



Potensi *Nanobiosensor* sebagai Basis Alat Deteksi Dini OSCC Melalui Pengenalan *Saliva Cancer Biomarker* Kanker Air Liur (CEA): Tinjauan Sistematis

The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

¹⁾ Nazhifa Najmi Mumtaz S, ²⁾ Ghaitsa Farah Najla Aidah, ³⁾ Fadia Amalina Putri
^{1,2,3} Universitas Brawijaya, Indonesia

*Email: ¹⁾ nazhifanajmi@gmail.com, ²⁾ ghaitsafarahnajla@gmail.com, ³⁾ heyiampedt@gmail.com

*Correspondence: ¹⁾ Nazhifa Najmi Mumtaz S

DOI:

10.59141/comserva.v3i09.1143

ABSTRAK

Menurut data World Health Organization (WHO) tahun 2020, jumlah kasus kanker mulut global mencapai lebih dari 377 ribu, dengan angka kematian mencapai lebih dari 177 ribu. Kanker mulut seringkali didiagnosis pada tahap lanjut karena gejalanya yang tidak spesifik. Kurangnya ketelitian dan tingkat pengetahuan dalam diagnosis, menyebabkan keterlambatan diagnosis. Alat deteksi dini, mampu mengoptimalkan diagnosis kanker mulut pada stadium awal. Tujuan penelitian ini untuk membahas peran dan mekanisme nanobiosensor dalam sistem deteksi dini kanker mulut melalui berbagai metode. Metode penelitian ini merupakan systematic review dengan pencarian research gap menggunakan strategi PICO di database PubMed, Google Scholar, dan Science Direct. Kanker mulut adalah jenis kanker yang terjadi pada saluran aerodigestif atas, melibatkan jenis tumor ganas, termasuk karsinoma dari epitel dan sarkoma. Nanobiosensor adalah sensor yang menggunakan elemen biologis sebagai komponen diagnostik dan elektroda sebagai transduser. Alat deteksi dini kanker mulut berbasis *nanobiosensor* mengikat antibodi pada droplet saliva berukuran nano. *Biomarker Carcinoembryonic Antigen* (CEA) dan Cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) dalam air liur memiliki konsentrasi yang lebih tinggi pada pasien kanker. Nanostruktur ZrO₂ pada permukaan kaca akan berikatan dengan antibodi, menghasilkan respons arus. Ada berbagai metode yang dapat digunakan dalam sistem ini, seperti OFNASET, kromatografi kertas sederhana, Surface-enhanced Raman scattering (SERS), teknologi profil multi-analitik Luminex (xMAP), Asai Immunosorbent Metal-Linked (MeLISA), dan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Kesimpulan: Alat deteksi dini kanker mulut berbasis nanobiosensor dengan pengenalan cancer biomarker dalam saliva merupakan sistem yang dapat diterapkan dalam tata laksana diagnosis kanker mulut dengan hasil akurat dan valid.

Kata Kunci: Kanker Mulut, Diagnosis, Saliva, Nanobiosensor, Biomarker

ABSTRACT

According to World Health Organization (WHO) data in 2020, the number of global oral cancer cases reached more than 377 thousand, with a death rate of more than 177 thousand. Oral cancer is often diagnosed at an advanced stage because of its nonspecific symptoms. Lack of thoroughness and level of knowledge in diagnosis, leads to delay in diagnosis. Early detection tools, able to optimize the diagnosis of oral cancer at an early stage. The purpose of this study is to discuss the role and mechanism of nanobiosensors in oral cancer early detection systems through various methods. This research method is a systematic review

with research gap search using PICO strategy in PubMed, Google Scholar, and Science Direct databases. Oral cancer is a type of cancer that occurs in the upper aerodigestive tract, involving types of malignant tumors, including carcinomas of the epithelium and sarcomas. Nanobiosensors are sensors that use biological elements as diagnostic components and electrodes as transducers. Nanobiosensor-based oral cancer early detection tools bind antibodies to nano-sized salivary droplets. Biomarkers Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) in saliva have higher concentrations in cancer patients. The ZrO₂ nanostructure on the glass surface will bind to the antibody, resulting in a current response. There are various methods that can be used in this system, such as OFNASET, simple paper chromatography, Surface-enhanced Raman scattering (SERS), Luminex multi-analytical profiling technology (xMAP), metal-linked immunosorbent assay (MeLISA), and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Conclusion: Nanobiosensor-based oral cancer early detection tool with cancer biomarker recognition in saliva is a system that can be applied in the management of oral cancer diagnosis with accurate and valid results.

Keywords: *Oral Cancer, Diagnosis, Saliva, Nanobiosensors, Biomarkers*

PENDAHULUAN

Kanker mulut adalah suatu penyakit mulut ganas yang menyerang bagian rongga mulut dan struktur maksilofasial (Adityawan et al., 2023). WHO dan UICC menguraikan bahwa kanker mulut dapat terjadi pada bagian buccal mucosa, maxillary gingiva, mandibular gingiva, hard palate, lidah, dan dasar mulut. Kanker mulut termasuk pada urutan keenam dengan kanker paling umum yang terjadi di dunia. Menurut data World Health Organization (WHO) pada tahun 2020, jumlah kasus kanker mulut dunia mencapai lebih dari 377 ribu, dengan angka kematian mencapai lebih dari 177 ribu.

