

# Prirodni i sintetski preparati za nadomjestak sline

---

Brkić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:679911>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-20**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Iva Brkić

# **PRIRODNI I SINTETSKI PREPARATI ZA NADOMJESTAK SLINE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren u: Katedri za farmakologiju, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Šutej, Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet  
Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Katarina brajnović, profesor hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Andrea Gardijan, profesor engleskog i francuskog jezika i  
književnosti

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 40 stranica

2 tablice

5 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Ivani Šutej na nesebičnoj i stručnoj pomoći te podršci tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili školovanje i uvijek bili tu kada bih naišla na prepreku, braći Mati i Antoniu te sestri Bernardi koji jedva čekaju biti moji pacijenti.

Hvala Tončiju za svaki oblik pomoći i potpore koje mi je pružio tijekom studiranja.

Hvala Ivani što smo nakon 6 godina napokon došle do cilja proživljavajući skupa sve čari studentskog života.

Hvala Nikolini u kojoj sam uvijek mogla naći podršku i razumijevanje.

## **PRIRODNI I SINTETSKI PREPARATI ZA NADOMJESTAK SLINE**

### **Sažetak**

Nedostatak sline u usnoj šupljini značajno smanjuje kvalitetu života te ugrožava zdravlje tvrdih i mekih oralnih tkiva, ali i opće zdravlje bolesnika.

Takvo stanje smanjenog lučenja sline naziva se hiposalivacija, a njegov je osnovni simptom kserostomija, subjektivan osjećaj suhoće usta.

Postoje različiti uzroci pojave kserostomije, ali njihove posljedice zajedničke su svim oblicima suhih usta. Nastalu hiposalivaciju nužno je prepoznati na vrijeme kako bismo uspješno prevenirali brojne komplikacije koje se mogu sekundarno javiti.

Postoje različiti terapijski oblici liječenja hiposalivacije i kserostomije.

Svrha je ovog rada pobliže opisati uzroke hiposalivacije i kserostomije, njihove sekundarne posljedice te dosadašnje prirodne i sintetske preparate sline. Oni su razvijeni s ciljem nadomještanja prirodne ljudske sline i olakšavanja svih simptoma povezanih s njenim manjkom kako bi se takvim pacijentima mogla pravovremeno pružiti odgovarajuća pomoć.

**Ključne riječi:** hiposalivacija; kserostomija; prirodni i sintetski preparati sline

## **NATURAL AND SYNTHETIC SALIVA SUBSTITUTE AGENTS**

### **Summary**

Lack of saliva in the oral cavity significantly reduces the quality of life and endangers the health of hard and soft oral tissues and the patient's general health, as well.

This condition of reduced salivation is called hyposalivation. Its main symptom is xerostomia, a subjective feeling of dry mouth.

There are various causes of xerostomia, but their consequences are common to all forms of dry mouth. The resulting hyposalivation must be recognized in time to successfully prevent numerous complications that may occur secondarily.

There are various therapeutic forms of hyposalivation and xerostomia treatment.

The purpose of this paper is to describe in greater detail the causes of hyposalivation and xerostomia, their secondary consequences and previous natural and synthetic saliva preparations that have been developed to substitute natural human saliva and relieve all symptoms associated with its deficiency so that patients can receive adequate care in due time.

**Key words:** hyposalivation; xerostomia; natural and synthetic saliva preparations

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. FIZIOLOŠKE ULOGE/FUNKCIJE SLINE .....	3
3. IZLUČIVANJE SLINE.....	6
4. HIPOSALIVACIJA I KSEROSTOMIJA .....	10
4.1. Etiologija .....	11
4.1.2. Indirektni uzroci hiposalivacije i kserostomije .....	12
4.1.3. Ostali uzroci .....	13
4.2. Sekundarne posljedice .....	13
4.3. Liječenje .....	14
5. RAZVOJ PREPARATA ZA NADOMJESTAK SLINE .....	16
6. BILJNI PREPARATI ZA NADOMJESTAK SLINE.....	19
6.1. Bamija.....	21
6.2. Aloe vera.....	22
6.3. Indijski špinat .....	23
6.4. Kamilica i lan.....	25
7. SINTETSKI PREPARATI ZA NADOMJESTAK SLINE.....	26
7.1. Karboksimetil – celuloza .....	27
7.2. Preparati obogaćeni core-shell magnetskim nanočesticama .....	28
7.3. Iskorištavanje životinjskog mucina u preparatima za nadomjestak sline.....	29
8. RASPRAVA.....	30
9. ZAKLJUČAK .....	33
10. LITERATURA.....	35
11. ŽIVOTOPIS .....	39

## Popis skraćenica

CaF<sub>2</sub> – kalcijev fluorid

cP – centipoise

DPPH – 2,2-difenil-1-piklorhidrazil

g – gram

H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> – dihidrogenfosfatni ion

HCV – hepatitis C

HIV – virus humane imunodeficijencije

HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> – hidrogen-fosfatni ion

IgA – imunoglobulin A

IgG – imunoglobulin G

IgM – imunoglobulin M

min – minuta

mL – mililitar

mV – milivolt

NADH – nikotinamid adenin dinukloetid

pKa – konstanta disocijacije

α1 – alfa 1

β1 – beta 1



## **1. UVOD**

Slina je tjelesna tekućina ključna za očuvanje i održavanje oralnog zdravlja. Ona u usnoj šupljini obavlja brojne funkcije, ali važnost sline, nažalost, često ostane nezamijećena sve dok ne dođe do njezina gubitka koji značajno smanjuje kvalitetu života bolesnika.

Količina izlučene sline varira na dnevnoj razini. Nestimulirani protok sline iznosi približno 0,5 mL/min, ali kod žena ta vrijednost može biti i puno niža te se značajno mijenja ovisno o fazi menstrualnog ciklusa u kojoj se žena nalazi (1). Tijekom spavanja protok se sline smanjuje na 0,1 mL/min, zbog čega su zubi u tom periodu povećano osjetljivi na mikroorganizme prisutne u usnoj šupljini (2).

Osim fiziološke redukcije lučenja sline tijekom spavanja, postoje i brojni patološki čimbenici koji mogu dovesti do hiposalivacije.

Učestalost hiposalivacije i kserostomije u svijetu u stalnom je porastu. Istraživanje provedeno među 2942 ispitanika u dobi od 20 do 59 godina pokazalo je da 3,8% osoba ima kserostomiju. U Japanu je provedeno drugo istraživanje među 600 ispitanika starijih od 70 godina, a rezultati su pokazali da je kod 37,3% pacijenata prisutna hiposalivacija, od čega su 27,8% činili muškarci, a 47,3% žene (3). U Hrvatskoj još uvijek nisu provedena takva istraživanja, ali na temelju rezultata ovih istraživanja gotovo je sigurno da ćemo u svojoj ordinaciji imati priliku liječiti takve pacijente.

Svrha ovog rada je istraživanjem dostupne literature saznati više o do sad otkrivenim preparatima za nadomjestak sline, njihovim prednostima i nedostacima te primjeni kako bismo imali uvid u terapijske pristupe kod pacijenata s hiposalivacijom i kserostomijom.

