

HUBUNGAN KONSENTRASI PROTEIN MUCIN SALIVA RONGGA MULUT DENGAN PENYAKIT XEROSTOMIA PADA GERIATRI: LITERATURE REVIEW

Okta Mulia Nur Fadila^{1*}, Destiana Hardianti Putri², Tantina³

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia ^{1,2,3}

*Corresponding Author : okta.mulia.nur-2021@fkg.unair.ac.id

ABSTRAK

Kondisi penurunan saliva sering terjadi pada usia lanjut. Mucin merupakan komponen penting saliva yang melapisi mukosa mulut dan saliva dapat menjadi kental. Perubahan struktural pada komposisi saliva ditemukan pada pasien dengan xerostomia. Mucin yang tidak teregulasi dengan baik mengakibatkan penurunan fungsi mucin dalam mempertahankan jumlah kandungan air saliva sehingga menyebabkan penurunan kesehatan dari *host* (inang). Studi literatur ini bertujuan untuk menjelaskan hubungan tentang konsentrasi mucin saliva dengan xerostomia pada geriatri. Artikel dikumpulkan dengan menggunakan *database Google Scholar, Elsevier, PubMed, Researchgate, Scencedirect*, serta *database* lainnya. Kriteria inklusi yang dipilih adalah konsentrasi protein mucin, xerostomia, subjek geriatri, *randomized clinical trials*, studi kohort, laporan kasus, tinjauan sistematis, meta-analisis, atau penelitian dengan validitas tinggi. Kriteria eksklusi yang dipilih adalah usia muda, penyakit sistemik, dan bukan studi yang relevan pada abstrak dan topik yang akan dibahas. Pada geriatri, terjadi penurunan sekresi saliva akibat terjadinya atrofi dan hilangnya parenkim kelenjar saliva sehingga digantikan oleh jaringan ikat dan lemak. Atrofi pada kelenjar saliva diakibatkan oleh penurunan proliferasi sel kelenjar saliva mayor dan minor. Penurunan sekresi saliva menyebabkan berkurangnya kandungan protein dan bikarbonat, termasuk mucin. Kandungan bikarbonat yang berkurang menyebabkan pH saliva menurun. Penurunan pH dan protein yang rusak menyebabkan peningkatan viskositas saliva. Pada geriatri, turunnya sekresi saliva disertai dengan peningkatan viskositas saliva dapat menyebabkan resiko terjadinya xerostomia. Diperlukan studi lanjutan berbasis fakta, seperti studi penelitian, atau studi lainnya yang lebih relevan dan aktual agar mendapatkan unsur kebaruan sebagai penunjang studi berikutnya.

Kata kunci : geriatric, protein mucin, rongga mulut, saliva, xerostomia.

ABSTRACT

The condition of decreased saliva often occurs in old age. Mucin component of saliva that coats the oral mucosa, and saliva can become viscous. Structural changes in salivary composition are found in patients with xerostomia. Mucin that is not appropriately regulated results in a decrease in the mucin's function in maintaining the salivary water content, causing a decrease in the host's health. This literature study aims to explain the relationship between salivary mucin concentrations and xerostomia in geriatrics. Articles were collected using the Google Scholar database, Elsevier, PubMed, Researchgate, ScienceDirect, and other databases. The inclusion criteria selected were mucin protein concentration, xerostomia, geriatric subjects, randomized clinical trials, cohort studies, case reports, systematic reviews, meta-analyses, or highly valid studies. The selected exclusion criteria were young age, systemic disease, and no studies relevant to the abstract and topic to be discussed. In geriatrics, there is a decrease in salivary secretion due to atrophy and loss of the salivary gland parenchyma so that it is replaced by connective tissue and fat. Atrophy of the salivary glands is caused by decreased proliferation of major and minor salivary gland cells. Decreased salivary secretion causes a decrease in protein and bicarbonate content, including mucin. The reduced bicarbonate content causes the salivary pH to decrease. Decreased pH and broken proteins cause an increase in the viscosity of saliva. In geriatrics, decreased salivary secretion and increased salivary viscosity can increase the risk of xerostomia. Fact-based follow-up studies are needed, such as research studies or other more relevant and actual studies, to get an element of novelty to support subsequent studies.