Lebih dari 90% angka kejadian kasus kanker mulut dikarenakan oleh oral squamous cell carcinoma (OSCC) (Dohude & Audria, 2022). Deteksi dini untuk menentukan tingkatan atau stadium kanker mulut memiliki urgensi yang tinggi. Dikarenakan jika keganasan terdeteksi pada tahap T1, tingkat kelangsungan hidup menjadi 90%, sedangkan pada tahap T3 dan T4, tingkat kelangsungan hidup turun menjadi 20% (Gualtero et al., 2020), dan pada tahap T4, kanker mulut akan metastasis dan menyebar ke organ lain tubuh (Afriza, n.d.), Tata laksana screening diagnosis dini kanker mulut pada mukosa oral dapat dilakukan dengan metode pewarnaan toluidine biru, sitologi mulut, biopsi, spektroskopi fluoresensi, chemiluminescent illumination, palpasi maupun visual untuk mendeteksi adanya OSCC dan bentuk progresifnya.

Semua metode diagnosis tersebut umumnya mahal, invasif, membutuhkan waktu lama, memerlukan peralatan khusus, serta perlakuan pada sampel darah, serum, dan jaringan (Hasanzadeh et al., 2018). Meskipun dapat dilakukan screening secara sederhana, bentuk lesi dan tumor pada tahap awal kanker mulut seringkali tidak menimbulkan gejala yang spesifik dan mudah untuk dikenali (Hamzah et al., 2021). Adanya kurangnya ketelitian dan tingkat pengetahuan tenaga medis serta keterlambatan pasien dalam menyadari dan merasakan keluhan yang berasal dari gejala yang dialami, membuat lebih dari separuh penderita mengalami keterlambatan dalam diagnosis sehingga baru dapat diketahui saat stadium lanjut dengan tingkat pengobatan dan perawatan yang semakin sulit.

Saliva merupakan suatu zat kaya biomarker yang dapat menjadi suatu indikator dalam penilaian diagnosis dini kanker mulut. Terdapat interleukin (IL)-8 mRNA, IL-8 protein, Biomarker Carcinoembryonic Antigen (CEA), dan dan Cytokeratin Fragment 19 (CYFRA 21-1) pada penderita

kanker mulut. Pengenalan biomarker tersebut, tersistem oleh nanobiosensor dimana pada mekanismenya memiliki beberapa metode seperti OFNASET, kromatografi kertas sederhana, Surface-enhanced Raman scattering (SERS), teknologi profil multi-analitik Luminex (xMAP), asai immunosorbent metal-linked (MeLISA), dan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Potensi tersebut dapat menjadi solusi untuk pembaharuan metode diagnosis dini kanker mulut yang efektif, non-invasif, dan akurat.

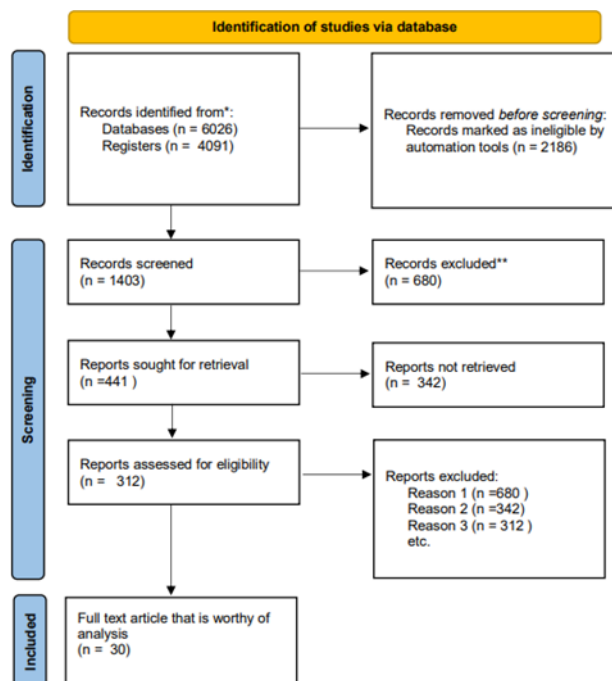
Menurut Kasımoğlu et al., (2020) penelitian dari Turki dengan judul *nanomaterials and Nanorobotics in Dentistry : A Review* menyatakan bahwa Nanoteknologi memiliki potensi besar dalam pengembangan perangkat baru dan material nano yang efektif yang dapat digunakan dalam pengelolaan kesehatan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Ahmad et al., (2023), memberikan tinjauan komprehensif mengenai kemajuan terkini dalam teknologi nanobiosensor untuk mendeteksi biomarker kanker melalui teknik optik dan fotoelektrokimia. Jumlah pasien yang digunakan sampel dalam penelitian Ahmad sebanyak 100 pasien sedangkan dalam penelitian ini sampel yang digunakan adalah 50 artikel penelitian internasional terkait judul penelitian, masing-masing menggunakan metode klinis ELISA. Tujuan penelitian ini untuk membahas peran dan mekanisme nanobiosensor dalam sistem deteksi dini kanker mulut melalui pengenalan saliva biomarker CEA, CYFRA 21-1, IL-8 mRNA, dan IL-8 Protein dalam metode OFNASET, SERS, xMAP, MeLISA, dan ELISA. Manfaat penelitian ini sebagai sumber rujukan informasi ilmiah terkait biomarker saliva CEA, CYFRA 21-1, IL-8 mRNA, dan IL-8 Protein pada alat deteksi dini kanker mulut berbasis biosensor serta sebagai inovasi metode deteksi dini kanker mulut berbasis biosensor dengan pengenalan saliva biomarker.

METODE

Penelitian ini merupakan systematic review dengan pencarian research gap menggunakan strategi PICO (Population, Intervention, Compare/intervention, Outcome) di database PubMed, Google Scholar, dan Science Direct. Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian deskriptif dengan metode PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews). Populasi adalah keseluruhan subyek penelitian, di mana subyek tersebut telah memenuhi kriteria yang telah ditetapkan peneliti. Pada penelitian systematic review, yang menjadi populasi adalah jurnal internasional terkait judul penelitian. Sampel adalah sebagian dari populasi yang karakteristiknya hendak diteliti. Pada penelitian systematic review, sampel yang digunakan adalah 50 artikel penelitian internasional terkait judul penelitian.