## **2. FIZIOLOŠKE ULOGE/FUNKCIJE SLINE**

Slina je bistra, složena tjelesna tekućina koja predstavlja mješavinu sekreta velikih i malih žlijezda slinovnica te gingivalne krevikularne tekućine (4). Sastavljena je od vode (oko 90%), organskih (mucin, albumini, enzimi, aminokiseline, glukoza, imunoglobulini) te anorganskih sastojaka (kalcij, fluoridi, bikarbonati, fosfati, kalij, natrij, kloridi, magnezij) (4, 5, 6, 7). Dvije osnovne proteinske komponente sline su serozni i mukozni sekret. Serozni sekret sadrži ptijalin ( $\alpha$ -amilazu), enzim za probavu škroba čiji je učinak optimalan u fiziološkoj pH-vrijednosti sline. Mukozni sekret sadrži mucin čija je glavna uloga podmazivanje sluznice usne šupljine (8).

Funkcije sline možemo organizirati u 5 glavnih kategorija: 1) podmazivanje i zaštita, 2) puferska aktivnost, 3) očuvanje zdravlja tvrdih zubnih tkiva, 4) antibakterijska aktivnost, 5) okus i probava.

Mucin je složena bjelančevina visoke viskoznosti i elastičnosti te niske topljivosti koja podmazuje oralnu sluznicu olakšavajući žvakanje, gutanje i govor. Glikozilirane regije mucina predstavljaju negativno nabijena područja koja u dodiru s molekulama vode mogu stvoriti hidratantnu ljusku te tako osiguravati vlaženje i podmazivanje. Mucin djeluje i kao barijera različitim iritansima osiguravajući integritet oralne sluznice (4, 7).

Puferska aktivnost druga je važna funkcija sline koju omogućuju bikarbonati, fosfati, urea te amfoterni proteini i enzimi. Bikarbonati, najvažniji puferski sustav sline, difundiraju u plak i neutraliziraju kisele produkte bakterijskog metabolizma sprječavajući pad vrijednosti pH i posljedičnu demineralizaciju tvrdih zubnih tkiva.

Očuvanje zdravlja tvrdih zubnih tkiva postiže se i održavanjem ravnoteže kalcijevih, fosfatnih i hidroksilnih iona između sline i tvrdih zubnih tkiva čija je osnovna građevna jedinica hidroksiapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2$ ). S fiziološke strane slina je superzasićena otopina u odnosu na hidroksiapatit, ali određeni proteini sline poput staterina te prolinom bogatih peptida sprječavaju neograničen rast kristala. Stabilnost sustava uvelike ovisi o pH-vrijednosti otopine. Vrijednost pH pri kojoj superzasićena otopina postaje samo zasićena naziva se kritični pH te iznosi 5,5. Kad se u zreom plaku počnu stvarati kiseline te pH padne ispod 5,5, zbog povećane koncentracije vodikovih iona, dolazi do kemijske reakcije s hidroksilnim skupinama pri čemu nastaje voda, te s fosfatnim skupinama pri čemu nastaju  $\text{HPO}_4^{2-}$  i  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Budući da je smanjena koncentracija hidroksilnih i fosfatnih iona, dolazi do otapanja minerala kako bi se ponovno postigla ravnoteža. Taj se proces naziva demineralizacija. U kristale hidroksiapatita mogu biti uključeni i fluoridni ioni koji zamjenjuju hidroksilne ione i tako tvore fluorapatit koji

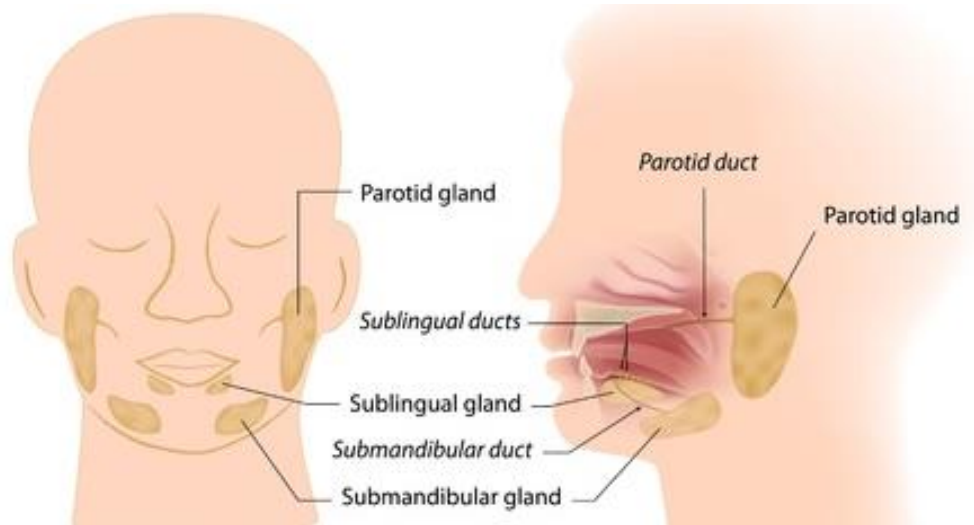
je manje podložan otapanju u kiselom pH. Njegov kritični pH iznosi 4,5. Ako je u slini niska koncentracija fluoridnih iona, a pH je iznad 4,5, stvarat će se čvršći i otporniji fluorapatit. Niska je koncentracija fluora ključna jer će se u protivnom precipitirati nestabilni  $\text{CaF}_2$  koji se u kiselim uvjetima lako razgrađuje i služi kao izvor fluoridnih iona. Taj se proces naziva remineralizacija, a može se odvijati i bez iona fluora, uz uvjet da pH naraste iznad 5,5 (7, 9).

Četvrta bitna funkcija sline njena je antibakterijska aktivnost (4). Sam tijek sline otplavljuje mikroorganizme i čestice hrane potrebne za njihov metabolizam (8). Slina sadrži i razne imunološke (IgA, IgG, IgM) te neimunološke (mucin, peptidi, enzimi) komponente predstavljajući prvu crtu obrane pri prodoru mikroorganizama u usnu šupljinu (4, 5, 10). Najbitnija imunološka sastavnica salivarni je IgA koji neutralizira viruse, djeluje kao antitijelo na bakterijske antigene te ometa njihovu kolonizaciju. Neimunološke salivarne komponente, proteini, mucin, peptidi i enzimi (laktoferin, lizozim i peroksidaza), produkti su acinusnih žlijezdanih stanica. Mucin omogućuje antibakterijsko djelovanje sline selektivnom modulacijom adhezije mikroorganizama na oralnu površinu. Laktoferin veže željezo iz sline te ga tako oduzima mikroorganizmima čiji rast ovisi o njemu. Lizozim inhibira bakterijski rast uzrokujući katalizu bakterijske stanične stijenke. Glikoproteini, aglutinini, prolinom te histatinom bogati proteini osiguravaju agregaciju bakterija ometajući njihovu adherenciju na meka i tvrda oralna tkiva (4, 10). U sastavu sline nalaze se i tiocijanatni ioni koji zahvaljujući određenim proteolitičkim enzimima ulaze u stanice mikroorganizama gdje postaju baktericidni (8, 10).

Peta i posljednja funkcija sline početak je probave škroba zahvaljujući  $\alpha$ -amilazi te osiguravanje osjeta okusa otapajući hranu i dovodeći je u dodir s okusnim pupoljcima (8).

### **3. IZLUČIVANJE SLINE**

Dnevno se izlučuje oko 1000-1500 mL sline blago alkalnog pH (7,4). Izlučuju je velike i male žlijezde slinovnice. Velike slinovnice čine podušna, podčeljusna i podjezična žlijezda (10).



Slika 1. Velike žlijezde slinovnice

Preuzeto iz (11).

Podušna žlijezda slinovnica (glandula parotis) najveća je žlijezda slinovnica smještena u području parotideomaseterične regije i retromandibularne udubine. Može se podijeliti na površinski i duboki dio koje razdvaja grananje facijalnog živca unutar žlijezde. Izlučuje serozni sekret kroz izvodni kanal ductus parotideus koji se otvara u usnoj šupljini u području drugog gornjeg kutnjaka (12).