Keywords : geriatric, mucin protein, oral cavity, saliva, xerostomia

PENDAHULUAN

Xerostomia, atau yang sering disebut dengan *dry mouth* adalah suatu kondisi subjektif yang umum terjadi pada pasien lanjut usia selama periode kecemasan, terapi radiasi, dan gangguan imunologi (Jose T. *et al.*, 2018). Xerostomia juga terjadi akibat berkurangnya produksi saliva (Guggenheimer and Moore, 2003; Chambers, Rosenthal and Weber, 2006). Selain itu, pasien juga sering melaporkan adanya rasa terbakar pada mulut dan perubahan atau penurunan pengecap. Banyak etiologi yang menjadi penyebab terjadinya penyakit ini, tetapi xerostomia umumnya terjadi karena efek samping pengobatan, terapi radiasi sekunder pada kepala dan leher, serta berkaitan dengan terjadinya *Sjögren syndrome* (Chambers, Rosenthal and Weber, 2006; Talha and Swarnkar, 2020).

Secara patologis, kondisi ini terjadi karena terdapat disfungsi inervasi pada kelenjar atau kelenjar itu sendiri. Inervasi kelenjar saliva berasal dari nukleus salivatorius pada medula yang menghasilkan respons eferen. Respons eferen ini menstimulasi suatu neurotransmitter berupa asetilkolin (ACh) yang bekerja pada reseptor muskarinik (khususnya reseptor M3) yang menstimulasi kelenjar saliva untuk memproduksi saliva (Talha and Swarnkar, 2020). Selain itu, faktor lainnya seperti dehidrasi fisiologis, disfungsi neurologi dan kognitif, gangguan nutrisi, serta perubahan emosional seperti depresi, cemas, dan stres juga menjadi penyumbang terjadinya xerostomia (Ship, Pillemer and Baum, 2002; Choi J., 2016). Dari pemeriksaan klinis, sering dijumpai bibir dan lidah yang pecah-pecah, atrofi pada papila filiform, bercak kemerahan dan keringnya mukosa mulut, dan kurangnya sekresi saliva pada palatum (Gil-Montoya *et al.*, 2016; Talha and Swarnkar, 2020)

Selain itu, xerostomia dapat terjadi jika komposisi dari saliva berubah (van der Putten *et al.*, 2010; Choi J., 2016). Pada normalnya, orang dewasa dapat mensekresikan saliva sebesar 1-1,5 liter saliva tiap harinya. Selain itu, normalnya saliva disekresikan sebanyak 0,3-0,4 ml tanpa stimulus, dan 1,5-2,0 ml dengan stimulus setiap menitnya (Pedersen *et al.*, 2002; Choi J., 2016). Xerostomia dapat mengarah pada peningkatan karies, penyakit periodontal, infeksi *Candida*, halitosis, disartria (lemah otot), dan disfagia (sulit menelan) (Jose T. *et al.*, 2018). Gejala dari xerostomia terlihat pada pasien dengan sekresi saliva yang berkurang hingga lebih dari 50% dan sering didiagnosis ketika sekresi saliva kurang dari jumlah saliva yang diserap dan saliva yang menguap dari rongga mulut (Dawes, 2004; Choi J., 2016). Pada pasien dengan kurangnya sekresi saliva yang menggunakan gigi tiruan juga melaporkan kehilangan retensi dan rasa kurang nyaman saat menggunakan gigi tiruannya (Talha and Swarnkar, 2020).

Seseorang yang berusia lanjut memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap terjadinya penyakit sistemik, seperti pneumonia aspirasi karena degenerasi pada rongga mulut dan disfagia (Terpenning *et al.*, 2001; Choi J., 2016). Prevalensi xerostomia sekitar 0,9-64,8% (Orellana *et al.*, 2006; Choi J., 2016), dan sekitar 30% orang berusia diatas 65 tahun mempunyai xerostomia (Ship, Pillemer and Baum, 2002; Choi J., 2016). Selain itu, sumber lain menyatakan bahwa prevalensi tertinggi dari xerostomia terdapat pada pasien berusia 68-77 tahun, lalu posisi kedua tertinggi pada kelompok usia 78-83 tahun (Putrus D., 2019).

Kondisi penurunan saliva sering terjadi pada seseorang dengan usia lanjut. Kondisi penurunan saliva ini juga signifikan terhadap berkurangnya komposisi dalam saliva pula. Hiposalivasi menjadi risiko utama rendahnya kesehatan dalam rongga mulut seseorang pada usia lanjut (Choi J.S. *et al.*, 2017; Denny *et al.*, 1991; Muñoz *et al.*, 2019; Agustina, Chrismawaty and Hanindriyo, 2021). Ketika seseorang mengalami hiposalivasi, risiko lainnya seperti peningkatan karies, infeksi rongga mulut, dan ketidaknyamanan saat memakai gigi tiruan (Proctor, 2015; Agustina, Chrismawaty and Hanindriyo, 2021). Xerostomia seringkali berhubungan dengan kondisi hiposalivasi, tetapi ada beberapa kasus dari xerostomia dengan laju saliva normal. Seseorang dikatakan hiposalivasi ketika memiliki sekresi saliva kurang dari

0,1 ml ketika istirahat dan 0,7 ml selama stimulasi setiap menitnya (López-Pintor *et al.*, 2016; Drożak *et al.*, 2021).