Prosedur Pengumpulan Data

Literatur dikumpulkan dengan pencarian menggunakan database elektronik seperti PUBMED, Science Direct, dan Google Scholar. Prosedur pengumpulan data dilakukan secara sistematis dengan menggunakan diagram PRISMA.



Gambar 1. Diagram PRISMA

HASIL DAN PEMBAHASAN

Saliva mengandung profil molekuler yang mencerminkan penyakit sistemik telah membuka pintu bagi metodologi diagnostic non-invasif baru: 'Salivary Diagnostic'. Biomarker saliva seperti Interleukin-8 (IL-8) (konsentrasi di atas 600 pg/mL pada penderita kanker), IL-8 protein (dengan konsentrasi di atas 250 pg/MI pada penderita kanker), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-1 β (IL-1 β), TNF α , Endotheline-1 (ET-1), HNP-1, hsa-miR- 200a dapat digunakan untuk diagnosis dini dan prognosis kanker mulut. Cyfra 21-1 adalah fragmen larut dari cytokeratin-19 yang dilepaskan selama apoptosis sel. Antigen Cyfra 21-1 disekresikan dalam jumlah besar dalam saliva. Pada individu normal, kadar Cyfra 21-1 diukur sekitar 3,8 ng/mL sementara pada pasien kanker, meningkat di atas 5 ng/mL. Sensivitas Cyfra 21-1 untuk diagnosis kanker mulut lebih dari 90%. Antigen Carcinoembryonic (CEA) yang pada saliva orang sehat ditemukan konsentrasi sangat rendah (0-3 ng/mL) dan meningkat melebihi 5 ng/mL dalam sampel saliva pasien yang menderita kanker.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa metode OFNASET dapat mendeteksi biomarker saliva untuk kanker mulut yaitu thioredoxin dan interleukin-8 [IL-8]) dan empat biomarker mRNA saliva (SAT, ODZ, IL-8, dan IL-1b) dapat mendeteksi kanker mulut dengan spesifitas dan sensitivitas yang tinggi. OFNASET menggaungkan beberapa teknologi di dalamnya self- assembled monolayers (SAM), bionanotechnology, cyclic enzymatic amplification, and microfluidics, with several well-established techniques including microinjection molding, hybridization-based detection, and molecular purification. IL-8 secara signifikan memperoleh nilai receiver operator characteristic sebesar 0,95, sensitivitas 86%, dan spesifitas 97% pada ambang batas 600 pg/ml. Kombinasi dari empat biomarker di atas, menghasilkan receiver operator characteristic sebesar 0,95, spesifitas 91%, dan sensitivitas 91%. Memiliki keunggulan metode pengambilan sampel yang mudah, murah, minim rasa sakit (non-invasif),

serta platform diagnostik akurat dan kuantitatif. Dengan kekurangan melibatkan biaya tinggi untuk pengembangan dan pengaplikasian alat.

Metode SERS dapat mendeteksi biomarker kanker mulut di saliva berupa: CEA, cyfra 21-1, thioredoxin, dan Interleukin-8 (IL-8). SERS mendeteksi struktural yang sangat sensitif dari analit dengan konsentrasi rendah melalui penguatan medan elektromagnetik yang dihasilkan oleh excitasi plasmon permukaan terlokalisasi. Metode berhasil membedakan pasien normal dari pasien kanker dengan spesifisitas 81% dan sensitivitas 92%. SERS memiliki keunggulan: teknologi mikrofluida memungkinkan proses besar-besaran secara otomatis dan berulang dalam volume nanoliter, efektif menghindari interferensi air, desain unit chip, deteksi biomarker yang tinggi dapat dihasilkan secara efisien, serta mampu mendeteksi dalam volume kecil. Di sisi lain, SERS memiliki kekurangan: cenderung memberikan informasi tentang struktur molekuler relatif daripada identifikasi absolut, SERS sangat sensitif terhadap kondisi permukaan substrat, reproduktibilitas antar percobaan atau antar laboratorium sulit dicapai.

Prinsip dari teknologi xMAP didasarkan pada konsep larutan (suspensi) array. Teknologi xMAP menggunakan mikrosfera atau butiran yang diberi label, memungkinkan penangkapan simultan dari beberapa analit dari satu reaksi. Xmap dapat mendeteksi biomarker kanker mulut saliva berupa IL-8 and IL-1 β . Keunggulan teknologi Luminex xMAP terletak pada sensitivitas tinggi, throughput, dan efisiensinya. Analisis ROC menunjukkan nilai ROC sebesar 0,80 dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 80%. Kekurangan dari teknologi xMAP adalah adanya kemungkinan reaktif silang antar antibodi.

Metode MeLISA dapat mendeteksi CEA, Cyfra 21-1, dan MMP-1. Partikel logam menghasilkan sinyal yang dapat diukur, intensitasnya berkorelasi dengan konsentrasi biomarker dalam sampel. mELISA memiliki spesifisitas tinggi, mampu membedakan biomarker tertentu dengan akurat, dan memiliki sensitivitas tinggi, mampu mendeteksi jumlah biomarker yang sangat kecil, bahkan pada tingkat pikogram. Meskipun menawarkan deteksi multi-biomarker yang komprehensif, implementasi mELISA memerlukan prosedur dan peralatan yang kompleks, menjadikannya relatif mahal dan memakan waktu.