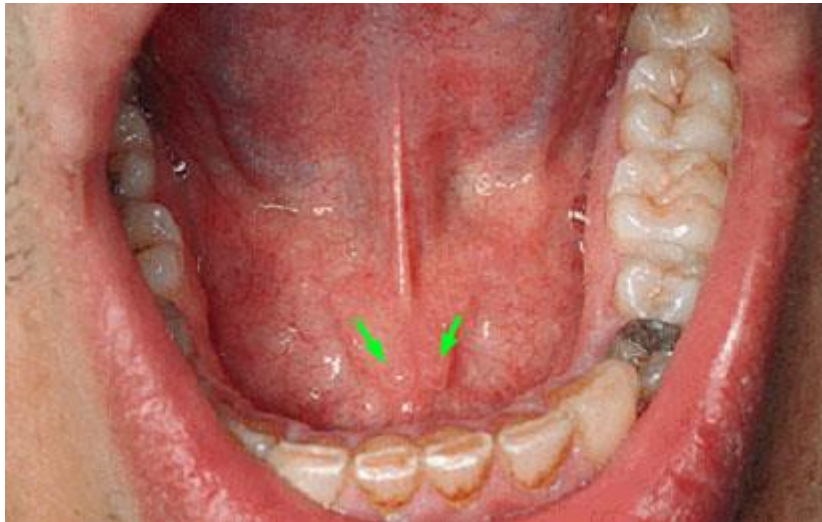


Slika 2. Otvor izvodnog kanala parotidne žlijezde, Papilla ductus parotidici

Preuzeto iz (13).

Podčeljusna žlijezda slinovnica (glandula submandibularis) smještena je u regiji poddonjočeljusnog trokuta unutar podvostručenja površinskog lista fascije vrata. Izvodni kanal podčeljusne žlijezde, ductus Whartoni, izlučuje mješovitu, pretežno seroznu slinu s obje strane jezičnog frenuluma (4, 12). Podjezična žlijezda (glandula sublingualis) izlučuje mješoviti, pretežno mukozni sekret kroz izvodni kanal koji se otvara pokraj ili skupa s izvodnim kanalom podčeljusne žlijezde.

Male žlijezde slinovnice (bukalne, labijalne, palatinalne i lingvalne) izlučuju mukozni sekret.



Slika 3. Otvor izvodnog kanala submandibularne žlijezde, Caruncula sublingualis

Preuzeto iz (14).

Izlučivanje sline odvija se u dva stadija: prvi se zbiva u acinusima gdje se izlučuje primarni sekret koji sadrži ptijalin, mucin ili oba, u otopini iona čija se koncentracija ne razlikuje bitno od one u uobičajenoj izvanstaničnoj tekućini. Drugi proces zbiva se u izvodnim kanalima mijenjajući znatno ionski sastav sline. Prvo se natrijevi ioni aktivno reapsorbiraju iz izvodnih kanala žlijezda slinovnica, a u zamjenu za njih aktivno se secerniraju kalijevi ioni. Budući da je reapsorpcija natrija veća od sekrecije kalija, u kanalima slinovnica nastaje negativnost od oko -70 mV. Zbog toga dolazi do pasivne reapsorpcije klorida pa se tako koncentracija klorida u slini značajno smanjuje. Drugo, u kanale se iz njihova epitela secerniraju hidrogenkarbonatni ioni (8).



Ti procesi odvijaju se pod kontrolom autonomnog živčanog sustava (8, 10). Na granici produljene moždine i ponsa nalaze se gornje i donje salivacijske jezgre iz kojih potječu parasimpatički živčani signali. Te jezgre pobuđuju okusni i dodirni podražaji s jezika te iz drugih dijelova usne šupljine i ždrijela. Mnogi okusni podražaji, pogotovo kiseli, izazivaju i 8 do 20 puta obilnije lučenje sline od njenog osnovnog lučenja. Lučenje sline može se potaknuti ili zakočiti i živčanim signalima koji u salivacijske jezgre pristižu iz viših centara središnjeg živčanog sustava. Tako je lučenje sline veće kad čovjek miriše ili jede svoju omiljenu hranu nego kad miriše ili jede hranu koju ne voli. Simpatički živci koji potječu iz gornjeg cervikalnog ganglija također utječu na lučenje sline omogućujući umjereno pojačanje salivacije, ali mnogo manje od parasimpatičke intervencije (8).

#### **4. HIPOSALIVACIJA I KSEROSTOMIJA**

Smanjeno izlučivanje sline uzrokovano različitim stanjima i čimbenicima naziva se hiposalivacija. Glavni je simptom hiposalivacije kserostomija, subjektivan osjećaj suhoće usta. Kserostomija može i ne mora biti praćena hiposalivacijom.

Količinu izlučene sline možemo objektivno izmjeriti postupkom sijalometrije koristeći metodu pljuvanja u mjernu epruvetu u određenom vremenskom intervalu. Može se mjeriti nestimulirana i stimulirana slina. Normalno se izlučuje 0,4-0,5 mL nestimulirane sline u minuti, iako vrijednosti ovise o individualnim varijacijama. Količina sline u vrijednosti od 0,2 mL/min do 0,4 mL/min označava oligosijaliju, a količina manja od 0,2 mL/min predstavlja hiposalivaciju (15, 16, 17).

#### **4.1. Etiologija**

Hiposalivacija i kserostomija mogu biti uzrokovane direktno, promjenama na žlijezdama slinovnicama, ali i indirektno, različitim sistemskim bolestima i stanjima kod kojih se hiposalivacija i kserostomija javljaju kao nuspojava (17, 18, 19).

##### **4.1.1. Direktni uzroci hiposalivacije i kserostomije**

Sjögrenov sindrom, razne bolesti žlijezda slinovnica, infekcija HIV-om i HCV-om te endokrine bolesti (npr. dijabetes) direktno utječu na funkciju žlijezda slinovnica smanjujući proizvodnju sline, zbog čega nastaje osjećaj suhoće usta (3, 17, 18, 19).

Sjögrenov sindrom autoimuna je bolest egzokrinih žlijezda koja se najčešće javlja kod žena srednje životne dobi. Može se javiti kao primarna bolest ograničena na suzne žlijezde i žlijezde slinovnice ili u sklopu ostalih autoimunih bolesti (sistemska sklerodermija, reumatoidni artritis te eritematozni lupus) (17, 18). Karakterizira ga destrukcija salivarnih acinusnih stanica i njihova zamjena limfocitima, što se manifestira suhoćom usta (5, 15, 17, 20).

Osim kod Sjögrenovog sindroma, kserostomija je uobičajena pojava kod različitih bolesti žlijezda slinovnica (5, 15). Aplazija žlijezda slinovnica označava njihov potpuni nedostatak. Radi se o rijetkom stanju koje se može javiti samostalno ili u sklopu određenih kongenitalnih anomalija (15). Opstrukcija slinovnica također dovodi do smanjenog izlučivanja sline i osjećaja suhoće usta. Ona može nastati formiranjem mukoznih čepova, ali i prisutnošću kamenca u samim žlijezdama slinovnicama ili u njihovim izvodnim kanalima. Izvodne kanale mogu još

komprimirati i ciste te benigni i maligni tumori žlijezda slinovnica, ali i različite infekcije koje su najčešće uzrokovane bakterijom *Mycobacterium tuberculosis* (15).