Saliva mengandung protein yang dapat melindungi gigi dari erosi gigi dan karies. Protein tersebut diantaranya adalah *cystatins*, MG1, *lactoferrin*, *amylase*, dan *proline-rich proteins* yang memegang peranan sebagai pembentukan pelapis gigi (pelikel). Mucin, atau yang disebut sebagai glikoprotein adalah komponen penting saliva yang dapat melapisi mukosa rongga mulut dan saliva dapat menjadi kental. Mucin memiliki sifat hidrofilik sehingga dapat menyerap dan mempertahankan jumlah air dan tidak terjadi dehidrasi (Kusuma, 2015). Mucin terdiri dari glikoprotein, protein, dan lipid berfungsi sebagai perlindungan pertama dari kerusakan mekanis, kimiawi, atau mikrobial pada suatu jaringan (Van der Sluis *et al.*, 2006). Pada rongga mulut, mucin berfungsi sebagai pelumasan dan hidrasi struktur rongga mulut, serta melindungi dari jejas eksogen (Nugent and O'Connor, 1984; Tabak *et al.*, 1982). Terdapat dua jenis mucin yang ditemukan pada saliva, diantaranya adalah MG1 dan MG2. MG1 menjadi salah satu komponen pelikel yang berperan terhadap perlekatan bakteri. MG2 menjadi salah satu komponen yang diproduksi pada sel acini dan mukus kelenjar sublingual serta submandibular, kecuali pada kelenjar parotis. MG1 memiliki berat molekul yang lebih tinggi daripada MG2. Jenis struktur fisik yang dominan dan berbeda pada mucin saliva, keduanya adalah MUC5B dan MUC7 yang kaya dengan O-glikosilasi dengan perpanjangan struktur linier dan derajat tinggi dari sialilasi dalam rongga mulut (Hu *et al.*, 2020).

Xerostomia menjadi salah satu kondisi akibat penuaan fisiologis dan disebabkan oleh faktor eksternal. Dari data yang tersedia, komposisi kimia dan struktural pada saliva mengalami perubahan yang signifikan terhadap usia (Slomiany *et al.*, 1996; Astor, Hanft and Ciocon, 1999; Hu *et al.*, 2020). Perubahan struktural yang dominan pada komposisi saliva, salah satunya mucin, telah ditemukan pada pasien dengan xerostomia. Mucin yang tidak teregulasi dengan baik akan mengakibatkan penurunan fungsi mucin dalam mempertahankan jumlah kandungan air pada saliva sehingga dapat menyebabkan penurunan kesehatan dari *host* (inang) (Frenkel and Ribbeck, 2015). Oleh karena itu, diperlukan suatu analisis terkait hubungan konsentrasi protein mucin saliva dengan penyakit xerostomia pada geriatri. Studi literatur ini bertujuan untuk menjelaskan hubungan tentang konsentrasi mucin saliva dengan xerostomia pada geriatri.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan jurnal ini adalah kajian pustaka yang disusun secara sistematis untuk memberikan bantuan, evaluasi, dan sintesis hasil penelitian. Model *review* yang dipilih adalah *review* naratif. *Review* naratif bertujuan untuk mengidentifikasi dan meringkas beberapa artikel atau jurnal yang telah melakukan penelitian sebelumnya terhadap topik yang diangkat. Studi pustaka atau *literature review* yang digunakan adalah teori dan data penelitian yang berkaitan dengan konsentrasi protein mucin saliva dengan penyakit xerostomia pada geriatri pada *database Google Scholar, Elsevier, PubMed, Researchgate, Science Direct*, serta *database* lainnya yang memiliki kredibilitas cukup baik dengan kata kunci mucin, xerostomia, dan geriatri. Kata kunci digunakan bersama dengan operator *Boolean* (ATAU dan DAN) untuk menggabungkan pencarian. Penelusuran dilakukan pada *full text* jurnal nasional dan internasional yang terpercaya.

Adapun terdapat beberapa kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan dalam *review* ini. Kriteria inklusi: (1) Konsentrasi protein mucin; (2) Xerostomia (3) Subjek geriatri; (4) *Randomized clinical trials*, studi kohort, laporan kasus, tinjauan sistematis, meta-analisis, atau penelitian dengan validitas tinggi. Kriteria eksklusi: (1) Usia muda; (2) Penyakit sistemik; (3) Bukan studi yang relevan pada abstrak dan topik yang akan dibahas. Kriteria-kriteria tersebut disusun berdasarkan isu atau masalah teknis dan hal-hal yang dapat dipercaya.