ELISA dapat mendeteksi saliva biomarker kanker mulut berupa CEA, Cyfra 21-1, dan MMP-1. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) adalah teknik di mana antibodi atau antigen dilabeli dengan enzim, antigen tersebut secara khusus diimobilisasi dalam fase cair, dan interaksi tersebut dideteksi melalui pewarnaan yang disebabkan oleh reaksi enzimatis antara uji dan substrat kromogenik. Hasil yang diperoleh dari uji ELISA memiliki tingkat akurasi 100%, dengan kemungkinan hasil positif palsu dan negatif palsu. Sensitivitas dengan nilai 100% dan spesifitas dengan nilai 95%. ELISA mampu mendeteksi zat target (antigen atau antibodi) dalam jumlah kecil, bahkan hingga level picogram, sehingga sangat sensitif. Teknik ELISA dapat diotomatisasikan, meminimalkan keterlibatan manual dan meningkatkan konsistensi hasil. dapat digunakan untuk mengukur konsentrasi relatif dari zat target dalam sampel, karena respons enzimatis yang dihasilkan berkorelasi dengan jumlah zat target. Memiliki keterbatasan dalam analisis eksosom karena sensitivitas yang rendah dan prosedur yang rumit.

Studi literatur dilakukan dengan cara menelaah artikel penelitian terpublikasi yang memiliki keterkaitan dengan pertanyaan klinis yang telah dibuat. Alur penyeleksian artikel menggunakan metode PICO (Population, Intervention, Compare/intervention, Outcome) yaitu sebagai berikut:

Tabel 1. PICO

Patient, Population, Problem	:	Pasien Oral Squamous Cell Carcinoma
Intervention	:	Cara pendeteksian dini kanker mulut <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i> dengan cara non invasif serta efektif
Comparison	:	Teknis biopsi jaringan, TBVS, sitologi mulut, spektroskopi fluoresensi, skrining palpasi visual untuk pengambilan sampel penyakit kanker mulut
Outcome	:	Evaluasi potensi berbagai metode nanobiosensor terhadap pengenalan <i>saliva oral cancer biomarker</i> untuk kanker mulut <i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>

Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur antara lain “*Biomarker saliva and Oral Squamous Cell Carcinoma*”, “*MeLISA for Oral Cancer*”, “*Conventional techique and Oral Cancer*”, “*Nanotechnology Compared with Conventional technique for detection Oral Cancer*”.

Sintesis Data

Jurnal penelitian yang telah diperoleh dan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi diakumulasi, lalu disusun ringkasan dalam bentuk tabel meliputi penulis-tahun, judul artikel ilmiah, jenis penelitian, nanopartikel yang digunakan, serta hasil penelitian :

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian yang Digunakan	Biomarker Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
Zhou & Liu, (2023)	China	<i>Detection of serum Cyfra 21-1 in patients with primary oral squamous cell carcinoma</i>	100 pasien OSCC dan 56 subjek sehat	in vitro	Cyfra 21-1	ELISA	Konsentrasi serum Cyfra 21-1 pada 38 pasien OSCC dengan uji ELISA dan menemukan bahwa konsentrasi tersebut cocok untuk penggunaan klinis dalam mendeteksi lesi dini (sensitivitas deteksi adalah 84%) serta dalam pemantauan kemanjuran pengobatan.
Minami et al., (2023)	Jepang	<i>Extracellular vesicle-based liquid biopsies in cancer: Future biomarkers for oral cancer</i>	40 pasien OSCC	in vivo	EV based liquid biopsies	ELISA	Biopsi cair berbasis EV secara aktif memberi sinyal sebagai

1) Nazhifa Najmi Mumtaz S, 2) Ghaitsa Farah Najla Aidah, 3) Fadia Amalina Putri
The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian yang Digunakan	Biomarker yang Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
							biomarker lingkungan in vivo dan fisiologis kanker.
Ahmad dkk, 2023	Ara b Sau di	<i>Recent advances in optical and photoelectrochemical nanobiosensor technology for cancer biomarker detection</i>	100 pasien	in vitro	Optical and photoelectrochemical biosensors	MNP	Memberikan tinjauan komprehensif mengenai kemajuan terkini dalam teknologi nanobiosensor untuk mendeteksi biomarker kanker melalui teknik optik dan fotoelektrokimia.
Goldoni et al., (2021)	USA	<i>Recent advances in graphene-based nanobiosensors for salivary biomarker detection</i>	100 pasien	in vivo	Cyfra 21-1	ELISA	Biosensor graphene telah dikembangkan untuk deteksi biomarker air liur yang dikategorikan sebagai biomarker virus/bakteri, biomarker kanker, dan zat yang mengindikasikan kesehatan.
Ming Chi dkk, 2019	Taiwan	<i>Assessment of candidate biomarkers in paired saliva and plasma samples from oral cancer patients by targeted mass spectrometry</i>	30 pasien OSCC dan 30 pasien sehat	in vitro	RNAs, DNAs	MRM and SISCAP A-MRM	Uji SISCAPA-MRM memiliki sensitivitas deteksi yang lebih tinggi dibanding uji MRM dan dapat mengukur lebih banyak target pada sampel air liur dan plasma.
Hsiao et al.,	China	<i>An immuno-MALDI</i>	9 pasien	in vitro	Matrix	Immuno-	Mendeteksi

1) **Nazhifa Najmi Mumtaz S,** 2) **Ghaisa Farah Najla Aidah,** 3) **Fadia Amalina Putri**