#### **4.1.2. Indirektni uzroci hiposalivacije i kserostomije**

Hiposalivacija i kserostomija glavne su komplikacije zračenja tumora u području glave i vrata. Zračenje uzrokuje atrofiju i nekrozu acinusa te promjene u vezivnom tkivu krvnih žila, što rezultira pojavom kserostomije. Intezitet suhoće ovisi o ukupnoj dozi zračenja i uključenosti velikih žlijezda slinovnica u polje zračenja. Oštećenju su podložniji serozni acinusi, pa je slina koja nastaje gusta, ljepljiva i viskozna, što dodatno otežava uzimanje hrane, žvakanje, govor te nošenje proteze. Nastala oštećenja su ireverzibilna pa takvi pacijenti trebaju različite preparate za nadomjestak sline kako bi im se u manjoj ili većoj mjeri poboljšala kvaliteta života (15, 21, 22).

Transplantacija koštane srži drugi je oblik terapije neoplastičnih stanja (npr. leukemije, limfoma i aplastične anemije). Ona uobičajeno dovodi do pojave kserostomije zbog reakcije presatka protiv primatelja koja se javlja samo nakon transplantacije imunološki kompetentnog tkiva kao što je koštana srž (15).

Ipak, jedan od najčešćih indirektnih uzroka kserostomije je primjena različitih lijekova, osobito u starijoj populaciji (3, 22). Sekretorne stanice žlijezda slinovnica opskrbljene su  $\alpha$ 1- i  $\beta$ 1-adrenergičkim receptorima, M1 i M3 muskarinskim receptorima te određenim peptidergičkim receptorima koji sudjeluju u pokretanju lučenja sline. Brojni lijekovi koji se koriste za liječenje različitih sistemskih bolesti imaju antagonistički učinak na te receptore i dovode do pojave kserostomije. Antimuskarinski lijekovi (tolterodin) sprječavaju parasimpatičku inervaciju sekretornih stanica, i na taj način smanjuju izlučivanje sline. Taj učinak imaju još i simpatomimetici, antihipertenzivi (klonidin), antikolinergici (oksibutin, atropin), antihistaminici, hipnotici (doksilamin), antipsihotici (fenotiazin, haloperidol), antidepresivi (imipramin, nortriptilin), benzodiazepini, opiodi (tramadol), citokini, inhibitori protonske pumpe (omeprazol), miorelaksansi (baklofen), diuretici (furosemid) i drugi. Navedeni lijekovi ne dovode do oštećenja žljezdanog tkiva, već samo suprimiraju izlučivanje sline. Stoga, prestankom uzimanja terapije, kserostomija nestaje (3, 17, 18, 20, 23).

#### 4.1.3. Ostali uzroci

Dehidracija, pothranjenost, opstrukcija nazalnih puteva i posljedično disanje na usta te starost, neki su od brojnih nespecifičnih uzroka koji mogu dovesti do smanjenog izlučivanja sline te pojave kserostomije. Ispijanje pića s diuretskim učinkom (kofeinski napici) dovodi do smanjenog izlučivanja sline, što osoba doživljava kao osjećaj suhих usta.

Smanjeno izlučivanje sline često je i vegetativna manifestacija depresije, anksioznosti, hipohondrije, nesanicе ili ovisnosti.

#### 4.2. Sekundarne posljedice

Manjak sline ozbiljno smanjuje kvalitetu života bolesnika. Samo mali broj pacijenata ima asimptomatsku hiposalivaciju, dok se veći broj suočava s različitim problemima zbog kojih najčešće i potraži liječničku pomoć (3, 5, 18, 24).

Hiposalivacija ugrožava zdravlje tvrdih zubnih tkiva zbog izostanka procesa remineralizacije zuba te pada vrijednosti pH u ustima. Nastali karijes karakterizira tipična lokalizacija u cervikalnoj trećini vestiburalnih i oralnih ploha, najčešće sjekutića i očnjaka, te rapidno napredovanje oko čitave krune zuba što je pogotovo izraženo kod pacijenata na radioterapiji glave i vrata (17, 18, 21).

Osim karijesa, povećan je rizik za pojavu erozija zuba te bolesti parodontnih tkiva. Smanjeno je i antibakterijsko djelovanje u usnoj šupljini, zbog čega je povećana učestalost oralnih gljivičnih infekcija uzrokovanih *Candidom albicans*, ali i bakterijskih infekcija žlijezda slinovnica (5).

Problemi sa žvakanjem, gutanjem, pričanjem, osjećaj suhих usana, osjećaj pečenja oralne sluznice i netolerancija začinjene hrane, promijenjena okusna funkcija, traumatske ozljede oralne sluznice (pogotovo kod pacijenata s protetskim nadomjescima) te neugodan zadah još su neke od brojnih poteškoća s kojima se suočavaju pacijenti s hiposalivacijom (3, 5, 7, 17, 24).

### 4.3. Liječenje

Liječenje hiposalivacije i kserostomije primarno je usmjereno na poboljšanje kvalitete života bolesnika te prevenciju komplikacija koje nastanu smanjenim lučenjem sline. Pacijentima trebamo dati upute za održavanje oralne sluznice vlažnom uzimajući veliku količinu tekućine tijekom dana, osobito tijekom jela kako bi si olakšali žvakanje te gutanje zalogaja hrane. Bitno je izbjegavati kofeinske napitke, duhan te alkohol budući da pogoršavaju osjećaj suhoće usta. Kako bi se prevenirao razvoj karijesa, uz održavanje optimalne oralne higijene, potrebno je pacijentima propisati i fluoridne gelove. Indicirane su i uporaba oralnih antiseptika bez alkohola (npr. klorheksidin) te redovite stomatološke kontrole zbog povećanog rizika za razvoj parodontoloških bolesti.

Uz takav oblik palijativne skrbi, ovisno o uzroku disfunkcije žlijezda slinovnica te stupnju oštećenja žljezdanog tkiva, postoje još dva glavna oblika terapije. To su stimulacija žlijezda slinovnica na lučenje sline u slučaju očuvanog žljezdanog tkiva te preparati za nadomjestak sline u situacijama gdje je količina preostalog funkcionalnog žljezdanog tkiva nedovoljna (3, 7, 17, 18).

U slučajevima gdje postoji zadovoljavajuća količina funkcionalnog žljezdanog tkiva, lokalni i sistemski stimulansi salivacije terapija su izbora.

Lokalna stimulacija žlijezda slinovnica podrazumijeva uporabu žvakaćih guma i bombona bez šećera, dvopeka te kiselih napitaka i voća (3, 18).

Sistemska stimulacija sijalogozima, preparatima koji imaju sposobnost poticanja žlijezda slinovnica na lučenje sline, proučavana je kod osoba na radioterapiji glave i vrata te kod oboljelih od Sjögrenovog sindroma. Iako mogu olakšati simptome pacijentima, njihove brojne nuspojave te upitno djelovanje razlog su ograničene primjene (5). Bromheksin, anetoltrition, pilokarpin hidroklorid jedini su preparati čija je učinkovitost opsežno istražena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Mehanizam djelovanja bromheksina i anetoltritiona nije u potpunosti razjašnjen. Bromheksin nije pokazao zadovoljavajući učinak na salivarnu stimulaciju unatoč izraženom poticanju lakrimalnog lučenja kod bolesnika sa Sjögrenovim sindromom. Anetoltrition djeluje na muskarinske receptore i potiče lučenje sline, ali samo u slučajevima blage salivarne hipofunkcije, dok njegov učinak kod izrazite salivarne disfunkcije izostaje. Pilokarpin hidroklorid je parasimpatomimetičko sredstvo koje djeluje na kolinergičke receptore na površini acinusnih stanica povećavajući izlučivanje sline. Ima sinergistički učinak s anetoltritionom koji povećava broj receptora na površini acinusnih stanica na koje pilokarpin

zatim djeluje stimulativno. Njegova primjena je ograničena zbog opisanih negativnih učinaka na kardiovaskularni, gastrointestinalni te respiratorni sustav. Zbog toga se ne preporuča njegova uporaba kod pacijenata s respiratornim, gastrointestinalnim i kardiovaskularnim bolestima te kod kserostomije uzrokovane lijekovima kao što su beta-blokatori, antikolinergici, antidepressivi te antihistaminici (3, 17, 18).

