TÜKÜRÜK ANALİZ KILAVUZU

TÜRK BİYOKİMYA DERNEĞİ

EDİTÖRLER

Rabia ŞEMSİ

Aylin SEPİCİ DİNÇEL

© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-625-362-239-8

Kitap Adı
Tükürük Analiz Kılavuzu

Editörler
Rabia ŞEMSİ
ORCID iD: 0000-0002-8477-5537
Aylin SEPİCİ DİNÇEL
ORCID iD: 0000-0001-5847-0556

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No
47518

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Bisac Code
MED008000

DOI
10.37609/akya.4354

Kütüphane Kimlik Kartı
Tükürük Analiz Kılavuzu / ed, Rabia Şemsi, Aylin Sepici Dinçel.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
122 s. ; 135x210 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253622398

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Tanısal teknolojilerin hızla geliştiği günümüzde, hastalıkların erken teşhisi, takibi ve kişiselleştirilmiş tedavi süreçlerinde hızlı ve hasta konforunu en üst düzeyde tutan yöntemler küresel bir öncelik haline gelmiştir. Geleneksel kan ve doku biyopsilerine pratik ve tamamlayıcı bir alternatif sunan tükürük analizi, modern laboratuvar tıbbının ve biyolojik araştırmaların en dinamik, en gelecek vaad eden alanlarından biridir.

Hücresel ve biyokimyasal düzeyde zengin yapısıyla bu biyosıvı, proteinlerden immünolojik bileşiklere, hormonlardan nükleik asitlere kadar sistemik ve lokal patolojilere dair hayati bilgiler barındırmaktadır. Ancak tükürük akış hızı, sirkadiyen ritim, beslenme, ilaç kullanımı ve ağız sağlığı gibi etkenlerin analit konsantrasyonlarını doğrudan etkilemesi, preanalitik ve analitik süreçlerdeki yöntemsel çeşitlilik, elde edilen sonuçların karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır.

Bu kılavuz, araştırma ve rutin uygulamalarda karşılaşılan gereksinimden hareketle hazırlanmıştır. On bir bölümden oluşan bu çalışmada, tükürük bezlerinin anatomisi ve sekresyon mekanizmalarından başlayarak, uyarılmış/uyarılmamış tüm tükürük örnekleri ile özgül toplama teknikleri ve güncel analiz metotları ele alınmıştır. Kılavuzda ayrıca örneklerin laboratuvara ulaştırılması, taşıma, saklama ve stabilite koşulları, viskozite azaltma ve santrifüj gibi kritik ön işleme basamakları ile analitik yöntemler ve doğrulama ilkeleri adım adım incelenmiştir. Bunların yanı sıra, biyobankacılık ve genetik gizlilik gibi etik ve hukuki boyutlar, preanalitikten postanalitiğe kadar olası tüm hata kaynakları ve sıvı biyopsiden yapay zekaya, eksozom analizlerinden giyilebilir tanı sistemlerine kadar alanın geleceğine yönelik tasarımlar ayrı bölümlerde değerlendirilerek bir laboratuvar rotası çizilmiştir.

Uluslararası kabul görmüş kılavuzlardan ve konsensus raporlarından yararlanılarak oluşturulmuş güncel bilgilerle, tıbbi laboratuvar çalışmaları ve araştırmaları için hızlı okunabilir, temel bilgileri içeren ve gelecek araştırmalarına yol göstereceği düşünülen ulaşılabilir bir kaynak hazırlanmıştır.

Bu eserin laboratuvar uzmanları, klinisyenler, araştırmacılar ve bu alana adım atan tüm bilim insanları için güvenilir bir başucu kaynağı olmasını umuyoruz.

Çalışmalarınızda faydalı olabilmesi dileklerimizle...