The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian yang Digunakan	Biomarker yang Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
(2020) (Hsiao et al., 2020)		<i>mass spectrometry assay for the oral cancer biomarker, matrix metalloproteinase-1, in dried saliva spot samples</i>	OSCC dan 5 pasien sehat		Metalloprotease-1 (MMP1)	MALDI technology	peningkatan kadar MMP1 dalam air liur (berkisar antara 5,95 hingga 242,52 ng/ml) pada 7 dari 9 kasus OSCC, sementara MMP1 tidak terdeteksi pada sampel dari 5 donor sehat.
Chattopadhyay & Panda, (2019)	India	<i>Recent trends of saliva omics biomarkers for the diagnosis and treatment of oral cancer</i>	200 pasien	in vitro	RNA and miRNA	SERS	Penerapan biomarker “Omics” berbasis air liur dapat mengatasi prosedur invasif menyakitkan yang digunakan untuk diagnosis kanker mulut, namun penerapan air liur sebagai diagnosis memiliki keterbatasan karena kurangnya korelasi antara biomolekul darah dan air liur.
Zhou dkk, 2023	China	<i>Saliva biomarkers in oral disease</i>	40 pasien	in vivo	saliva (inorganic ions, DNA, mRNA, miRNA, proteins, and metabolites)	ModPipe	Biomarker air liur memberi bantuan non-invasif untuk melengkapi temuan klinis, namun semua variabel dapat mempengaruhi hasil ketika menafsirkan penyakit mulut.

1) **Nazhifa Najmi Mumtaz S,** 2) **Ghaisa Farah Najla Aidah,** 3) **Fadia Amalina Putri**
The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian	Biomarker yang Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
Chu et al., (2023)	Taiwan	<i>Clinical validation of a saliva- based matrix Metalloproteinase- 1 rapid strip test for detection of oral cavity cancer</i>	Pasien kontrol kesehatan: 171 Pasien kasus OMPD: 236 Pasien kasus OSCC: 196 Total sampel: 603	in vivo	MMP-1	ELISA	Kadar ludah MMP-1 yang diukur menggunakan RST (Rapid Strip Test) dan ELISA sangat sebanding dan kedua tes tersebut dapat secara efektif membedakan kelompok OSCC (Oral Squamous Cell Carcinoma) dan kelompok non-kanker. Sensitivitas ELISA 80,61% , spesifitas ELISA 86,24%. ELISA secara signifikan untuk skrining massal.
Falamas et al., (2021)	Romania	<i>Rapid and noninvasive diagnosis of oral and oropharyngeal cancer based on micro-Raman and FT-IR spectra of saliva</i>	100 pasien	in vitro	Micro-Raman and Fourier transform infrared (FT- IR)	Micro-RAM	Mengungkapkan perbedaan besar antara tingkat klasifikasi dan karakteristik spektrum pada kelompok kontrol dan kelompok kanker.
Julu dkk, 2022	China	<i>The impact of ALDH7A1 variants in oral cancer development and prognosis</i>	20 pasien kanker mulut	in vitro	ALDH7A1	CLS	Bahwa mutasi ALDH7A1 rs13182402, yang terkait dengan ekspresi ALDH7A1 yang tinggi, mungkin menjadi faktor prognostik yang menguntungkan bagi pasien

1) **Nazhifa Najmi Mumtaz S,** 2) **Ghaisa Farah Najla Aidah,** 3) **Fadia Amalina Putri**

The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian yang Digunakan	Biomarker yang Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
							dengan kanker mulut. Validasi lebih lanjut secara in vitro dan in vivo diperlukan di masa depan.
Rodríguez-Molinero et al., (2022)	Spain	<i>Advances in the Diagnosis, Monitoring, and Progression of Oral Cancer through Saliva: An Update</i>	429 pasien OSCC dan 391 pasien sehat	in vivo	FDA-NIH	FDA-NIH	Biomarker air liur merupakan alat diagnostik baru yang menjanjikan. Meskipun ada banyak biomarker yang sifatnya berbeda hasil menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi serta efisiensi.
Kumar et al., (2021)	India	<i>Zirconia-based nanomaterials: recent developments in synthesis and applications</i>	100 pasien	in vivo	zirconia	Zirconia nanofiber	Penggunaan bahan nano berbasis ZrO ₂ dalam beberapa solusi biomedis untuk identifikasi sebagai pendekatan inovatif karena biayanya yang rendah dan sifatnya kurang beracun.
Khurshid et al., (2018)	Arab Saudi	<i>Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection</i>	37 pasien OSCC	in vitro	Cyfra 21-1	(DSTA)	Air liur manusia benar benar merupakan biofluid unik dengan potensi klinis dan diagnostik yang sangat besar, saliva manusia sebagai spesimen dan

1) **Nazhifa Najmi Mumtaz S,** 2) **Ghaisa Farah Najla Aidah,** 3) **Fadia Amalina Putri**

The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian	Biomarker yang Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
							diharapkan memainkan peran penting untuk mengungkap rahasia diagnosis dan pathogenesis kanker mulut.
Feng dkk, 2019	China	<i>Salivary protease spectrum biomarkers of oral cancer</i>	80 saliva pasien OSCC	in vitro	MMP-1, cathepsin V, kalikrein 5 dan ADAM9	ELISA	Ekspresi kalikrein 5, cathepsin V atau Protein ADAM9 dalam garis sel kanker dianalisis dengan western blot. β -aktin digunakan sebagai kontrol pemuatan. Ekspresi intraseluler (merah) kalikrein 5, cathepsin V atau ADAM9 dalam garis sel kanker yang dianalisis dengan imunofluoresensi.
Chiamulera et al., (2021)	Brazil	<i>Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis</i>	18-300 pasien	in vitro	IL-8, I L-6, TNF- α , IL-1 β dan IL-10	ELISA	Sitokin pro-inflamasi jenis IL-8 dan IL-6 dapat dieksplorasi di masa depan untuk menentukan menghentikan potensi nyata sebagai biomarker untuk OC.
Man dkk, 2022	Arab Saudi	<i>Fucoidan/hyaluronic acid cross-linked zein</i>	100 pasien	in vivo	Zn , ZHF, HA	FU, Zn dan HA	ZHF dinilai menggunakan

