



SALIVA SEBAGAI ALAT BANTU DIAGNOSTIK ETIOLOGI GANGGUAN GERAK HIPERKINETIK: TINJAUAN LITERATUR PROSPEK MASA DEPAN DIAGNOSIS NON-INVASIF

Ahmad Haris Setiawan¹ ✉

Rumah Sakit Palang Merah Indonesia Bogor

Ahmadharis.jkt@gmail.com

Abstrak

Pemeriksaan penunjang diagnostik etiologi dari gangguan gerak sering kali bersifat invasif seperti membutuhkan darah atau cairan serebrospinal. Banyaknya kemungkinan etiologi penyebab gangguan gerak, menjadikan pemeriksaan invasif terasa tidak nyaman seperti menimbulkan nyeri. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk meninjau prospektif masa depan alat bantu diagnosis menggunakan saliva pada beberapa penyebab gangguan gerak. Secara naratif, literatur yang dipublikasi sejak Januari 2019 hingga Agustus 2024 di PubMed, Google Scholar, SINTA, dan Scopus akan ditinjau. Sebanyak 9 publikasi melaporkan hasil penelitian primer terhadap penggunaan saliva sebagai alat bantu diagnostic untuk penyakit *Parkinson's disease*, *Huntington disease*, dan *Wilson disease*. Pada saliva terkandung protein dan metabolit yang dapat secara unik membedakan pasien gangguan gerak dengan kontrol sehat. Protein dan metabolit tersebut sejalan dengan patofisiologi yang mendasari etiologi penyakit, namun bukan berarti pemeriksaan saliva berspesifisitas tinggi. Hal itu dikarenakan terdapat penyakit lain dengan patofisiologi yang sama. Beberapa penelitian masih terbatas pada tingkat identifikasi protein atau metabolit yang dapat berguna, namun terdapat juga penelitian yang telah mengembangkan alat otomatis untuk tes saliva.

Kata Kunci: alat bantu diagnostik, gangguan gerak, saliva.

Abstract

Diagnostic examinations for the etiology of movement disorders are often invasive, such as requiring blood or cerebrospinal fluid. The many possible etiologies of movement disorders make invasive examinations uncomfortable, such as causing pain. This literature review aims to review the future prospects of diagnostic aids using saliva for several causes of movement disorders. Narratively, literature published from January 2019 to August 2024 in PubMed, Google Scholar, SINTA, and Scopus will be reviewed. A total of 9 publications reported the results of primary research on the use of saliva as a diagnostic aid for Parkinson's disease, Huntington's disease, and Wilson's disease. Saliva contains proteins and metabolites that can uniquely distinguish patients with movement disorders from healthy controls. These proteins and metabolites are in line with the pathophysiology underlying the etiology of the disease, but this does not mean that saliva examination has high specificity. This is because there are other diseases with the same pathophysiology. Some studies are still limited to the level of identification of proteins or metabolites that can be useful, but there are also studies that have developed automatic tools for saliva tests.

Keywords: content, formatting, article.

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

* Corresponding author :

Address : Depok, Jawa Barat

Email : Ahmadharis.jkt@gmail.com

Phone : +6281289025495

PENDAHULUAN

Gangguan gerak hiperkinetik meliputi tremor, distonia, mioklonus, *chorea*, *tics*, dan ataksia (van der Veen et al., 2021). Gangguan gerak tersebut hanya menggambarkan tampilan klinis dari gerakan. Etiologi yang mendasari adanya gerakan tidak terkontrol tersebut adalah seperti *Parkinson's Disease*, *Huntington disease*, *Wilson disease*, spinocerebellar ataksia, stroke, penyalahgunaan obat, *subacute sclerosing panencephalitis*, *Tourette's syndrome*, trauma otak, dan gangguan metabolisme lainnya. Langkah diagnosis pada kejadian akut saat ini meliputi wawancara riwayat penyakit sekarang, riwayat penyakit dahulu, dan penggunaan obat yang dilanjutkan dengan pemeriksaan jenis serta pola gerakan dan pemeriksaan penunjang (Paul et al., 2021).