HASIL

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Nassar *et al*, pada tahun 2013 dengan sampel 20 orang usia dewasa muda pada kelompok usia 20-30 tahun dan 20 orang usia lanjut 60-80 tahun di *Tokyo Medical and Dental University* dengan *informed consent* dan komite etik *Tokyo Medical and Dental University*. Data dikumpulkan dengan cara mengistirahatkan pasien beberapa menit, meminta pasien untuk kumur dengan air, duduk dengan nyaman, serta meminta agar tidak menelan saliva. Data yang dikumpulkan setelah 5 menit pada tabung koleksi dengan *passive drolling* menunjukkan bahwa laju aliran saliva pada usia dewasa muda ($3,8 \pm 1,3$) lebih tinggi daripada usia lanjut ($2,1 \pm 0,8$) dengan perbedaan signifikansi ($P < 0,015$) (Nassar *et al.*, 2014).

Selain itu, data lain dari Ayuningtyas *et al*, pada tahun 2009 dengan penelitian deskriptif observasional pada pasien usia lanjut yang datang ke Rumah Sakit Gigi dan Mulut (RSGM) Universitas Airlangga dengan *informed consent*, keadaan umum baik, dan bersedia ikut dalam penelitian Universitas Airlangga. Data dikumpulkan dengan cara tidak memperkenankan pasien untuk makan dan minum, ataupun kumur selama 5 menit, lalu pasien diminta untuk meludah dalam tabung ukur agar saliva dapat terkumpul selama 4 menit, sehingga saliva bisa diukur dan dicatat dalam data yang dapat diolah dengan tabel distribusi frekuensi secara deskriptif. Hasil menunjukkan dari 19 responden mengalami xerostomia dan 8 responden tidak mengalami xerostomia. Selain itu, dari 11 responden yang mengalami xerostomia, terdapat 7 responden yang mengeluhkan mulut terasa kering, sulit menelan dan menelan makanan. Adanya penurunan sekresi saliva menunjukkan terjadinya penurunan komponen saliva yang diperlukan untuk fungsi-fungsi tersebut (Harijanti, 1998; Ayuningtyas, Harijanti, and Soemarijah, 2009)

Data lain berdasarkan pencarian literatur yang dilakukan oleh Faruque *et al*, pada tahun 2022 menunjukkan bahwa mucin saliva, khususnya MUC5B yang disekresi oleh kelenjar submandibula dan sublingual, tetapi tidak oleh kelenjar parotis, yang dideteksi oleh *immunohistochemistry (IHC)* pada granula acini mukus dan duktus interkalaris di sekitarnya (Rayment *et al.*, 2001; Piludu *et al.*, 2003; Kouznetsova *et al.*, 2010). Banyak studi yang melaporkan bahwa MUC5B memiliki peran dalam lingkungan rongga mulut yang sehat (Rayment *et al.*, 2001). Beberapa studi melaporkan bahwa sekresi MUC5B pada pasien yang mengalami xerostomia dengan menggunakan teknik yang berbeda, seperti *saliva sampling*, kuantifikasi, dan kualifikasi dari MUC5B memiliki hubungan secara langsung (Chaudhury *et al.*, 2015; Ashraf *et al.*, 2016). Pada studi pertama yang memfokuskan pada analisis perubahan rheologi dari saliva dan glikosilasi mucin pada pasien xerostomia memiliki konsentrasi protein total dua kali lebih tinggi ($2,67 \pm 0,44$ mg/ml vs $1,34 \pm 0,13$ mg/ml), tetapi konsentrasi protein MUC5B dapat dibandingkan dengan kontrol sehat ($303,47 \pm 47,74$ mg/ml vs $319,33 \pm 67,77$ mg/ml). Konsentrasi glikan/protein dari MUC5B lebih rendah pada pasien xerostomia, tetapi tidak menurun secara signifikan (Chaudhury *et al.*, 2015).

Terdapat sebuah penelitian yang membahas mengenai korelasi usia terhadap perubahan kandungan mucin dalam saliva. Penelitian tersebut menggunakan air liur yang tidak distimulasi dan distimulasi dikumpulkan dari dua kelompok subjek: dewasa (18-35 tahun) dan lanjut usia (65-83 tahun). Subyek dalam kesehatan yang baik. Sampel air liur dianalisis dengan SDS-PAGE. Gel diwarnai dengan menggunakan *Stains-all*, dan MG1 dan MG2 dikuantifikasi dengan video-gambar densitometri. Air liur yang distimulasi dan tidak distimulasi dari subyek lanjut usia menunjukkan penurunan yang signifikan dalam konsentrasi baik MG1 dan MG2 dibandingkan dengan subjek dewasa, sebagaimana dikuantifikasi dalam unit pengikat pewarna mucin (Denny *et al*, 1991).