U slučajevima ireverzibilnog oštećenja žlijezda slinovnica te njihove nesposobnosti stvaranja sline (kod pacijenata na radioterapiji glave i vrata te uznapredovanog Sjögrenovog sindroma ili dijabetesa), terapija preparatima za nadomjestak sline je nužna.

## **5. RAZVOJ PREPARATA ZA NADOMJESTAK SLINE**



Nadomjesci sline svojim bi sastavom te biofizičkim svojstvima trebali oponašati prirodnu slinu (10, 18). Njihova je uloga održavanje sluznice usne šupljine vlažnom, zaštita mekih i tvrdih zubnih tkiva, olakšavanje gutanja i govora te ublažavanje ostalih komplikacija kserostomije (3,10, 24).

Razvoj učinkovitog preparata za nadomjestak sline zahtijeva poznavanje reoloških te bioloških svojstava prirodne sline koje bi takav preparat trebao imitirati (22, 25, 26).

Reološka svojstva sline važna za podmazivanje sluznice usne šupljine su viskoznost te viskoelastičnost (3).

Viskoznost sline ovisi o brzini smicanja budući da slina pripada skupini viskoelastičnih ne-Newtonskih tekućina. U mirovanju, pri čemu je brzina smicanja u rasponu  $0,1 - 1 \text{ s}^{-1}$ , viskoznost je puno veća u odnosu na viskoznost tijekom žvakanja i pričanja, gdje su vrijednosti brzine smicanja od  $60$  do  $160 \text{ s}^{-1}$  (3, 24, 26, 27).

Drugo je bitno reološko svojstvo sline viskoelastičnost koja je posljedica njene složene strukture te svojstava karakterističnih za gelove. U uvjetima male deformacije slina se ponaša elastičnije nego tijekom pričanja ili žvakanja gdje su deformacije značajno izražene (3).

Viskoelastičnost i viskoznost sline razlikuju se i ovisno o tome iz koje žlijezde slinovnice se izlučuje (25, 28). Mucinom bogatu submandibularnu te sublingvalnu slinu karakterizira velika viskoznost i viskoelastičnost, dok je parotidna slina niske viskoznosti i viskoelastičnosti (28). Smatra se da su takva različita reološka svojstva sline posljedica razlika u koncentraciji, vrsti te konformaciji mucina. Konformacija mucina ovisi o vrijednosti pH te snazi ionske veze (25, 28). Bikarbonati, najvažniji puferski sustav sline, smanjuju količinu slobodnog kalcija i kalcija vezanog za mucin slabeći strukturni raspored molekule i smanjujući viskoznost.

Viskoznost preparata za nadomjestak sline jedna je od njihovih najvažnijih karakteristika za subjektivnu procjenu njihove učinkovitosti kod pacijenata s kserostomijom. Preniska ili previsoka viskoznost preparata, kod pacijenata izaziva neugodan osjećaj te samim time smanjuje njihovo zadovoljstvo odgovarajućim nadomjestkom (24).

Do sad formirani preparati za nadomjestak sline mogu biti u obliku tekućine, spreja ili gela. Međusobno se razlikuju po osnovnoj tvari koju sadrže, kemijskom sastavu te viskoznosti (24). Njihova reološka svojstva pretežno ovise o molekularnoj težini te koncentraciji glavne komponente, ali i o dodatku ostalih tvari pri čemu može doći do interakcije s glavnom komponentom te promjene svojstava preparata (5).

Dodane tvari mogu biti molekule prirodnog podrijetla (mucini, lizozim, laktoferin) koje pokazuju veliku biokompatibilnost, ali su ipak većinom temeljene na različitim reološkim modifikatorima (ksantan i guar guma, karboksimetil – celuloza, glicerol), elektrolitima te zaslađivačima i konzervansima (3).

Tablica 1. Neki od komercijalno dostupnih preparata za nadomjestak sline (29)

<b>Nadomjestak sline</b>	<b>Aktivni sastojak koji osigurava vlaženje</b>
Saliva Orthana sprej	Svinjski želučani mucin
BioXtra vodica za ispiranje usta	Hidroksietil – celuloza, Aloe vera
BX gel – sprej	Hidroksietil – celuloza
BX gel	Hidroksietil – celuloza, Aloe vera
Biotène vodica za ispiranje usta	Hidroksietil – celuloza, Aloe vera
BT gel	Hidroksietil – celuloza
DX sprej	Hidroksietil – celuloza
DX gel	Hidroksietil – celuloza, Aloe vera 0,05%
Aldiamed sprej	Karboksimetil – celuloza, Aloe vera
Saliva Natura sprej	Biljni polisaharidi
Glandosane sprej	Karboksimetil – celuloza
Entertainer's secret sprej	Karboksimetil – celuloza, Aloe vera

## **6. BILJNI PREPARATI ZA NADOMJESTAK SLINE**

Brojne biljke u prirodi sadrže sluz, glukane i ostale polisaharidne hidrokoloide upotrebljavane u farmaciji i medicini (27).

Biljne su sluzi u vodi topivi polisaharidi koji u posljednje vrijeme izazivaju ogroman interes zbog svojih svojstava koja su omogućila njihovu široku farmaceutsku primjenu. Koriste se kao razrjeđivači, biološka veziva, sredstva za želiranje u gelovima, zamjene za gumu, ali i kao komponenta koja omogućuje vlaženje i podmazivanje u preparatima za nadomjestak sline (7, 27, 30).

U sluzi tih biljaka fitokemijskim probirom dokazana je prisutnost glikozida te alkaloida čija struktura nalikuje na neke aminokiseline u sastavu proteina, kao što su prolin te triptofan. Njihova sluz pokazuje i veliku antioksidativnu aktivnost, uključujući i uklanjanje DPPH radikala.

Jedno od bitnih svojstava je i kratko vrijeme vlaženja koje olakšava žvakanje i gutanje vlažeći hranu za nekoliko sekundi ili minuta.

Uz to, većina istraživanja dokazala je i necitotoksičnost sluzi za gingivalne fibroblaste te njihovu sposobnost inhibicije adhezije *Streptococcus Mutansa* na površinu zubnih tkiva što je bitno svojstvo za prevenciju karijesa kao jedne od glavne sekundarne posljedice kserostomije (27).

Indijski ili malabarski špinat, bamija, indijski trputac, piskavica, aloe vera, kamilica te lan samo su neke od biljaka čija je sluz korištena u preparatima za nadomjestak sline (7, 27).

Veliki dio populacije, osobito starije, bez obzira na nedostatak dokaza o njihovoj učinkovitosti, za liječenje te ublažavanje simptoma različitih bolesti poseže upravo za takvim prirodnim preparatima, osobito u dijelovima svijeta za čije podneblje je karakterističan uzgoj određenih biljki.