1) Nazhifa Najmi Mumtaz S, 2) Ghaitsa Farah Najla Aidah, 3) Fadia Amalina Putri

The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian	Biomarker yang Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
		<i>nanoparticles loaded with fisetin as a novel targeted nanotherapy for oral cancer</i>			dan FU		kanker mulut yang diinduksi 4-nitroquinoline 1-oksida (4-NQO) in- vivo; ZHF secara signifikan mengurangi kadar biomarker serum spesifik OSCC, tingkat tumor histologis, dan meningkatkan kadar caspase-3
Qiu et al., (2021)	China	<i>Blocking circ-SCMH1 (hsa_circ_0011946) suppresses acquired DDP resistance of oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells both in vitro and in vivo by sponging miR-338-3p and regulating LIN28B</i>	62 pasien awal stadium OSCC	in vivo dan in vitro	circ-SCMH1	fcirc-SCMH1, micr RNA (miR)-338-3p and Lin-28 homolog B (LIN28B)	menunjukkan disregulasi dan perannya dari circ-SCMH1, miR-338-3p dan LIN28B dalam ketahanan DDP jaringan dan sel OSCC. Circ-SCMH1, sebagai onkogen, mungkin berkontribusi terhadap perkembangan ganas dan resistensi DDP sel OSCC baik in vitro dan in vivo melalui sekresi EVs dan jalur circ-SCMH1/miR-338-3p/LIN28B.
Hall et al., (2019)	USA	<i>A Review of the Role of Carcinoembryonic Antigen in Clinical Practice</i>	447 pasien	in vitro	CEA	ELISA	CEA berperan dalam prognosis dan perencanaan pengobatan dan pengawasan pasien dengan CRC.

1) Nazhifa Najmi Mumtaz S, 2) Ghaita Farah Najla Aidah, 3) Fadia Amalina Putri

The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian	Biomarker yang Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
Zhong dkk, 2021	China	<i>Detection of Serum Cyfra 21-1 in Patients with Primary Oral Squamous Cell Carcinoma</i>	100 pasien OSCC, 56 pasien sehat	in vitro	CYFRA 21-1	ELISA	Biosensor CYFRA 21-1 telah terbukti efisien dalam mendeteksi CYFRA 21-1 dalam rentang linier lebar 0,1-50 ngmL dengan sensitivitas yang sangat baik dan deteksi batas 7,2 pgmL-1.
Panta, 2019	India	<i>Saliva Based Point of Care in Oral Cancer Detection : Current Trend and Future Opportunities</i>	100 pasien	in vitro	CEA	ELISA, OFNASET, MeLIS A, SERS, xMAP	Teknologi membantu mendeteksi mutasi, seperti “pelepasan dan pengukuran yang diinduksi medan listrik”.
Kasimoglu dkk, 2020	Turki	<i>Nanomaterials and Nanorobotics in Dentistry : A Review</i>	100 pasien	in vitro	IL-8 mRNA	OFNASET	Nanoteknologi memiliki potensi besar dalam pengembangan perangkat baru dan material nano yang efektif yang dapat digunakan dalam pengelolaan kesehatan.
Wang et al., (2023)	China	<i>Semiconductor Based Surface Enhanced Raman Scattering (SERS): From Active Materials to Performance Improvement</i>	100 pasien	in vitro	CEA	SERS	SERS berbasis semikonduktor memiliki mekanisme yaitu peningkatan elektromagnetik dan kimia, dengan bahan aktif oksida logam, elemen tunggal logam transisi, semikonduktor dikalkogenida, dan semikonduktor organik.
S.Tanaka dkk, 2020	Jepang	<i>Cytokeratin 19 as a Biomarker of Highly Invasive Oral Squamous Cell</i>	100 pasien OSCC	In Vitro	Cytokeratin-19 (CK19)	Im-immunohistochemistry	CK19 terlibat dalam invasi dan metastasis pada OSCC dan

1) **Nazhifa Najmi Mumtaz S,** 2) **Ghaitsa Farah Najla Aidah,** 3) **Fadia Amalina Putri**

The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian yang Digunakan	Biomarker	Metode Klinis	Hasil Penelitian
		<i>Carcinoma With Metastatic Potential</i>			CYFRA 21-1		menunjukkan beberapa bukti bahwa CK19 dapat menjadi biomarker baru untuk OSCC yang sangat invasif dengan potensi metastasis.
X.-J. Chen et al., (2018)	China	<i>Nanotechnology: a promising method for oral cancer detection and diagnosis</i>	mulut sampel dan 49 controls	In vivo	s IL-6, IL-8, VEGF-A, and VEGF-C	ELISA	Parameter kinerja nanopartikel-seperti biokompatibilitas, ukuran spesifik fungsi dan bentuk, waktu paruh sirkulasi darah, dan penargetan yang spesifik molekul permukaan sel-dapat dikontrol dengan modulasi bahan fabrikasi, metode atau kimia permukaannya, menjadikan nanopartikel sebagai bahan diagnostik yang menjanjikan.
X. Wang dkk, 2023	China	<i>Multifunctional AuNPs HRP FeMOF Immune Scaffold with a Fully Automated Saliva Analyzer for Oral Cancer Screening</i>	Pasien Clinical Subject: 32 orang	In Vitro	Cyfra 21-1	Fully automate d saliva analyzer (FASA)	FASA memiliki kinerja yang sebanding untuk deteksi Cyfra21-1 dengan rentang deteksi 3.1–50.0 ng/mL dan R2 sebesar 0.971, serta fitur unggulan dalam otomatisasi penuh, integrasi tinggi, penghematan waktu, dan biaya rendah. Pasien kanker mulut dapat dibedakan secara akurat oleh platform ini

1) Nazhifa Najmi Mumtaz S, 2) Ghaitsa Farah Najla Aidah, 3) Fadia Amalina Putri

The Potential Role of Nanobiosensors in Early Oral Cancer Detection Through Saliva Cancer Biomarker Recognition