Türk Biyokimya Derneği

Vücut Sıvıları Analizi

Çalışma Grubu

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1
GİRİŞ 1
1.1 Tanısal Bir Biyosıvı Olarak Tükürük 1
1.2 Kılavuzun Kapsamı ve Amacı 1

BÖLÜM 2
TÜKÜRÜK BİYOKİMYASI 3
2.1 Tükürük Bezi Anatomisi ve Sekretuar Birimler 3
2.2 Tükürük Salgısının Nöronal Düzenlenmesi 4
2.3 Tükürük Akış Hızı: Normal Değerler ve Klinik Önemi 5
2.4 Kan-Tükürük Geçiş Mekanizmaları 6
2.5 Tükürük Bileşimine Genel Bakış 7
2.6 Proteinler ve Glikoproteinler 8
2.7 İmmunolojik Bileşikler 16
2.7.1 Sekretuar İmmunoglobulin A (sIgA) 16
2.7.2 İnflamatuvar Sitokinler ve Akut Faz Proteinleri 16
2.8 Klinik Önemi Olan Enzimler 17
2.9 Hormonlar ve Steroidler 18
2.10 İnorganik Bileşenler ve Elektrolitler 20
2.11 Tükürük Nükleik Asitleri 21

BÖLÜM 3
TÜKÜRÜK ÇEŞİTLERİ VE TOPLAMA YÖNTEMLERİ 23
3.1 Tükürük Örneklerinin Sınıflandırılması 23
3.2 Tüm Tükürük — Referans Örnek 24
3.3 Beze Özgü Örnek Toplama Teknikleri 24
3.3.1 Parotis Tükürük Toplama 24
3.3.2 Submandibular ve Sublingual Tükürük Toplama 25

3.4 Uyarılmış ve Uyarılmamış Tükürük: Temel Farklılıklar 26
3.5 Tükürük Toplama Cihazları 27
3.5.1 Pasif Tükürük Tüpleri 27
3.5.2 Emici Pamuk veya Sentetik Çubuk 28
3.5.3 Özel Araştırma Cihazları 28

BÖLÜM 4
PREANALİTİK ÖRNEK HAZIRLAMA 31
4.1 Genel Bakış: Preanalitik Kontrolün Önemi 31
4.2 Kişiye Bağlı Değişkenler 32
4.2.1 Günün Saati ve Sirkadiyen Ritim Kaynaklı Değişkenlik 32
4.2.2 Yaş, Cinsiyet ve Fizyolojik Durum 32
4.2.3 İlaç Kullanımı 33
4.2.4 Besin, İçecek ve Tütün Kullanımı 33
4.2.5 Ağız Sağlığı Durumu 34

BÖLÜM 5
ÖRNEK TOPLAMA PROSEDÜRÜ 35
5.1 Standart Pasif Tükürük Protokolü 35
5.2 Uyarılmış Tükürük Toplama Protokolü 36
5.3 Hassas Popülasyonlarda Toplama 37
5.3.1 Çocuklar ve Ergenler 40
5.3.2 Yaşlı ve Bilişsel Bozukluğu Olan Hastalar 40
5.3.3 Yatağa Bağımlı ve Sağlık Durumu Riskli Hastalar 40

BÖLÜM 6
ÖRNEK TAŞIMA VE SAKLAMA 41
6.1 Sıcaklığa Göre Saklama Stabilitesi 41
6.2 Alikotlamanın Kritik Önemi 43
6.3 Katkı Maddeleri ve Koruyucular 43
6.4 Örnek Gönderimi 44

BÖLÜM 7
TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNİN ÖN İŞLEMİ 45
7.1 Çözme Protokolü 45
7.2 Santrifüjleme Protokolleri 45
7.3 Viskozite Azaltma 46
7.4 Protein Ekstraksiyonu-Çöktürme ve Toplam Protein Miktar Tayini 47

BÖLÜM 8
ANALİTİK YÖNTEMLER 51
8.1 Analitik Doğrulama 53

BÖLÜM 9
ETİK VE HUKUKİ DEĞERLENDİRMELER 57
9.1 Bilgilendirilmiş Onam 57
9.2 Genetik Gizlilik ve Veri Koruması 58
9.3 Biyobankacılık Standartları ve Düzenlemeleri 59

