangan prosedur standar sangat penting untuk diagnosis yang akurat dan dapat diandalkan. Penelitian yang berkelanjutan dan kemajuan teknologi sangat penting untuk mengatasi hambatan ini dan sepenuhnya mewujudkan potensi diagnostik berbasis saliva^{18,20}.

SIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini menyoroti potensi biomarker saliva seperti kadar glukosa, amilase, kortisol, penanda inflamasi seperti CRP dan sitokin, serta adipositokin dalam skrining prediabetes. Biomarker ini mencerminkan kondisi kesehatan sistemik dan dapat memberikan gambaran tentang gangguan metabolik pada tahap awal. Penggunaan saliva untuk skrining prediabetes dapat merevolusi perawatan kesehatan dengan memungkinkan proses diagnostik yang lebih mudah, lebih terjangkau, dan tidak menegangkan bagi pasien. Sifatnya yang non-invasif membuatnya sangat cocok untuk program skrining massal dan pemantauan jarak jauh dan berpotensi meningkatkan derajat kesehatan masyarakat.

Unggulan-unggulan yang dapat dicapai dengan menggunakan saliva sebagai sampel uji tidak terlepas dari tantangan seperti variabilitas konsentrasi biomarker, masalah pengumpulan dan penanganan sampel, kekhawatiran tentang stabilitas, dan kebutuhan akan protokol pengujian yang standar. Penelitian yang berkelanjutan dan kemajuan teknologi sangat penting untuk meningkatkan keandalan dan akurasi diagnostik berbasis saliva.

Simpulan penelitian bahwa saliva telah menjadi inovasi biomarker sebagai alat non-invasif untuk skrining prediabetes seperti kadar glukosa, amilase, kortisol, penanda inflamasi seperti CRP dan sitokin, serta adipositokin. Disarankan meskipun skrining prediabetes berbasis saliva memiliki potensi yang besar, namun perlu dilakukan penelitian dan pengembangan yang berkelanjutan untuk membuktikan potensi biomarker saliva dalam skrining prediabetes dan mengintegrasikannya secara efektif ke dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.

2. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, Ozkan B, Echouffo-Tcheugui JB, Boyko EJ, et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care*. 2023 Jul 1;46(7):1388–94.
3. NIDDK. Recommended Tests for Identifying Prediabetes. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2015.
4. Colleen Doherty. Prediabetes Screening: Testing and Next Steps. *Verywell Health*. 2024.
5. AlSufyani AA. Correlation of serum biochemical parameters and saliva pH in healthy individuals. *Saudi J Biol Sci*. 2023 Nov;30(11):103793.
6. Gao W, Zhou X, Heinig NF, Thomas JP, Zhang L, Leung KT. Nonenzymatic Saliva-Range Glucose Sensing Using Electrodeposited Cuprous Oxide Nanocubes on a Graphene Strip. *ACS Appl Nano Mater*. 2021 May 28;4(5):4790–9.
7. Sharma A, AlGhamdi WS, Faber H, Lin YH, Liu CH, Hsu EK, et al. Non-invasive, ultrasensitive detection of glucose in saliva using metal oxide transistors. *Biosens Bioelectron*. 2023 Oct;237:115448.
8. Magkos F, Hjorth MF, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Oct 20;16(10):545–55.
9. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*. 2012 Jun;379(9833):2279–90.
10. Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis. *Ann Med*. 2014 Dec 18;46(8):684–92.
11. Budiastutik I, Kartasurya MI, Subagio HW, Widjanarko B. High Prevalence of Prediabetes and Associated Risk Factors in Urban Areas of Pontianak, Indonesia: A Cross-Sectional Study. *J Obes*. 2022 Dec 10;2022:1–9.
12. Lawal Y, Bello F, Kaoje YS. Prediabetes Deserves More Attention: A Review. *Clinical Diabetes*. 2020 Oct 1;38(4):328–38.
13. Galaviz KI, Weber MB, Suvada K, Gujral UP, Wei J, Merchant R, et al. Interventions for Reversing Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med*. 2022 Apr;62(4):614–25.
14. Duan D, Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB. Screening for Diabetes and Prediabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):369–85.
15. Cosic V, Jakab J, Pravecek M, Miskic B. The Importance of Prediabetes Screening in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Medical Archives*. 2023;77(2):97.
16. Wang X, Kaczor-Urbanowicz KE, Wong DTW. Salivary biomarkers in cancer detection. *Medical Oncology*. 2017 Jan 10;34(1):7.

17. Dongiovanni P, Meroni M, Casati S, Goldoni R, Thomaz DV, Kehr NS, et al. Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation. *Int J Oral Sci.* 2023 Jun 29;15(1):27.
18. Huang Z, Yang X, Huang Y, Tang Z, Chen Y, Liu H, et al. Saliva – a new opportunity for fluid biopsy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2023 Jan 27;61(1):4–32.
19. Laxton CS, Peno C, Hahn AM, Allicock OM, Perniciaro S, Wyllie AL. The potential of saliva as an accessible and sensitive sample type for the detection of respiratory pathogens and host immunity. *Lancet Microbe.* 2023 Oct;4(10):e837–50.
20. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, Manzano-Moreno FJ, Ruiz C, Illescas-Montes R. Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 21;21(14):5173.
21. Chojnowska S, Ptaszyńska-Sarosiek I, Kępa A, Knaś M, Waszkiewicz N. Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. *J Clin Med.* 2021 Feb 1;10(3):517.
22. Farah R, Haraty H, Salame Z, Fares Y, Ojcius DM, Said Sadier N. Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. *Biomed J.* 2018 Apr;41(2):63–87.
23. Park J, Jones L, Diso S, Bright O, Walker L, Grasim I, et al. Salivary adrenal biomarkers differ depending on age and sex in healthy children: preliminary data. *Endocrine Abstracts.* 2022 Oct 17;
24. Fares S, Said MSM, Ibrahim W, Amin TT, Saad NES. Accuracy of salivary glucose assessment in diagnosis of diabetes and prediabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2019 Mar;13(2):1543–7.
25. Weber MB, Narayan KMV. Health Insurance for Diabetes Prevention Confers Health Benefits and Breaks Even on Cost Within 2 Years. *Diabetes Care.* 2019 Sep 1;42(9):1612–4.
26. Randeria SN, Thomson GJA, Nell TA, Roberts T, Pretorius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Dec 4;18(1):72.
27. Desai P, Donovan L, Janowitz E, Kim JY. The Clinical Utility of Salivary Biomarkers in the Identification of Type 2 Diabetes Risk and Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Oct;Volume 13:3587–99.
28. Tiongco R, Bituin A, Arceo E, Rivera N, Singian E. Salivary glucose as a non-invasive biomarker of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Exp Dent.* 2018;0–0.
29. Shah V, Pareikh D, Manjunatha B. Salivary alpha-amylase–biomarker for monitoring type II diabetes. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* 2021;25(3):441.

30. Salehi M, Mesgarani A, Karimipour S, Pasha SZ, Kashi Z, Abedian S, et al. Comparison of Salivary Cortisol Level in Type 2 Diabetic Patients and Pre-Diabetics with Healthy People. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Jul 25;7(14):2321–7.
31. Vinood B. Patel. *Biomarkers in Diabetes*. Victor R. Preedy, editor. Cham: Springer International Publishing; 2023.
32. Selvaraju V, Babu JR, Geetha T. Salivary C-Reactive Protein as a Biomarker and Implications for Diabetes. In 2023. p. 329–47.