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian yang n	Biomarker Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
							dengan korelasi yang sangat baik (R ² sebesar 0,904) dan RSD rata-rata (5,578%) tanpa dilusi sampel.
Lu et al., (2022)	Spanyol	<i>Ultrasensitive immunosensor for Multiplex Detection of Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Yamaguchi Sarcoma Viral Oncogene Homolog 1 (YES1) Based on Eco-friendly Synthesized Gold Nanoparticles</i>	100 pasien	In Vitro	Carcinoembryonic antigen (CEA) dan Yamaguchi Sarcoma viral oncogene homolog 1 (YES1)	Immunosensor	Sinyal imunosensor yang diusulkan linear dari 0,01 hingga 50 ng/mL YES1 dan CEA dan memiliki batas deteksi rendah untuk YES1 dan CEA yaitu 0,0022 dan 0,0034 ng/mL masing-masing. Imunosensor multipel yang telah dibuat juga diuji pada sampel plasma manusia untuk deteksi YES1 dan CEA.
Ling et al., (2022)	China	<i>On-bead DNA synthesis triggered by allosteric probe for detection of carcinoembryonic antigen</i>	14 pasien OSCC	in vitro	CEA	APMB dan ELISA	CEA sebagai model biomarker protein, APMB menunjukkan dua lipat lebih sensitif dibandingkan ELISA tradisional, dan memotong waktu deteksi dari 120 menjadi 70 menit.
Chen et al., (2023)	China	<i>miR-19a may function as a biomarker of oral squamous cell carcinoma (OSCC) by regulating the signaling pathway of miR-19a/GRK6/GPCRs/PKC in a Chinese population</i>	66 pasien	In vitro	miR-19a	Grk6	Secara kolektif, temuan dari penelitian kami mengusulkan bahwa miR-19a adalah mediator penting dalam perkembangan Kanker Sel Skuamosa Oral (OSCC), menawarkan jalur potensial untuk pengembangan

Penulis tahun	Negara penelitian	Judul Artikel Ilmiah	Jumlah sampel	Jenis Penelitian	Biomarker yang Digunakan	Metode Klinis	Hasil Penelitian
Yan et al., (2019)	China	<i>A “sense-and-treat” ELISA using zeolitic imidazolate framework-8 as carriers for dual-modal detection of carcinoembryonic antigen</i>	100 pasien	In vitro	CEA	ELISA	intervensi terapeutik inovatif yang bertujuan untuk mengatur GRK6 dan jalur sinyal turunannya. ELISA “sense-and-treat” berdasarkan Ab2-ZIF-8/CD/TP diusulkan untuk mendeteksi CEA biomarker tumor universal dengan sensitivitas tinggi dan akurasi yang memadai

SIMPULAN

Saliva memiliki oral cancer biomarker yang terdiri dari Interleukin-8 (IL-8), IL-8 protein, Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-1 β (IL-1 β), TNF α , Endotheline- 1 (ET-1), HNP-1, hsa-miR-200a, Cyfra 21-1, Antigen Carcinoembryonic (CEA), serta MMP-1. Cyfra 21-1 dan CEA dapat lebih cepat diketahui dalam konsentrasi yang lebih rendah dibanding protein-protein biomarker lainnya. Dari kelima metode: OFNASET, kromatografi kertas sederhana, Surface-enhanced Raman scattering (SERS), teknologi profil multi-analitik Luminex (xMAP), asai immunosorbent metal-linked (MeLISA), dan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Metode ELISA adalah metode dengan tingkat keakuratan, spesifitas, dan sensitivitas tertinggi dengan jangkauan biomarker yang luas, ELISA mampu menjadi standar dan patokan dari sebuah metode deteksi dini kanker mulut melalui pengenalan oral cancer biomarker di saliva dengan basis nanobiosensor. Integrasi antara oral cancer saliva biomarker dengan berbagai metode di atas memiliki potensi sebagai optimalisasi metode standar dalam tata laksana pemeriksaan dini kanker mulut juga nanobiosensor screening yang efektif, non-invasif, dan memiliki spesifitas dan sensitivitas tinggi.

Implikasi untuk penelitian selanjutnya dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai susunan dan modifikasi bahan pada alat tiap metode yang digunakan untuk memaksimalkan pengembangan deteksi dini kanker mulut melalui pengenalan saliva cancer biomarker.