Pemeriksaan penunjang diagnostik dapat berupa kadar elektrolit, kadar gula darah, dan parameter inflamasi/infeksi baik pada cairan serebrospinalis dan darah (Paul et al., 2021). Pemeriksaan menggunakan darah bersifat invasif sehingga dapat menimbulkan nyeri pada tempat pengambilan sampel (Reiskha Dewi, 2023). Pemeriksaan alternatif seperti menggunakan saliva sedang banyak dikembangkan bagi berbagai penyakit (Boroumand et al., 2021). Tinjauan literatur ini bertujuan untuk melihat adanya potensi penggunaan saliva sebagai alat bantu diagnostik untuk mengungkapkan etiologi gangguan gerak hiperkinetik.

METODE

Tinjauan literatur secara naratif dilakukan terhadap publikasi yang didapatkan dari PubMed, Google Scholar, SINTA, dan Scopus (Desyanti et al., 2023). Publikasi primer baik *randomized controlled trial*, *cross-sectional*, dan studi retrospektif pada tahun Januari 2019 – Agustus 2024 diikutsertakan. Ulasan ini tidak menggunakan protokol tinjauan literatur.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 9 publikasi pada 5 tahun terakhir diikutsertakan dalam tinjauan berdasarkan etiologi gangguan *movement disorder*. Etiologi *Movement disorder* seperti *Parkinson's Disease* dapat dideteksi dengan kadar *Alpha-Synuclein* pada saliva. Ditemukan tingginya kadar *Alpha-Synuclein* pada saliva pasien *Parkinson's Disease* dibandingkan dengan sampel sehat dengan pemeriksaan *enzyme-linked immunosorbent Assay*

(De Bartolo et al., 2023). Hal tersebut disebabkan karena pada *Parkinson's Disease* terjadi peningkatan inklusi sitoplasmik dari *Alpha-Synuclein* yang disebut juga sebagai *Lewy bodies* (Pawlik & Błochowiak, 2021).

Penelitian lain menggunakan *oligomeric Alpha-Synuclein* yang dideteksi dengan *Electrochemiluminescence* memberikan sensitivitas 92% dan spesifisitas 86% (Cao et al., 2019). Rendahnya tingkat spesifisitas dapat dipengaruhi karena adanya penyakit lain yang juga meningkatkan kadar *Alpha-Synuclein* seperti *Alzheimer's Disease Lewy Body* (Pawlik & Błochowiak, 2021). Monitoring otomatis kadar *Alpha-Synuclein* juga telah dikembangkan menggunakan *Organic Electrolyte Gated FET Aptasensor*. Secara sederhana, alat tersebut menangkap sinyal dari berat molekul *Alpha-Synuclein* dan gelombang warna dari *Alpha-Synuclein* yang terwarnai oleh *autofluorescence* (Massey et al., 2023).

Komposisi protein dan *small non-coding RNA* pada *Parkinson's Disease* juga ditemukan berbeda dengan sampel saliva sehat. Beberapa protein ditemukan lebih rendah kadarnya dibandingkan sampel sehat seperti S100-A16, ARP2/3, dan VPS4B. Begitu juga pada ekspresi miRNA-29a-3p dan miRNA-29c-3P yang ditemukan lebih rendah pada saliva pasien *Parkinson's Disease*. Protein dan miRNA tersebut berperan dalam *ubiquitin-proteasome system* yang memperbaiki kesalahan lipatan protein, salah satunya *Alpha-Synuclein* (Figura et al., 2021; Jiang et al., 2021). Bila *ubiquitin-proteasome system* terganggu maka akan meningkatkan kesalahan lipatan *Alpha-Synuclein* sehingga terjadi agregasi menjadi *Lewy Body* (Behl et al., 2022). Publikasi terkait pengembangan alat bantu diagnostik ekspresi RNA dan protein masih pada tahap penentuan signifikansi kadar dan pengungkapan jenis-jenis protein/RNA yang berhubungan dengan *Parkinson's Disease* (Figura et al., 2021; Jiang et al., 2021).