BÖLÜM 10
SINIRLAMALAR VE POTANSİYEL HATA KAYNAKLARI 61
10.1 Biyolojik Değişkenlik 61
10.2 Preanalitik Hata Kaynakları 61
10.3 Analitik Hata Kaynakları 62
10.4 Postanalitik Hata Kaynakları 63

BÖLÜM 11
GELECEĞE YÖNELİK TASARIMLAR 65
11.1 Giyilebilir ve Gerçek Zamanlı Tükürük Tanısı 65
11.2 Yapay Zeka ve Makine Öğrenimi 66
11.3 Tükürük Eksozomları ve Sıvı Biyopsi 66
11.4 Kişiselleştirilmiş Tıp ile Entegrasyon 67

KAYNAKLAR 69
TEKNİK NOTLAR..... 77

YAZARLAR

Havva Yasemin Çinpolat
Çanakkale Halk Sağlığı Laboratuvarı
ORCID iD: 0000-0002-7161-2907

Özlem Özbaş Demirel
T.C. S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Bölümü
ORCID iD: 0000-0002-6873-1606

Aylin Sepici Dinçel
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0001-5847-0556

Kübra Doğan
Sivas Numune Hastanesi
Biyokimya Bölümü
ORCID iD: 0000-0002-9448-3407

Halef Okan Doğan
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD
ORCID iD: 0000-0001-8738-0760

Rabia Şemsi
Türk Biyokimya Derneği
ORCID iD: 0000-0002-8477-5537

KISALTMALAR

Kısaltma	Açık hali
aMMP-8	Aktif matriks metalloproteinaz-8
α-AMY	Alfa-amilaz
AUC	Eğri altında kalan alan
BCA	Bikinkoninik asit (protein analizi)
CAR	Kortizol uyanma yanıtı
CBG	Kortikosteroid bağlayıcı globülin
cfDNA	Hücre dışı (serbest) DNA
CgA	Kromogranin A
CHE	Kolinesteraz
CLIA	Kemilüminesans immün test
CRP	C-reaktif protein
ctDNA	Dolaşan tümör DNA'sı
CV	Varyasyon katsayısı
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DIA	Veriden bağımsız veri toplama
DTT	Ditiyotreitol
ECL	Elektrokimyasal ışıldama (elektrokemilüminesans)
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ELISA	Enzim bağlı immünosorbent analiz
ERGO	Elektrokimyasal olarak indirgenmiş grafen oksit
GCF	Diş eti oluğu sıvısı
GWAS	Genom çapında ilişkilendirme çalışması

Kısaltma	Açık hali
HbA1c	Glike hemoglobin
HPA	Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IFN-γ	İnterferon-gama
IgA / sIgA	İmmünoglobulin A / Salgısal immünoglobulin A
IL	İnterlökin (IL-1β, IL-6, IL-8)
LC-MS/MS	Sıvı kromatografisi ardışık kütle spektrometrisi
LFA	Lateral akım testi
LFIA	Lateral akım immün testi
LIS	Laboratuvar bilgi sistemi
LLOQ	Alt tayin sınırı
MIP	Moleküler baskılanmış polimer
miRNA	MikroRNA
MMP	Matriks metalloproteinaz
MPO	Miyeloperoksidaz
MRD	Minimum gerekli seyreltme
MRM / SRM	Çoklu / seçilmiş tepkime izleme
mRNA	Haberci RNA
NGS	Yeni nesil dizileme
NMR	Nükleer manyetik rezonans
OSCC	Oral skuamöz hücreli karsinom
PCR	Polimeraz zincir tepkimesi
PENIA	Partiküle güçlendirilmiş nefelometrik immün test
PMOS	Poliendokrin metabolik over sendromu
POCT	Hasta başı test