PEMBAHASAN

Kelenjar ludah manusia mengeluarkan 1000–1500 ml air liur per hari yang terdiri dari air, protein, dan zat dengan massa molekul rendah (terutama elektrolit). Hingga 26% dari protein bervariasi air liur adalah mucin (Nieuw *et al.*, 1995). Lendir air liur manusia adalah pelumas yang sangat efektif, yang memberikan penghalang yang efektif terhadap desiccation dan gangguan lingkungan. Saliva berfungsi mengontrol permeabilitas permukaan mukosa, membatasi penetrasi iritasi potensial dan toksin ke sel mukosa, melindungi membran sel mukosa terhadap protease yang dihasilkan oleh bakteri dalam plak bakteri di sekitar gigi dan mengatur kolonisasi rongga mulut oleh bakteri dan virus (Mandel *et al.*, 1987). Mucin adalah glikoprotein dengan massa molekul tinggi Gindzieński, A. and Zwierz, K (1987); Paszkiewicz (1995), di mana prolin dan serin/treonin membentuk hingga 20-55% dari total asam amino dan terkonsentrasi di satu atau beberapa bagian polipeptida. Residu serin/treonin ini sangat terglykosilasi, dan 40-80% dari massa mucin tersebut terdiri dari oligosakarida yang terhubung dengan O. Sistein pada ujung N dan C dapat menghubungkan monomer mucin dengan jembatan disulfida yang membentuk oligomer mucin linier. Terdapat dua jenis mucin pada saliva manusia: oligomeric mucin glycoprotein (MG1) dengan massa molekul di atas 1 MDa, dan monomeric mucin glycoprotein (MG2) dengan massa molekul 200-250 kDa (Nieuw *et al.*, 1995).

Tiap harinya, sekitar 1 sampai 1,5 liter saliva disekresikan tergantung pada tingkat perangsangan. Kecepatan aliran saliva bervariasi dari 0,1-4,0 ml/menit. Pada kecepatan 0,5 ml/menit sekitar 95% saliva disekresi oleh kelenjar parotis dan kelenjar submandibularis; sisanya disekresi oleh kelenjar sublingual dan kelenjar saliva minor. Kelenjar saliva merupakan kelenjar merokrin yang bentuknya berupa tubuloasiner atau tubuloalveoler. Bagian dari kelenjar saliva yang menghasilkan sekret disebut asini (Rahayu, Y. C., and Kurniawati, A., 2018)

Defisiensi atau kurangnya sekresi air liur, yang umum terjadi pada orang lanjut usia, dapat menyebabkan keluhan mulut kering, atau xerostomia. Disfungsi saliva pada pasien geriatri terutama disebabkan oleh penyakit sistemik, obat-obatan, dan terapi radiasi kepala dan leher (Gupta A, Epstein JB, Sroussi H., 2006) Temuan penelitian tentang prevalensi xerostomia pada populasi umum sangat bervariasi. Perkiraan berkisar dari 10% hingga 46%, dengan 9,7% hingga 25,8% terjadi pada pria dan 10,3% hingga 33,3% pada wanita (Hopcraft., 2010) Pada penderita lanjut usia ditunjukkan bahwa xerostomia terjadi pada sekitar 35% individu di atas usia 65. Pada orang dewasa yang lebih tua, xerostomia dapat meningkatkan risiko untuk karies gigi, terutama karies akar, dan dapat meningkatkan kejadian penyakit periodontal dan infeksi mulut, seperti kandidiasis (Ouanounou, A. 2016).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh P.C Denny, dkk (1991) menunjukkan air liur yang distimulasi dan tidak distimulasi dari subyek lanjut usia menunjukkan penurunan yang signifikan dalam konsentrasi mucin baik MG1 dan MG2 dibandingkan dengan subjek dewasa. Data lain berdasarkan pencarian literatur yang dilakukan oleh Faruque *et al*, pada tahun 2022 menunjukkan hasil konsentrasi glikan/protein dari MUC5B lebih rendah pada pasien xerostomia (Denny *et al*, 1991).