Penelitian pada pengembangan profil proteomik (kumpulan protein) saliva juga dilakukan untuk *Huntington disease*. Protein Huntingtin adalah salah satu protein yang dapat dideteksi dari saliva pasien *Huntington disease* bahkan pada pasien *Huntington disease* yang belum menunjukkan gejala. Hal tersebut memberikan gambaran prospektif sebagai alat bantu diagnostik dini menggunakan saliva. Protein Huntingtin pada *Huntington disease* bermutasi

sehingga menimbulkan protein toksik yang beragregasi terutama pada jalur kortikal dan striatal. Jalur tersebut mengatur gerakan dan fungsi kognitif, sehingga pada *Huntington disease* didapatkan gerakan involunter (biasanya *chorea*, diikuti bradykinesia dan rigiditas) dan gangguan kognitif (Parkin et al., 2023). Belum ditemukan publikasi yang memuat alat otomatis atau reagen pemeriksaan bersensitifitas dan berspesifisitas tinggi untuk protein Huntingtin (Orive et al., 2022).

Kadar kortisol saliva dan IL-6 saliva juga berhubungan dengan *Huntington disease*. Peningkatan kadarnya diduga karena tingkat inflamasi dan stres selular pada *Huntington disease* meningkat (setara dengan meningkatnya sitokin pada otak pasien *Huntington disease*) (Granger & Thomas, 2023). Perlu diingat keduanya tidak spesifik terhadap *Huntington disease* (Corey-Bloom et al., 2020). Seperti halnya pada *Parkinson's Disease* kadar beberapa RNA pasien *Huntington disease* ditemukan ekspresinya menurun (Herrero-Lorenzo et al., 2023; Pellegrini et al., 2022). RNA yang merepresentasikan keadaan *Huntington disease* adalah miR-10b-5p dan miR486-5p (Pellegrini et al., 2022).

Berdasarkan patofisiologi dari *Wilson disease* maka terjadi akumulasi tembaga pada jaringan perifer akibat mutasi gen ATP7B yang mengkode *copper-transporting ATPase*. Akumulasi tembaga ini juga terjadi pada saliva sehingga peningkatan kadar tembaga pada saliva dapat menjadi cara untuk mendiagnosis *Wilson disease*. Kadar tembaga saliva yang menjadi acuan belum ditentukan (Bonilha et al., 2023). Penelitian dalam 5 tahun terakhir belum ada yang mengevaluasi kegunaan saliva sebagai alat bantu diagnostik *Tourette's syndrome*. Penelitian terkait ditemukan telah dipublikasi pada tahun 1987 berupa peningkatan kadar amilase saliva (COHEN et al., 1987).

SIMPULAN

Perubahan proteomik dan metabolomik pada saliva pasien dengan *movement disorder* yang disebabkan *Parkinson's Disease*, *Huntington disease*, dan *Wilson disease* menjadi jalan bagi saliva sebagai alat bantu diagnostik. Perkembangan penelitian masih banyak yang terbatas pada pengungkapan protein yang terlibat, namun sudah terdapat alat otomatis yang dikembangkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Behl, T., Kumar, S., Althafar, Z. M., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Badavath, V. N., Yadav, S., Bhatia, S., & Al-Harrasi, A. (2022). Exploring the role of ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Molecular Neurobiology*, 59(7), 4257–4273. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12035-022-02851-1>
- Bonilha, P. Á. A. M., de Souza, V. C., Brandão, I., Costa, F. S., Amaral, C. D. B., Betini, B. G., Barbosa, E. R., & Teive, H. A. G. (2023). Elevated salivary copper concentration in patients with Wilson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 116, 105893.
- Boroumand, M., Olianias, A., Cabras, T., Manconi, B., Fanni, D., Faa, G., Desiderio, C., Messina, I., & Castagnola, M. (2021). Saliva, a bodily fluid with recognized and potential diagnostic applications. *Journal of Separation Science*, 44(19), 3677–3690.
- Cao, Z., Wu, Y., Liu, G., Jiang, Y., Wang, X., Wang, Z., & Feng, T. (2019). α -Synuclein in salivary extracellular vesicles as a potential biomarker of Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 696, 114–120. <https://doi.org/https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.030>
- COHEN, D. J., ORT, S., CARUSO, K. A., ANDERSON, G. M., HUNT, R. D., SHAYWITZ, B. A., KREMENITZER, M., & LECKMAN, J. F. (1987). Parotid gland salivary secretion in Tourette's syndrome and attention deficit disorder: A model system for the study of neurochemical regulation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 26(1), 65–68. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/00004583-198701000-00013>
- Corey-Bloom, J., Fischer, R. S., Kim, A., Snell, C., Parkin, G. M., Granger, D. A., Granger, S. W., & Thomas, E. A. (2020). Levels of interleukin-6 in saliva, but not plasma, correlate with clinical metrics in Huntington's disease patients and healthy control subjects. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6363.
- De Bartolo, M. I., Vivacqua, G., Belvisi, D., Mancinelli, R., Fabbrini, A., Manzo, N., Costanzo, M., Leodori, G., Conte, A., & Fabbrini, G. (2023). A combined panel of salivary biomarkers in de novo Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 93(3), 446–459.
- Desyanti, H. H., Hasim, E., Khomariyah, Z. Q., Mahsusiah, W. A. O., & Faulandia, I. (2023). Pengaruh Pendidikan Tentang Manfaat Baby Spa Untuk Pertumbuhan Dan Perkembangan Bayi 3-12 Bulan: Literatur Review. *Jurnal Ners*, 7(1), 1–6.
- Figura, M., Sitkiewicz, E., Świdarska, B.,