Kısaltma	Açık hali
PRP	Prolin bakımından zengin protein
PS	Parotis tükürüğü
qPCR	Kantitatif PCR
RID	Radyal immünodifüzyon
RIN	RNA bütünlük sayısı
ROC	Alıcı işletim karakteristiği eğrisi
ROS	Reaktif oksijen türleri
RT-qPCR	Ters transkripsiyon kantitatif PCR
sAA	Tükürük alfa-amilazı
SC	Salgısal bileşen
SDS-PAGE	Sodyum dodesil sülfat–poliakrilamid jel elektroforezi
SLS	Sublingual tükürük
SMS	Submandibular tükürük
SNS	Sempatik sinir sistemi
SOD	Süperoksit dismutaz
SOP	Standart uygulama prosedürü
SPO	Tükürük peroksidazı
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta
TNF-α	Tümör nekroz faktörü-alfa
UA	Ürik asit
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WMS	Tüm tükürük
XO	Ksantin oksidaz

KAYNAKLAR

1. Fey JMH, Bikker FJ, et al. Saliva collection methods among children and adolescents: a scoping review. Mol Diagn Ther. 2024;28(1):15-26.

2. Xu S, Mumuni AN, Tuason RTS, Maki KA. Methodological considerations in saliva-based biomarker research: addressing patient-specific variability in translational research protocols. Curr Protoc. 2025;5(10):e70235.

3. Yan W, Apweiler R, Balgley BM, Boontheung P, Bundy JL, Cargile BJ, et al. Systematic comparison of the human saliva and plasma proteomes. Proteomics Clin Appl. 2009;3(1):116-34. doi:10.1002/prca.200800140

4. Standring S, editor. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 42nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2021.

5. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. Periodontol 2000. 2016;70(1):11-25.

6. Dawes C. Factors influencing salivary flow rate and composition. In: Edgar WM, O'Mullane DM, editors. Saliva and oral health. 2nd ed. London: British Dental Association; 1996. p. 27-41.

7. Li Y, Ou Y, Fan K, Liu G. Salivary diagnostics: opportunities and challenges. Theranostics. 2024;14(18):6969-90.

8. Uchida H, Ovitt CE. Novel impacts of saliva with regard to oral health. J Prosthet Dent. 2022;127(3):383-91.

9. Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. Auton Neurosci. 2007;133(1):3-18. doi:10.1016/j.autneu.2006.10.006

10. Pandit P, Crewther B, Cook C, Punyadeera C, Pandey AK. Sensing methods for stress biomarker detection in human saliva: a new frontier for wearable electronics and biosensing. Mater Adv. 2024;5(13):5339-50.

11. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. Psychoneuroendocrinology. 2009;34(4):486-96. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.014

12. Wilson KF, Meier JD, Ward PD. Salivary gland disorders. Am Fam Physician. 2014;89(11):882-8.

13. Szabo YZ, Slavish DC. Measuring salivary markers of inflammation in health research: a review of methodological considerations and best practices. Psychoneuroendocrinology. 2021;124:105069. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.105069

14. Granger DA, et al. Incorporating salivary biomarkers into nursing research. Biol Res Nurs. 2012;14(4):347-56.

15. Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. J Am Dent Assoc. 2008;139(Suppl 2):35S-40S. doi:10.14219/jada.archive.2008.0353