DAFTAR PUSTAKA

- Adityawan, F., Dentawan, F., & Pritama, A. S. (2023). *Kanker Mulut*. UGM PRESS.
- Afriza, D. (n.d.). *Menggal Potensi Senyawa Nordentatin sebagai Kandidat Antikanker Mulut dengan Molecular Docking-Jejak Pustaka* (Vol. 1). Jejak Pustaka.
- Ahmad, M., Hasan, M., Tarannum, N., & Ahmed, S. (2023). Recent advances in optical and photoelectrochemical nanobiosensor technology for cancer biomarker detection. *Biosensors and Bioelectronics: X*, 100375.
- Chattopadhyay, I., & Panda, M. (2019). Recent trends of saliva omics biomarkers for the diagnosis and treatment of oral cancer. *Journal of Oral Biosciences*, 61(2), 84–94.
- Chen, J., Wang, L., Ma, D., Zhang, H., Fan, J., Gao, H., Xia, X., Wu, W., & Shi, Y. (2023). miR-19a may function as a biomarker of oral squamous cell carcinoma (OSCC) by regulating the signaling pathway of miR-19a/GRK6/GPCRs/PKC in a Chinese population. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 52(10), 971–979.
- Chen, X.-J., Zhang, X.-Q., Liu, Q., Zhang, J., & Zhou, G. (2018). Nanotechnology: a promising method for oral cancer detection and diagnosis. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1–17.
- Chiamulera, M. M. A., Zancan, C. B., Remor, A. P., Cordeiro, M. F., Gleber-Netto, F. O., & Baptistella, A. R. (2021). Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 21(1), 1–16.
- Chu, L. J., Chang, Y.-T., Chien, C.-Y., Chung, H.-C., Wu, S.-F., Chen, C.-J., Liu, Y.-C., Liao, W.-C., Chen, C.-H., & Chiang, W.-F. (2023). Clinical validation of a saliva-based matrix Metalloproteinase-1 rapid strip test for detection of oral cavity cancer. *Biomedical Journal*.
- Dohude, G. A., & Audria, C. (2022). Tingkat pengetahuan mahasiswa kedokteran gigi tentang faktor risiko karsinoma sel skuamosa rongga mulut Knowledge level of oral squamous cell carcinoma risk factors Among dental students. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran*, 34(2), 93–99.
- Falamas, A., Faur, C. I., Ciupe, S., Chirila, M., Rotaru, H., Hedesiu, M., & Pinzaru, S. C. (2021). Rapid and noninvasive diagnosis of oral and oropharyngeal cancer based on micro-Raman and FT-IR spectra of saliva. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 252, 119477.
- Goldoni, R., Scolaro, A., Boccalari, E., Dolci, C., Scarano, A., Inchingolo, F., Ravazzani, P., Muti, P., & Tartaglia, G. (2021). Malignancies and biosensors: A focus on oral cancer detection through salivary biomarkers. *Biosensors*, 11(10), 396.
- Hall, C., Clarke, L., Pal, A., Buchwald, P., Eglinton, T., Wakeman, C., & Frizelle, F. (2019). A review of the role of carcinoembryonic antigen in clinical practice. *Annals of Coloproctology*, 35(6), 294.
- Hamzah, B. d, Akbar, H., Rafsanjani, T. M., Sinaga, A. H., Hidayani, W. R., Panma, Y., & Bela, S. R. (2021). *Teori Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Yayasan Penerbit Muhammad Zaini.
-

Hsiao, Y.-C., Lin, S.-Y., Chien, K.-Y., Chen, S.-F., Wu, C.-C., Chang, Y.-T., Chi, L.-M., Chu, L. J., Chiang, W.-F., & Chien, C.-Y. (2020). An immuno-MALDI mass spectrometry assay for the oral cancer biomarker, matrix metalloproteinase-1, in dried saliva spot samples. *Analytica Chimica Acta*, *1100*, 118–130.

Kasımoğlu, Y., Tabakçılar, D., Güçlü, Z. A., Yamamoto-Nemoto, S., Tuna, E. B., Özen, B., & İnce, G. (2020). *Nanomaterials and nanorobotics in dentistry: A review*.

Khurshid, Z., Zafar, M. S., Khan, R. S., Najeeb, S., Slowey, P. D., & Rehman, I. U. (2018). Role of salivary biomarkers in oral cancer detection. *Advances in Clinical Chemistry*, *86*, 23–70.

Kumar, S., Gupta, N., & Malhotra, B. D. (2021). Ultrasensitive biosensing platform based on yttria doped zirconia-reduced graphene oxide nanocomposite for detection of salivary oral cancer biomarker. *Bioelectrochemistry*, *140*, 107799.

Ling, M., Luo, N., Cui, L., Cao, Y., Ning, X., Sun, J., Xu, X., & He, S. (2022). On-bead DNA synthesis triggered by allosteric probe for detection of carcinoembryonic antigen. *Microchimica Acta*, *189*(8), 305.

Lu, H.-J., Chuang, C.-Y., Chen, M.-K., Su, C.-W., Yang, W.-E., Yeh, C.-M., Lai, K.-M., Tang, C.-H., Lin, C.-W., & Yang, S.-F. (2022). The impact of ALDH7A1 variants in oral cancer development and prognosis. *Aging (Albany NY)*, *14*(10), 4556.

Minami, S., Chikazu, D., Ochiya, T., & Yoshioka, Y. (2023). Extracellular vesicle-based liquid biopsies in cancer: Future biomarkers for oral cancer. *Translational Oncology*, *38*, 101786.

Qiu, F., Qiao, B., Zhang, N., Fang, Z., Feng, L., Zhang, S., & Qiu, W. (2021). Blocking circ-SCMH1 (hsa_circ_0011946) suppresses acquired DDP resistance of oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells both in vitro and in vivo by sponging miR-338-3p and regulating LIN28B. *Cancer Cell International*, *21*, 1–17.

Rodríguez-Molinero, J., del Carmen Migueláñez-Medrán, B., Delgado-Somolinos, E., Carreras-Presas, C. M., & López-Sánchez, A. F. (2022). Advances in the Diagnosis, Monitoring, and Progression of Oral Cancer through Saliva: An Update. *BioMed Research International*, *2022*.

Wang, X., Sun, X., Ma, C., Zhang, Y., Kong, L., Huang, Z., Hu, Y., Wan, H., & Wang, P. (2023). Multifunctional AuNPs@HRP@FeMOF immune scaffold with a fully automated saliva analyzer for oral cancer screening. *Biosensors and Bioelectronics*, *222*, 114910.

Yan, H., Jiao, L., Wang, H., Xu, W., Wu, Y., Gu, W., Du, D., Lin, Y., & Zhu, C. (2019). A “sense-and-treat” ELISA using zeolitic imidazolate framework-8 as carriers for dual-modal detection of carcinoembryonic antigen. *Sensors and Actuators B: Chemical*, *297*, 126760.

Zhou, Y., & Liu, Z. (2023). Saliva biomarkers in oral disease. *Clinica Chimica Acta*, *117503*.



© 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY SA) license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).