## 6.1. Bamija

Sluz bamije kiseli je polisaharid sastavljen od galakturonske kiseline, ramnoze i glukoze. Sadrži i značajnu količinu bjelančevina i minerala te ima medicinski dokazan antikancerogeni, antimikrobni, hipoglikemijski učinak te sposobnost vezanja kolesterola i žučnih kiselina. Tema je brojnih istraživanja koja proučavaju njezino antioksidativno djelovanje te druge karakteristike koje su, među ostalim, bitne za proizvodnju kvalitetnog nadomjeska sline.

Uočeno je da porast koncentracije sluzi bamije, osigurava učinkovitije uklanjanje DPPH radikala te tako pospješuje njezinu antioksidativnu aktivnost.

Sluz bamije pri neutralnom pH postiže maksimalnu viskoznost, dok pri visokoj temperaturi ima tendenciju raspadanja.

Najkraće vrijeme vlaženja sluzi bamije osigurava njezinu prednost među svim ostalim biljkama korištenim u izradi preparata za nadomjestak sline. Dodatnu prednost joj daje i sposobnost upijanja vode te ulja otkrivena proučavanjem izolirane sluzi (30, 31).



Slika 4. Bamija

Preuzeto iz (32).

## 6.2. Aloe vera

Aloe vera druga je ljekovita biljka istraživana s ciljem iskorištavanja u preparatima za nadomjestak sline. Tema je mnogih znanstvenih istraživanja u vezi s njezinim biokemijskim sastavom te terapijskom primjenom. Ima antigljivična i antibakterijska svojstva koja osiguravaju zaštitu sluznice usne šupljine kod kserostomije te minimalizira zubni karijes i bolesti parodonta. Gel ekstrahiran iz aloe vere sadrži preko 200 osnovnih komponenti, uključujući vitamine, minerale, aminokiseline, masne kiseline te enzime.

Preparati za nadomjestak sline proizvedeni od aloe vere dobivaju se uklanjanjem vanjske bodljikave kore lišća te mesnatog gela iz središta, uz dodatak sorbitola, vitamina C, metil i propil parabena, limunske esencije za aromu te male količine destilirane vode, natrijevog hidroksida i fosfatnog pufera. Njihova gustoća iznosi oko 0,999 g/mL, što je gotovo jednako gustoći vode od 1 g/mL koja čini najveći udio prirodne ljudske sline (oko 90%).

Aloe vera česti je dodatak komercijalno dostupnim preparatima za nadomjestak sline, kao što su Aldiamed sprej (karboksimetil – celuloza, aloe vera), DX gel (hidroksietil – celuloza, aloe vera), BioXtra vodica (hidroksietil – celuloza, aloe vera) te BX gel (hidroksietil – celuloza, aloe vera) (29).

Na temelju do sad prikupljenih podataka, preparati za nadomjestak sline dobiveni od aloe vere smatraju se jednom od kvalitetnih zamjena za prirodnu ljudsku slinu zahvaljujući svojim željenim reološkim te biofizičkim svojstvima (6).

### 6.3. Indijski špinat

Indijski špinat jestiva je višegodišnja biljka koja raste u tropskoj Aziji i Africi gdje se već dugi niz godina koristi kao sredstvo za zgušnjavanje pri pripremi različitih jela, ali i u ljekovite svrhe kao blagi laksativ, diuretik i antipiretik te za tretiranje modrica i ogrebotina. Bogata je vitaminima A i C, željezom, kalcijem te topljivim vlaknima. Iz njenog cvijeta izolirana je sluz sastavljena pretežno od polisaharida u kojima je D-galaktoza glavni monosaharid.



Slika 5. Indijski špinat

Preuzeto iz (33).

Do sad je istraženo 5 oblika preparata za nadomjestak sline sastavljenih od sluzi indijskog špinata, kalcijevog klorida ( $\text{CaCl}_2$ ), kalijevog klorida (KCl), natrijevog fluorida (NaF), elektrolita i minerala, 18% metil parabena i 2% propil parabena kao konzervansa.

Tablica 2. Preparati za nadomjestak sline od sluzi indijskog špinata (7)

sastav (g)	br. 1	br. 2	br. 3	br. 4	br. 5
sluz indijskog špinata	0,5500	0,7300	0,8300	0,6600	0,6100
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,0242	0,07226	0,0216	0,0232	0,0237
KCl	0,1428	0,1334	0,1282	0,1371	0,1397
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	0,1265	0,1265	0,1265	0,1265	0,1265
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,1530	0,1530	0,1530	0,1530	0,1530
NaF	0,0010	0,0010	0,0010	0,001	0,0010
20% parabena	1	1	1	1	1

Posljednji, peti preparat do sada je pokazao najbolja svojstva. Radi se o ne-Newtonskoj pseudoplastičnoj, prozirnoj tekućini koja sadrži 0,61% sluzi indijskog špinata. Pri većoj koncentraciji, sluz može imati vrlo krutu strukturu što se pripisuje vodikovim vezama formiranim između vode i polisaharida.

Glavna komponenta sluzi indijskog špinata koja utječe na njegovu viskoznost je pektin, polisaharid koji sadrži ramnozu te neutralni šećer s  $\alpha$ -1,4' glikozidnom vezom. Njegova viskoznost raste s porastom koncentracije sluzi, a smanjuje se rastom pH i temperature te povećanjem brzine smicanja, baš kao i kod prirodne ljudske sline. Viskoznost preparata od sluzi indijskog špinata iznosi  $8,9 \pm 0,2$  cP, što je najbliže viskoznosti prirodne ljudske sline od  $9,0 \pm 0,1$  cP.

Također, vlaga sadržana u sluzi te hidrofilne komponente polimera sluzi omogućuje vrijeme vlaženja od  $12,50 \pm 2,24$  min, što je blizu vrijednosti ljudske sline od  $10,87 \pm 1,79$  min.

Ovaj preparat karakteriziraju i različite biološke aktivnosti, uključujući antioksidativnu aktivnost uklanjanjem slobodnih DPPH radikala te inhibiciju adhezije *Streptococcus mutans* na kristale hidroksiapatita.

Uklanjanje slobodnih DPPH radikala nastaje sinergističkim učinkom određenih komponenti sluzi. Prvo, prisutnost polisaharida kao što su galaktoza, arabinoza, glukoza te manoza odgovorna je za antioksidativnu aktivnost ovog nadomjestka. Drugi sastojak sluzi koji dodatno doprinosi takvom učinku čine flavonidi. Njihova funkcionalna hidroksilna grupa posreduje u antioksidativnom djelovanju uklanjajući slobodne radikale. Treća komponenta koja ima antioksidativni učinak je askorbinska kiselina.

Inhibicija adhezije *Streptococcus mutans* na kristale hidroksiapatita drugo je izuzetno bitno biološki aktivno djelovanje ovog nadomjeska. Antiadherentna aktivnost primarno potječe od glukozamina te aminokiselina sadržanih u sluzi, ali i ostalih komponenti nadomjeska kao što su parabeni te fluoridi.

Isključena je i citotoksičnost polisaharida sadržanih u sluzi indijskog špinata negirajući njihov negativni utjecaj na gingivalne fibroblaste, što ga čini sigurnim preparatom za korištenje kod pacijenata s kserostomijom (7).



#### **6.4. Kamilica i lan**

Uz sve prethodno navedene biljne preparate, u novije vrijeme istraživanja su posvetila pažnju i procjeni učinkovitosti kamilice te sjemenki lana za ublažavanje simptoma kserostomije.