16. Gröschl M. Current status of salivary hormone analysis. Clin Chem. 2008;54(11):1759-69.
17. Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. Ann Clin Biochem. 1983;20(6):329-35.
18. Javaid MA, Ahmed AS, Durand R, Tran SD. Saliva as a diagnostic tool for oral and systemic diseases. J Oral Biol Craniofac Res. 2016;6(1):66-75. doi:10.1016/j.jobcr.2015.08.006
19. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. Clin Chim Acta. 2007;383(1-2):30-40. doi:10.1016/j.cca.2007.04.011
20. Song M, et al. Promising applications of human-derived saliva biomarker testing in clinical diagnostics. Int J Oral Sci. 2023;15:2.
21. Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. Clin Chem. 2011;57(5):675-87.
22. Mandel AL, Peyrot des Gachons C, Plank KL, Alarcon S, Breslin PAS. Individual differences in AMY1 gene copy number, salivary α-amylase levels, and the perception of oral starch. PLoS One. 2010;5(10):e13352.
23. Tabak LA. In defense of the oral cavity: structure, biosynthesis, and function of salivary mucins. Annu Rev Physiol. 1995;57:547-64. doi:10.1146/annurev.ph.57.030195.002555
24. Frenkel ES, Ribbeck K. Salivary mucins in host defense and disease prevention. J Oral Microbiol. 2015;7:29759. doi:10.3402/jom.v7.29759
25. Denny P, Hagen FK, Hardt M, Liao L, Yan W, Arellanno M, et al. The proteomes of human parotid and submandibular/sublingual gland salivas collected as the ductal secretions. J Proteome Res. 2008;7(5):1994-2006. doi:10.1021/pr700764j
26. Bennick A. Salivary proline-rich proteins. Mol Cell Biochem. 1982;45(2):83-99. (*)
27. Wang K, Zhou X, Li W, Zhang L. Human salivary proteins and their peptidomimetics: values of function, early diagnosis, and therapeutic potential in combating dental caries. Arch Oral Biol. 2019;99:31-42. doi:10.1016/j.archoralbio.2018.12.009
28. Sadashivappa Pateel DG, Gunjal S, Dutta S. Association of salivary statherin, calcium, and proline-rich proteins: a potential predictive marker of dental caries. Contemp Clin Dent. 2022;13(1):84-9. doi:10.4103/ccd.ccd_859_20
29. Khurshid Z, Najeeb S, Mali M, Moin SF, Raza SQ, Zohaib S, et al. Histatin peptides: pharmacological functions and their applications in dentistry. Saudi Pharm J. 2017;25(1):25-31. doi:10.1016/j.jsps.2016.04.027
30. Campese M, Sun X, Bosch JA, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ. Concentration and fate of histatins and acidic proline-rich proteins in the oral environment. Arch Oral Biol. 2009;54(4):345-53. doi:10.1016/j.archoralbio.2008.11.010

31. Henskens YM, Veerman EC, Mantel MS, van der Velden U, Nieuw Amerongen AV. Cystatins S and C in human whole saliva and in glandular salivas in periodontal health and disease. J Dent Res. 1994;73(10):1606-14. doi:10.1177/00220345940730100501

32. Jenzano JW, Hogan SL, Lundblad RL. Factors influencing measurement of human salivary lysozyme in lysoplate and turbidimetric assays. J Clin Microbiol. 1986;24(6):963-7.

33. Hankiewicz J, Swierczek E. Lysozyme in human body fluids. Clin Chim Acta. 1974;57(3):205-9.

34. Glimvall P, Wickström C, Jansson H. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? J Periodontal Res. 2012;47(5):655-60. doi:10.1111/j.1600-0765.2012.01479.x

35. Tayebi-Hillali H, Leira Y, Botelho J, Machado V, Rodrigues C, Blanco Carrión J, Diz Dios P. The role of salivary lactoferrin as a potential biomarker for periodontal disease: a systematic review and meta-analysis. Front Oral Health. 2026;7:1812772. doi:10.3389/froh.2026.1812772

36. Shiiki N, Tokuyama S, Sato C, Kondo Y, Saruta J, Mori Y, et al. Association between saliva PSA and serum PSA in conditions with prostate adenocarcinoma. Biomarkers. 2011;16(6):498-503. doi:10.3109/1354750X.2011.598566

37. Shirzaiy M, Salehian MA, Dalirsani Z. Salivary antioxidants levels in patients with oral lichen planus. Indian J Dermatol. 2022;67(6):651-6.

38. Rush JWE, Sandiford SD. Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: influence of gender and physical activity. Clin Biochem. 2003;36(5):345-51.

39. Larsson B, Olivecrona G, Ericson T. Lipids in human saliva. Arch Oral Biol. 1996;41(1):105-10.

40. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier; 2018.