Penurunan konsentrasi mucin pada geriatri dikaitkan dengan penurunan kemampuan kelenjar saliva dalam memproduksi saliva atau xerostomia. Dalam proses penuaan, terjadi perubahan fungsi kelenjar saliva yang mana kelenjar saliva mengalami atrofi dan parenkim kelenjar mulai menghilang dan digantikan oleh jaringan ikat dan jaringan lemak. Kehilangan massa kelenjar saliva ini disertai dengan pengurangan mucin total karena konsentrasi mucin dalam air liur dapat dikorelasikan dengan jumlah total mucin dalam kelenjar (Scott, 1977). Pengurangan volume proporsional asini pada kelenjar saliva dengan usia dapat menyebabkan pengurangan mucin dalam air liur (Denny *et al*, 1991).

Pada orang lanjut usia (geriatri) terjadi penurunan sekresi saliva akibat atrofi pada kelenjar saliva. Atrofi pada kelenjar saliva diakibatkan oleh penurunan proliferasi sel kelenjar saliva mayor dan minor. Secara histologis terjadi penipisan epitel, rete-peg lebih sedikit terlihat. Selain itu, terjadi penurunan proliferasi sel, perubahan degeneratif pada jaringan kolagen. Secara klinis perubahan struktur ini diikuti dengan permukaan mukosa yang kering, tipis dan licin serta kehilangan elastisitas dan stippling. Penurunan sekresi saliva dapat menyebabkan berkurangnya kandungan protein dan bikarbonat termasuk mucin. Kandungan bikarbonat yang berkurang tersebut akan menyebabkan pH saliva menurun. Penurunan pH dan protein yang rusak akan menyebabkan peningkatan viskositas saliva (Pindobilowo, 2018; Septiana, N. R)

Turunnya sekresi saliva disertai dengan peningkatan viskositas saliva dapat mempengaruhi kuantitas dan kualitas dari saliva sehingga dapat menimbulkan gejala *dry mouth* atau mulut kering, atau disebut dengan xerostomia (Tawas, Mintjelungan and Pangemanan, 2018).

KESIMPULAN

Berdasarkan telaah beberapa literatur yang sudah dianalisis sebelumnya dari berbagai *database*, disimpulkan bahwa pada geriatri terjadi penurunan konsentrasi mucin sehingga resiko terjadinya xerostomia meningkat. Diperlukan studi lanjutan berbasis fakta, seperti studi penelitian, atau studi lainnya yang lebih relevan dan aktual agar mendapatkan unsur kebaruan sebagai penunjang studi berikutnya.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kami ucapkan pada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini semoga penelitian ini dapat berkontribusi baik bagi semua pihak

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, D., Chrismawaty, B. and Hanindriyo, L. (2021). *Hyposalivation is the main risk factor for poor oral health status in Indonesian elderly*. Journal of International Oral Health, 13(1), p.60. doi:https://doi.org/10.4103/jioh.jioh_255_18.
- Astor, F. C., Hanft, K. L., & Ciocon, J. O. (1999). *Xerostomia: a prevalent condition in the elderly*. Ear, nose, & throat journal, 78(7), 476–479.
- Ayuningtyas, G., Harijanti, K., Soemarijah, D., S1, M. and Dokter, P. (2009). *Penurunan sekresi saliva dan terjadinya kandidosis mulut pada lansia (The decrease of saliva secretion and the oral candidosis appearance in older people)*. Oral Medicine Dental Journal, [online] 1(1), pp.6–10. Available at: <https://repository.unair.ac.id/55212/1/OM-1-1-2009-0119-fp%204.pdf>.
- Chambers, M.S., Rosenthal, D.I. and Weber, R.S. (2006). *Radiation-induced xerostomia*. Head & Neck, 29(1), pp.58–63.
- Chaudhury, N.M.A., Shirlaw, P., Pramanik, R., Carpenter, G.H. and Proctor, G.B. (2015). *Changes in Saliva Rheological Properties and Mucin Glycosylation in Dry Mouth*. Journal of Dental Research, 94(12), pp.1660–1667. doi:<https://doi.org/10.1177/0022034515609070>.
- Choi J.S, Hyun I.Y, Lim T.Y, Kim Y.M. (2017). *Salivary gland hypofunction in elderly patients with xerostomia*. B-ENT, 13, pp.143-150.
- Choi, J. (2020). *Xerostomia: An Overview*. Preprints.org, 2020070507
- Dawes, C. (2004). *How Much Saliva Is Enough for Avoidance of Xerostomia?*. Caries Research, 38(3), pp.236–240.