- Milanowski, Ł., Szlufik, S., Kozirowski, D., & Friedman, A. (2021). Proteomic profile of saliva in Parkinson's disease patients: A proof of concept study. *Brain Sciences*, *11*(5), 661.
- Granger, S. W., & Thomas, E. A. (2023). Saliva as a Relevant Biofluid for Huntington's Disease Biomarker Research. *Biomarkers for Huntington's Disease: Improving Clinical Outcomes*, 77–97. https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-031-32815-2_4.
- Herrero-Lorenzo, M., Perez-Perez, J., Escaramis, G., Martinez-Horta, S., Perez-Gonzalez, R., Rivas-Asensio, E., Kulisevsky, J., Gamez-Valero, A., & Marti, E. (2023). Small RNAs in plasma extracellular vesicles define biomarkers of premanifest changes in Huntington's disease. *BioRxiv*, 2012–2023.
- Jiang, Y., Chen, J., Sun, Y., Li, F., Wei, L., Sun, W., Deng, J., Yuan, Y., & Wang, Z. (2021). Profiling of differentially expressed microRNAs in saliva of Parkinson's disease patients. *Frontiers in Neurology*, *12*, 738530.
- Massey, R. S., McConnell, E. M., Chan, D., Holahan, M. R., DeRosa, M. C., & Prakash, R. (2023). Non-invasive Monitoring of α -Synuclein in Saliva for Parkinson's Disease Using Organic Electrolyte-Gated FET Aptasensor. *ACS Sensors*, *8*(8), 3116–3126.
- Orive, G., Lopera, F., & Carro, E. (2022). Saliva is a Good Candidate to be the new gold-standard sample for neurodegenerative diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*, *87*(4), 1497–1501. <https://doi.org/https://doi.org/10.3233/JAD-220144>.
- Parkin, G. M., Corey-Bloom, J., Snell, C., Smith, H., Laurenza, A., Daldin, M., Bresciani, A., & Thomas, E. A. (2023). Salivary Huntingtin protein is uniquely associated with clinical features of Huntington's disease. *Scientific Reports*, *13*(1), 1034.
- Paul, S. A., Mondal, G. P., Bhattacharyya, R., Ghosh, K. C., Das, S., Das, S., Krishna, H., & Patra, C. (2021). Clinical spectrum of movement disorders in neurology inpatients in a tertiary care centre. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, *12*(03), 581–585.
- Pawlik, P., & Błochowiak, K. (2021). The role of salivary biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Diagnostics*, *11*(2), 371. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/diagnostics11020371>
- Pellegrini, M., Bergonzoni, G., Perrone, F., Squitieri, F., & Biagioli, M. (2022). Current diagnostic methods and non-coding RNAs as possible biomarkers in Huntington's disease. *Genes*, *13*(11), 2017.
- Reiskha Dewi, E. (2023). *Pengaruh terapi bermain storytelling (bercerita) terhadap tingkat nyeri saat prosedur invasif pada anak prasekolah di rumah sakit Dr. Bratanata Kota Jambi*. Universitas Jambi.
- van der Veen, S., Klamer, M. R., Elting, J. W. J., Koelman, J., Van der Stouwe, A. M. M., & Tijssen, M. A. J. (2021). The diagnostic value of clinical neurophysiology in hyperkinetic movement disorders: a systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, *89*, 176–185.