Korištenje čaja od kamilice široko je rasprostranjeno u svijetu za ublažavanje brojnih simptoma različitih bolesti. Suhi cvjetovi kamilice dokazano sadrže esencijalno ulje i flavonide te imaju sedativni, protuupalni te antimikrobni učinak. Ispiranje usne šupljine čajem od kamilice dokazano ublažava simptome mukozitisa kod pacijenata zračenih u području glave i vrata, smanjuje znakove upale i ima analgetski učinak kod bolesnika s ulceracijama na oralnoj sluznici te olakšava simptome kserostomije, čak i više od tradicionalno primjenjivanog preparata od karboksimetil-celuloze.

Osim kamilice, sjemenke lana korištene u preparatu Salinum još su jedna prirodna tvar korištena za ublažavanje simptoma kserostomije.

Sjeme lana bogato je nezasićenim uljima, netopivim i topivim vlaknima, proteinima te sluzi. Mokre lanene sjemenke oslobađaju veliku količinu sluzi topive u vodi koja sadrži mješavinu polimera velike molekularne mase viskoelastičnih svojstava sličnih salivarnom mucinu. Uz to, provedena istraživanja dokazala su i sposobnost inhibicije adhezije mikroorganizama na meka i tvrda tkiva usne šupljine te puno duže trajanje učinka u odnosu na karboksimetil - celulozu (58 minuta).

Takve su karakteristike sjemenki lana i cvjetova kamilice u dosad provedenim malobrojnim istraživanjima pokazale prednost u odnosu na tradicionalno primjenjivane komercijalno dostupne preparate za nadomjestak sline, ali su potrebna dodatna istraživanja koja bi potvrdila njihovu učinkovitost (19, 24).

## **7. SINTETSKI PREPARATI ZA NADOMJESTAK SLINE**

Većina komercijalno dostupnih preparata za nadomjestak sline sadrži karboksimetil-celulozu, natrij karboksimetil-celulozu te hidroksietil-celulozu kao glavnu komponentu (7, 26, 27). Osim njih, neki drugi polisaharidi također mogu biti iskorištavani kao osnova nadomjestaka sline. Među njima su još bitne guar te ksantan guma koja prema nekim istraživanjima pokazuje reološka svojstva najbližnja svojstvima prirodne ljudske sline.

### **7.1. Karboksimetil – celuloza**

Karboksimetil-celuloza u vodi je topiv anionski biopolimer čija je široka primjena u farmaciji započela 90-ih godina prošlog stoljeća.

Karakterizira je svojstvo bioadhezije te veći afinitet za neke biološke površine u odnosu na ostale derivate celuloze.

Dodatan razlog njezine primjene u medicini i farmaciji je i dokazana netoksičnost za stanice organizma te sposobnost formiranja polimernog hidrogela, anionskog polielektrolita koji može apsorbirati veliku količinu biološke tekućine ili vode te se tako iskoristiti kao nosač za različite tvari ili lijekove. Temperatura, pH, snaga ionske veze te opseg umrežavanja u polimernoj mreži samo su neki od čimbenika koji utječu na brzinu bubrenja polimernog hidrogela. Pri pH-vrijednosti, koja je viša od pKa hidrogela, ionizirana struktura dovodi do povećanja elektrostatske odbojnosti između lanaca te tako povećava mrežu. Pri tome hidrogel može apsorbirati veliku količinu vode te dolazi do njegovog bubrenja. Kada je vrijednost pH niža od pKa, dolazi do deionizacije karboksilne skupine u hidrogelu, što uzrokuje skupljanje polimerne mreže. Da bi se takva pH osjetljivost hidrogela smanjila, dodane su brojne nanočestice u sastav (nanočestice srebra, bakreni kompleks, kalcijev karbonat itd.).

Preparati za nadomjestak sline od karboksimetil-celuloze (Glandosane, Xerolube, Orex itd.) prema jednoj vrsti istraživanja imaju karakteristike Newtonske tekućine.

Drugi pak tvrde da nadomjesci sline koji sadrže karboksimetil-celulozu ipak pokazuju blago ponašanje klasične ne-Newtonske tekućine čija viskoznost ovisi o brzini smicanja.

Ono što je sigurno, iznimno velika viskoznost preparata karboksimetil-celuloze kod određenog broja pacijenata izaziva neugodan ljepljiv osjećaj u ustima zbog čega je oni opisuju lošim i neugodnim nadomjeskom.

Uz to, olakšanje simptoma kserostomije koristeći nadomjeske karboksimetil-celuloze kratkog je vijeka te njezin učinak većinom prestaje nakon pola sata (24, 34).

## 7.2. Preparati obogaćeni core-shell magnetskim nanočesticama

Napredak u primjeni nanotehnologije izazvao je veliki interes farmacije i biomedicine te postao tema brojnih istraživanja. Mnoge nanočestice korištene su u biomedicini kao nosači u sustavima za isporuku lijekova, kontrastna sredstva pri MR-u te kao fotosenzibilizatori u dijagnostici i terapiji.

Njihova široka primjena otvorila je pitanje brojnim znanstvenicima o korištenju nanočestica pri izradi preparata za nadomjestak sline kao sredstava koji poboljšavaju njihova antimikrobna svojstva.

Zahvaljujući svojim jedinstvenim fizikalno-kemijskim svojstvima te biokompatibilnosti, najveću pozornost među dostupnim privukle su metalne nanočestice, osobito nanočestice željezovih i cinkovih oksida te nanočestice srebra. Nekoliko studija dokazalo je njihovu sposobnost prevencije stvaranja biofilma što je bio temelj za njihovu primjenu u preparatima za nadomjestak sline. Takvo antimikrobno djelovanje magnetskih nanočestica posljedica je ometanja bakterijskog elektronskog transporta pri oksidaciji NADH, stvaranja pora na membrani mikroorganizama te produkcije reaktivnih vrsta kisika dovodeći do oksidacije proteina i nukleinskih kiselina, što rezultira staničnom smrću. Njihov dodatak preparatima za nadomjestak sline drastično smanjuje adheziju gram-pozitivnih bakterija te *Candide Albicans* i reducira nastanak biofilma gotovo dvostruko u odnosu na preparate za nadomjestak sline u čijem sastavu se oni ne nalaze.

Nažalost, potrebna su daljnja istraživanja kojima bi se procijenio eventualni negativni utjecaj nanočestica na organizam domaćina budući da dovode do nastanka reaktivnih vrsta kisika što može remetiti homeostazu usne šupljine.

Nadalje, morfologija nanočestica izloženih slini ovisi o pH te sastavu što dodatno otežava stvaranje zaključka o učinkovitosti i sigurnosti njihove primjene u sastavu preparata za nadomjestak sline (22, 35).

### **7.3. Iskorištavanje životinjskog mucina u preparatima za nadomjestak sline**

Brojna istraživanja posvetila su vrijeme usporedbi svinjskog želučanog mucina te goveđeg submaksilarnog mucina s ljudskim kako bi procijenila njegovu učinkovitost te svojstva koja bi se mogla iskoristiti u preparatima za nadomjestak sline.

Komercijalno dostupan preparat Saliva Orthana koji sadrži svinjski želučani mucin ima nižu viskoznost od viskoznosti karboksimetil-celuloze, ali mu je viskoznost viša od stimulirane ljudske sline te ne pokazuje ovisnost o brzini smicanja (3, 24).

Unatoč tome, objektivno su potvrđena njegova veća učinkovitost i sposobnost vlaženja nego kod prirodne sline te bolja svojstva od karboksimetil-celuloze, ali potrebna su dodatna istraživanja koja bi potvrdila pozitivne karakteristike ovog nadomjeska (24, 26).

## **8. RASPRAVA**

Unatoč istraživanju brojnih biljaka te raznih drugih spojeva koji bi se mogli iskoristiti u izradi idealnog preparata za nadomjestak sline, danas takav preparat još uvijek ne postoji.