- Denny, P.C., Denny, P.A., Klauser, D.K., Hong, S.H., Navazesh, M. and Tabak, L.A. (1991). *Age-related Changes in Mucins from Human Whole Saliva*. Journal of Dental Research, 70(10), pp.1320–1327. doi:<https://doi.org/10.1177/00220345910700100201>.
- Denny, P.C.; Denny, P.A.; and YIM, M.S. (1987): *The Effects of Various Secretagogues on the Mucin Content of Pure Submandibular Salivas*, J Dent Res 66:1011-1015. doi: <https://doi.org/10.1177/00220345870660050301>
- Drożak, M., Drożak, P., Dziekońska, J., Nowińska, M. and Grabowy, P. (2021). *Xerostomia among elderly patients – systematic review*. Journal of Education, Health and Sport, 11(9), pp.289–297. doi:<https://doi.org/10.12775/jehs.2021.11.09.035>.
- Faruque, M., Wanschers, M., Ligtenberg, A.J., Laine, M.L. and Bikker, F.J. (2022). *A review on the role of salivary MUC5B in oral health*. Journal of Oral Biosciences, 64(4), pp.392–399. doi:<https://doi.org/10.1016/j.job.2022.09.005>.
- Frenkel, E.S. and Ribbeck, K. (2015). *Salivary mucins in host defense and disease prevention*. Journal of Oral Microbiology, [online] doi:<https://doi.org/10.3402/jom.v7.29759>.
- Gil-Montoya, J., Silvestre, F., Barrios, R. and Silvestre-Rangil, J. (2016). *Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review*. Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal, pp.e355–e366.
- Gindzieński, A. & Zwierz, K. (1987) Isolation and fractionation of human gastric mucus gel. Biomed. Biochim. Acta 46, 165–176.
- Guggenheimer, J. and Moore, P.A. (2003). “Xerostomia”. The Journal of the American Dental Association, 134(1), pp.61–69.
- Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. *Hyposalivation in elderly patients*. J Can Dent Assoc. 2006;72(9):841-846.
- Hu, J., Andablo-Reyes, E., Mighell, A., Pavitt, S. and Sarkar, A. (2020). *Dry mouth diagnosis and saliva substitutes—A review from a textural perspective*. Journal of Texture Studies, 52(2), pp.141–156. doi:<https://doi.org/10.1111/jtxs.12575>.
- Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. Aust Dent J. 2010;55(3):238-244.
- Jose, T. et al., (2018). “Xerostomia – An overview”. Italian Journal of Dental Medicine, III(2), pp. 29-42. doi:10.32033/ijdm.2018.3.02.4.
- Kusuma, N. (2015). *Fisiologi dan Patologi Saliva*. Padang: Andalas University Press
- Kouznetsova, I., Gerlach, K.L., Zahl, C. and Hoffmann, W. (2010). *Expression Analysis of Human Salivary Glands by Laser Microdissection: Differences Between Submandibular and Labial Glands*. Cellular Physiology and Biochemistry, 26(3), pp.375–382. doi:<https://doi.org/10.1159/000320561>.
- Kus Harijanti. (1998). *Pengaruh xerostomia terhadap ketahanan jaringan mukosa rongga mulut*. Dental Journal. Edisi khusus Timnas I. Peringatan 70 tahun Pendidikan Dokter Gigi Indonesia; 465-70.
- López-Pintor, R.M., Casañas, E., González-Serrano, J., Serrano, J., Ramírez, L., de Arriba, L. and Hernández, G. (2016). *Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients*. Journal of Diabetes Research, 2016, pp.1–15. doi:<https://doi.org/10.1155/2016/4372852>.
- Mandel, I.D. (1987). *The functions of saliva*. Journal of dental research, [online] 66 Spec No, pp.623–7. doi:<https://doi.org/10.1177/00220345870660S203>.
- Muñoz C, Martínez A, Flores M, Catalán A. (2019). *Relationship between xerostomia and hyposalivation in senior Chilean people*. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral;12:123-26.
- Nassar, M., Hiraishi, N., Islam, Md.S., Otsuki, M. and Tagami, J. (2014). *Age-related changes in salivary biomarkers*. Journal of Dental Sciences, 9(1), pp.85–90. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jds.2013.11.002>.