41. Booth CK, Dwyer DB, Pacque PF, Ball MJ. Measurement of immunoglobulin A in saliva by particle-enhanced nephelometric immunoassay. Ann Clin Biochem. 2009;46(Pt 5):401-6.

42. Hettegger P, Huber J, Paßecker K, et al. High similarity of IgG antibody profiles in blood and saliva opens opportunities for saliva based serology. PLoS One. 2019;14(6):e0218456.

43. Gonzalez-Quintela A, Alende R, Gude F, et al. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. Clin Exp Immunol. 2008;151(1):42-50.

44. Balogun AO, Taiwo JO, Opeodu OI, Adeyemi BF, Kolude BM. Diagnostic utility of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis. Open J Stomatol. 2020;10:41-9.

45. Schmalz G, Davarpanah I, Jäger J, et al. MMP-8 and TIMP-1 are associated to periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis under methotrexate immunosuppression. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(3):386-94.

46. Fábián TK, et al. Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. Int J Mol Sci. 2012;13(4):4295-320.
47. Castro-Quintas Á, et al. Salivary secretory immunoglobulin A as a potential biomarker of psychosocial stress response. Front Neuroendocrinol. 2023;71:101083.
48. 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;15(1):27. doi:10.1038/s41368-023-00231-6
49. Li Y, Zhou X, St John MA, Wong DT. RNA profiling of cell-free saliva using microarray technology. J Dent Res. 2004;83(3):199-203. (*)
50. Park NJ, Li Y, Yu T, Brinkman BM, Wong DT. Characterization of RNA in saliva. Clin Chem. 2006;52(6):988-94. doi:10.1373/clinchem.2005.063206
51. Wong DT, Lau CS, So JB, Park NJ. Salivary diagnostics: transcriptomics and proteomics approaches. J Am Dent Assoc. 2006;137(Suppl):4S-20S.
52. Li Y, St John MA, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RC, et al. Salivary transcriptomic diagnostics for oral cancer detection. Clin Cancer Res. 2004;10(24):8442-50. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-1167
53. Park NJ, Zhou H, Elashoff D, Henson BS, Kastratovic DA, Abemayor E, et al. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. Clin Cancer Res. 2009;15(17):5473-7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0736
54. Surdu A, Foia LG, Luchian I, Trifan D, Tatarciuc MS, Scutariu MM, et al. Saliva as a diagnostic tool for systemic diseases—a narrative review. Medicina (Kaunas). 2025;61(2):243. doi:10.3390/medicina61020243
55. Granger DA, Kivlighan KT, Fortunato C, Harmon AG, Hibel LC, Schwartz EB, et al. Integration of salivary biomarkers into developmental and behaviorally-oriented research: problems and solutions for collecting specimens. Physiol Behav. 2007;92(4):583-90. doi:10.1016/j.physbeh.2007.05.004
56. Alhajj MN, et al. Extensive comparison of salivary collection, transportation, preparation, and storage methods. BMC Oral Health. 2024;24:185.
57. Navazesh M. Methods for collecting saliva. Ann N Y Acad Sci. 1993;694:72-7. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb18343.x
58. Williamson S, Munro C, Pickler R, Grap MJ, Elswick RK. Comparison of biomarkers in blood and saliva in healthy adults. Nurs Res Pract. 2012;2012:246178. doi:10.1155/2012/246178
59. Shirtcliff EA, Granger DA, Schwartz E, Curran MJ. Use of salivary biomarkers in biobehavioral research: cotton-based sample collection methods can interfere with salivary immunoassay results. Psychoneuroendocrinology. 2001;26(2):165-73. doi:10.1016/S0306-4530(00)00042-1
60. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, transport, preparation, and storage of specimens for molecular methods. 2nd ed. CLSI guideline MM13. Wayne (PA): CLSI; 2020.
61. Pittman TW, et al. Saliva-based microfluidic point-of-care diagnostic. Theranostics. 2023;13(3):1091-108.

62. Barenghi L, Spadari F, Giannì AB. Saliva: challenges, possibilities, and limits of the diagnostic use. Part 1 – Anatomical and basic pathophysiological aspects. Biochim Clin. 2022;46(4):292-300. doi:10.19186/BC_2022.068

63. Barenghi L, Spadari F, Giannì AB. Saliva: challenges, possibilities, and limits of the diagnostic use. Part 2 – Pre-analytical and analytical aspects. Biochim Clin. 2023;47(1):12. doi:10.19186/BC_2022.078

64. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. Life Sci. 1997;61(26):2539-49. doi:10.1016/S0024-3205(97)01008-4

65. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. J Bacteriol. 2010;192(19):5002-17. doi:10.1128/JB.00542-10

66. Zhou Y, Liu Z. Saliva biomarkers in oral disease. Clin Chim Acta. 2023;548:117503. doi:10.1016/j.cca.2023.117503

67. Bhattarai KR, Kim HR, Chae HJ. Compliance with saliva collection protocol in healthy volunteers: strategies for managing risk and errors. Int J Med Sci. 2018;15(8):823-31. doi:10.7150/ijms.25146

68. Barranco T, Rubio CP, Tvarijonaviciute A, Rubio M, Damia E, Lamy E, et al. Changes of salivary biomarkers under different storage conditions: effects of temperature and length of storage. Biochem Med (Zagreb). 2019;29(1):010706. doi:10.11613/BM.2019.010706

69. Creative Proteomics. Guide to saliva sample handling for proteomics and metabolomics studies [Internet]. 2024 [erişim tarihi ekleyiniz]. Erişim: www.creative-proteomics.com

70. International Air Transport Association (IATA). Dangerous goods regulations. 64th ed. Montreal: IATA; 2023.

71. International Organization for Standardization. ISO 20387:2018 Biotechnology — Biobanking — General requirements for biobanking. Geneva: ISO; 2018.

72. Soporan MA, Pralea IE, Iacobescu M, Moldovan RC, Alkhzouz C, Miclea D, et al. Salivary proteome insights: evaluation of saliva preparation methods in mucopolysaccharidoses research. Biomedicines. 2025;13(3):662. doi:10.3390/biomedicines13030662

73. Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, Buzas EI, Blenkiron C, Bussolati B, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): from basic to advanced approaches. J Extracell Vesicles. 2024;13(2):e12404. doi:10.1002/jev2.12404

74. Al-Tarawneh SK, Border MB, Dibble CF, Bencharit S. Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review. OMICS. 2011;15(6):353-61. doi:10.1089/omi.2010.0134

75. Grocholska P, Kowalska M, Bąchor R. Qualitative and quantitative mass spectrometry in salivary metabolomics and proteomics. Metabolites. 2023;13(2):155. doi:10.3390/metabo13020155

76. Katsani KR, Sakellari D. Saliva proteomics updates in biomedicine. J Biol Res (Thessalon). 2019;26:17. doi:10.1186/s40709-019-0109-7
77. U.S. Food and Drug Administration. Bioanalytical method validation: guidance for industry. Silver Spring (MD): FDA; 2018.
78. European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1. London: EMA; 2011.
79. International Council for Harmonisation (ICH). ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis. Geneva: ICH; 2022.
80. International Organization for Standardization. ISO 15189:2022 Medical laboratories — Requirements for quality and competence. Geneva: ISO; 2022.
81. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Assessment of equivalence or suitability of specimen types for medical laboratory measurement procedures. 2nd ed. CLSI guideline EP35. Wayne (PA): CLSI; 2025.
82. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of qualitative, binary output examination performance. 3rd ed. CLSI guideline EP12. Wayne (PA): CLSI; 2023.
83. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). User verification of precision and estimation of bias; approved guideline. 3rd ed. CLSI document EP15-A3. Wayne (PA): CLSI; 2014.
84. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures; approved guideline. 2nd ed. CLSI document EP17-A2. Wayne (PA): CLSI; 2012.
85. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference testing in clinical chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne (PA): CLSI; 2018.
86. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of linearity of quantitative measurement procedures. 2nd ed. CLSI guideline EP06. Wayne (PA): CLSI; 2020.
87. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4. doi:10.1001/jama.2013.281053
88. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International ethical guidelines for health-related research involving humans. 4th ed. Geneva: CIOMS; 2016.
89. American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Pediatrics. 1995;95(2):314-7.
90. Kim SYH, Appelbaum PS. The capacity to consent to research among persons with schizophrenia. Schizophr Bull. 2006;32(1):42-50. doi:10.1093/schbul/sbj007
91. Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y. Identifying personal genomes by surname inference. Science. 2013;339(6117):321-4. doi:10.1126/science.1229566
92. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2016/679 of 27 April 2016 (General Data Protection Regulation). Off J Eur Union. 2016;L119:1-88.