- Nieuw Amerongen, A.V., Bolscher, J.G.M. & Veerman, E.C.I. (1995) *Salivary mucins: Protective functions in relation to their diversity*. *Glycobiology* 5, 733–740. 2.
- Nugent, J. and O'Connor, M., Eds. (1984). *Mucus and mucosa*, CIBA Symp., 1, 109.
- Orellana, M.F., Lagravère, M.O., Boychuk, D.G.J., Major, P.W., Flores-Mir, C. and Ortho, C. (2006). *Prevalence of Xerostomia in Population-based Samples: A Systematic Review*. *Journal of Public Health Dentistry*, 66(2), pp.152–158.
- Paszkwicz-Gadek, A., Gindzieński, A. & Porowska, H. (1995) *The use of preparative polyacrylamide gel electrophoresis and electroelution for purification of mucus glycoproteins*. *Anal. Biochem.* 226, 263–267.
- Pedersen, A., Bardow, A., Jensen, S.B. and Nauntofte, B. (2002). *Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion*. *Oral Diseases*, 8(3), pp.117–129.
- Piludu, M., Rayment, S.A., Liu, B., Offner, G.D., Oppenheim, F.G., Troxler, R.F. and Hand, A.R. (2003). *Electron Microscopic Immunogold Localization of Salivary Mucins MG1 and MG2 in Human Submandibular and Sublingual Glands*. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 51(1), pp.69–79. doi:<https://doi.org/10.1177/002215540305100109>.
- Pindobilowo, P. (2018). *PENGARUH ORAL HYGIENE TERHADAP MALNUTRISI PADA LANSIA*. *Jurnal Ilmiah dan Teknologi Kedokteran Gigi*, 14(1), p.1. doi:<https://doi.org/10.32509/jitek.v14i1.641>.
- Proctor, G.B. (2015). *The physiology of salivary secretion*. *Periodontology* 2000, 70(1), pp.11–25. doi:<https://doi.org/10.1111/prd.1211>.
- Putrus, D. (2019). *Xerostomia: A Comprehensive Review*. [online] Available at: <https://digitalcommons.wayne.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1056&context=honorstheses>
- Ouanounou, A. (2016). Xerostomia in the Geriatric Patient: Causes, Oral Manifestations, and Treatment. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, NJ: 1995)*, 37(5), 306-311.
- Rahayu, Y. C., & Kurniawati, A. (2018). *Cairan Rongga Mulut*. Yogyakarta: Pustaka Panasea.
- Rayment, S.A., Liu, B., Soares, R.V., Offner, G.D., Oppenheim, F.G. and Troxler, R.F. (2001). *The Effects of Duration and Intensity of Stimulation on Total Protein and Mucin Concentrations in Resting and Stimulated Whole Saliva*. *Journal of Dental Research*, 80(6), pp.1584–1587. doi:<https://doi.org/10.1177/00220345010800062101>.
- Scott, J. (1977): *Quantitative Age Changes in the Histological Structure of Human Submandibular Salivary Glands*, *Arch Oral Biol* 22:221-227. doi:[https://doi.org/10.1016/0003-9969\(7\)90158-3](https://doi.org/10.1016/0003-9969(7)90158-3).
- Septiana, N. R. Pola Sekresi Dan Viskositas Saliva Terhadap Xerostomia Pada Pasien Lansia RSGM Universitas Jember
- Ship, J.A., Pillemer, S.R. and Baum, B.J. (2002). *Xerostomia and the Geriatric Patient*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(3), pp.535–543.
- Slomiany, B.L., Murty, V.L.N., Piotrowski, J. and Slomiany, A. (1996). *Salivary mucins in oral mucosal defense*. *General Pharmacology: The Vascular System*, 27(5), pp.761–771. doi:[https://doi.org/10.1016/0306-3623\(95\)02050-0](https://doi.org/10.1016/0306-3623(95)02050-0).
- Tabak, L.A., Levine, M.J., Mandel, I.D. and Ellison, S.A. (1982). *Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity*. *Journal of Oral Pathology*, [online] 11(1), pp.1–17. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1982.tb00138.x>.
- Talha, B. and Swarnkar, S.A. (2020). *Xerostomia*. [online] PubMed. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545287/>.

- Tawas, S.A.D., Mintjelungan, C.N. and Pangemanan, D.H.C. (2018). *Xerostomia pada Usia Lanjut di Kelurahan Malalayang Satu Timur*. e-GIGI, 6(1). doi:<https://doi.org/10.35790/eg.6.1.2018.19556>.
- Terpenning, M.S., Taylor, G.W., Lopatin, D.E., Kerr, C.K., Dominguez, B.L. and Loesche, W.J. (2001). *Aspiration Pneumonia: Dental and Oral Risk Factors in an Older Veteran Population*. Journal of the American Geriatrics Society, 49(5), pp.557–563.
- van der Putten, G.-J., Brand, H.S., Schols, J.M.G.A. and de Baat, C. (2010). *The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents*. Clinical Oral Investigations, 15(2), pp.185–192.
- Van der Sluis, M., De Koning, B.A.E., De Bruijn, A.C.J.M., Velcich, A., Meijerink, J.P.P., Van Goudoever, J.B., Büller, H.A., Dekker, J., Van Seuningen, I., Renes, I.B. and Einerhand, A.W.C. (2006). *Muc2-Deficient Mice Spontaneously Develop Colitis, Indicating That MUC2 Is Critical for Colonic Protection*. Gastroenterology, 131(1), pp.117–129. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.04.020>.