93. U.S. Department of Health and Human Services. Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA). Public Law 104-191. Washington (DC); 1996.
94. Kişisel Verilerin Korunması Kanunu. Kanun No. 6698. Resmî Gazete, 7 Nisan 2016, Sayı: 29677. Erişim: https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6698.pdf
95. Broad G, Getz S, Knoppers BM. Biobanks and genomic research: ethical, legal and policy issues. Science. 2000;289(5489):2350-1. (*)
96. Kaye J, Whitley EA, Lund D, Morrison M, Teare H, Melham K. Dynamic consent: a patient interface for twenty-first century research networks. Eur J Hum Genet. 2015;23(2):141-6. doi:10.1038/ejhg.2014.71
97. European Parliament and Council of the European Union. Directive 2004/23/EC of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Off J Eur Union. 2004;L102:48-58.
98. UK Parliament. Human Tissue Act 2004 (c. 30). London: The Stationery Office; 2004.
99. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington (DC): DHEW; 1979.
100. U.S. Department of Health and Human Services. Federal policy for the protection of human subjects (45 CFR Part 46, revised Common Rule). Fed Regist. 2017;82(12):7149-274.
101. Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Nagoya Protocol on access to genetic resources and the fair and equitable sharing of benefits arising from their utilization to the Convention on Biological Diversity. Montreal: SCBD; 2011.
102. Kivlighan KT, Granger DA, Schwartz EB, Nelson V, Curran M, Shirtcliff EA. Quantifying blood leakage into the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. Horm Behav. 2004;46(1):39-46. doi:10.1016/j.yhbeh.2004.01.006
103. Tighe PJ, Ryder RR, Todd I, Fairclough LC. ELISA in the multiplex era: potentials and pitfalls. Proteomics Clin Appl. 2015;9(3-4):406-22. doi:10.1002/prca.201400130
104. Wild D, editor. The immunoassay handbook: theory and applications of ligand binding, ELISA and related techniques. 4th ed. Oxford: Elsevier; 2013.
105. Matuszewski BK, Constanzer ML, Chavez-Eng CM. Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS. Anal Chem. 2003;75(13):3019-30. doi:10.1021/ac020361s
106. Leng SX, McElhaney JE, Walston JD, Xie D, Fedarko NS, Kuchel GA. ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008;63(8):879-84. doi:10.1093/gerona/63.8.879

107. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. Nat Biotechnol. 2010;28(6):595-9. doi:10.1038/nbt.1641

108. Wasilewski T, et al. AI-assisted detection of biomarkers by sensors and biosensors for early diagnosis and monitoring. Biosensors (Basel). 2024;14(7):356.

109. Ng TKS, Udeh-Momoh C, Lim M, et al. Guidelines for the standardization of pre-analytical variables for salivary biomarker studies in Alzheimer's disease research: an updated review and consensus of the Salivary Biomarkers for Dementia Research Working Group. Alzheimers Dement. 2025;21(2):e14420. doi:10.1002/alz.14420