Teoretski je moguće dobiti idealni nadomjestak sline sastavljen od pročišćenih ili laboratorijski proizvedenih salivarnih makromolekula, ali u praksi to i nije tako lako.

I dalje postoje mnoga ograničenja s kojima se znanstvenici svakodnevno susreću tijekom pokušaja razvoja idealnog nadomjeska sline.

Prvo, veliki problem predstavlja kratko vrijeme djelovanja do sad razvijenih preparata za nadomjestak sline. Njihova retencija u usnoj šupljini izuzetno je slaba, zbog čega postoji potreba za razvojem ili otkrićem molekula koje imaju bolju sposobnost bioadhezije na oralna tkiva kako bi se produljio njihov učinak (5). Uz to, primjena preparata uglavnom je ograničena na aplikaciju navečer nakon pranja zuba. To reducira simptome kserostomije u mirovanju, ali i dalje veliki problem predstavlja svakodnevno olakšavanje simptoma tijekom žvakanja, gutanja i govora pacijenta.

Drugo, usna šupljina čini specifičan ekosustav koji se značajno razlikuje od svih ostalih u tijelu. Sam sastav sline razlikuje se kod svakog čovjeka zbog čega je jako teško razviti univerzalni nadomjestak koji će odgovarati svim pacijentima. Ocjena učinkovitosti svakog pojedinog nadomjeska ovisi isključivo o subjektivnoj procjeni samog pacijenta zbog čega se terapija većinom provodi na način da se pacijentu preporuča više različitih preparata dok ne otkrije onaj koji je za njega najpogodniji.

Također, provedena istraživanja i dobiveni in vitro rezultati u velikom se broju slučajeva ne podudaraju međusobno, ali ni s onima nastalim nakon in vivo primjene. To nam dodatno potvrđuje koliko je teško in vitro oponašati uvjete usne šupljine budući da se razlikuju kod svakog pojednca (36).

Treći problem predstavljaju preparati za nadomjestak sline čija je pH vrijednost niža od 4 ili oni u čijem se sastavu nalazi limunska kiselina. Takvi nadomjesci sline značajno snižavaju intraoralni pH narušavajući integritet tvrdih zubnih tkiva zbog čega mogu dovesti do pojave erozija (37).

Četvrto, unatoč brojnim istraživanjima koja nastoje otkriti idealni sastojak za razvoj univerzalnog preparata za nadomjestak sline, rijetki se u njima pitaju o međusobnoj interakciji između komponenti prirodne ljudske sline te nadomjestaka sline kod pacijenata koji ih koriste (5).

Na kraju, unatoč velikom naporu i utrošenom vremenu, još uvijek nije otkriven idealan preparat za nadomjestak slin koji bi odgovarao svim pacijentima te on predstavlja veliku nepoznanicu. Postoji još velik broj neodgovorenih pitanja s kojima se znanstvenici svakodnevno susreću, stoga su potrebna daljnja istraživanja u svrhu razvoja idealnog preparata za nadomjestak slin.



## **9. ZAKLJUČAK**

S obzirom na povećanu učestalost hiposalivacije i kserostomije, gotovo je neizbježno da ćemo se u svojoj ordinaciji susresti s pacijentima koji pate od tog problema. Poznavanje svih oblika terapijskih pristupa nužno je kako bismo takvim pacijentima olakšali brojne komplikacije smanjenog lučenja sline budući da svaka od njih predstavlja određen rizik, ne samo za dentalno zdravlje, već i za opće zdravlje pacijenta.

Sialagozi kao terapijsko sredstvo imaju brojne nuspojave zbog čega je njihova primjena ograničena.

Iako do sad razvijeni preparati za nadomjestak sline nisu savršena zamjena za prirodnu ljudsku slinu, njihova uporaba pacijentima može olakšati simptome kserostomije. Stoga, ukoliko smo objektivno potvrdili smanjeno lučenje sline kod nekog pacijenta, uz izostanak funkcionalnog žljezdanog tkiva koje bi moglo reagirati na lokalnu stimulaciju, nužna je uporaba jednog od preparata za nadomjestak sline.

Uz to, potrebno je i učestalije provođenje kontrolnih pregleda kod pacijenata sa hiposalivacijom budući da manjak sline može uvelike utjecati na zdravlje mekih i tvrdih tkiva usne šupljine.

## **10. LITERATURA**

- 1) Inoue H, Ono K, Masuda W, Morimoto Y, Tanaka T, Yokota M, Inenaga K. Gender difference in unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland sizes. *Arch Oral Biol.* 2006 Dec;51(12):1055-60.
- 2) Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2013;4:267-76.
- 3) Łysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J. Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3199.
- 4) Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162-9.
- 5) Kho HS. Understanding of xerostomia and strategies for the development of artificial saliva. *Chin J Dent Res.* 2014;17(2):75-83.
- 6) Nayebi I, Rajabi O, Chamani J, Izi S. In vitro Evaluation of Biophysical Properties of an Artificial Saliva Produced from Aloe vera Gel'. *Journal of Herbal Medicine.* 2019
- 7) Manosroi A, Pattamapun K, Chankhampan C, Kietthanakorn BO, Kitdamrongtham W, Zhang J, et al. A biological active artificial saliva formulation containing flower mucilage from Ceylon Spinach (*Basella alba* Linn.). *Saudi J Biol Sci.* 2020;27(3):769-776.
- 8) Guyton AC, Hall JE. Sekrecijske funkcije probavnog sustava. U: Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* 10. izdanje, Zagreb: Medicinska naklada;2003;791-807
- 9) Marović D. Zubni karijes. U Tarle Z. i suradnici. *Restaurativna dentalna medicina.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019; 66-99.
- 10) Preetha A, Banerjee R. Comparison of Artificial Saliva Substitutes. *Trends Biomater. Artif. Organs.* 2005; 18(2): 178-186
- 11) Alila, 123RF Stock Photos, 16625665 [slika s interneta]. SBH Images Kft.2005 [Pristupljeno: 25.6.2021.]. Dostupno na: [https://www.123rf.com/photo\\_16625665\\_salivary-glands.html?vti=miy9tiu3lymfz4a4gc-1-14](https://www.123rf.com/photo_16625665_salivary-glands.html?vti=miy9tiu3lymfz4a4gc-1-14)
- 12) Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga; 2005
- 13) Hellerhoff, Wikimedia Commons. Papilla parotidea [slika s interneta]. California, Wikimedia Foundation Inc.2012 [Pristupljeno 25.6.2021.] Dostupno na: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papilla\\_parotidea.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papilla_parotidea.jpg)

- 14) Hellerhoff, Wikimedia Commons. Caruncula sublingualis [slika s interneta]. California, Wikimedia Foundation Inc.2012 [Pristupljeno 25.6.2021.] Dostupno na: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Caruncula\\_sublingualis.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Caruncula_sublingualis.jpg)
- 15) Cekić – Arambašin A i suautori. Oralna medicina. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
- 16) Greenberg Martin S, Michael G. Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje. Deseto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
- 17) Porter SR, Vučićević Boras V. Kserostomija: Novosti. Acta Stomatol. Croat. 2007; 41(2):95-103
- 18) Mravak-Stipetić M. Xerostomia – diagnosis and treatment. Medical Sciences. 2012; 38: 69-91
- 19) Morales-Bozo I, Ortega-Pinto A, Rojas Alcayaga G, Aitken Saavedra JP, Salinas Flores O, Lefimil Puente C, et al. Evaluation of the effectiveness of a chamomile (*Matricaria chamomilla*) and linseed (*Linum usitatissimum*) saliva substitute in the relief of xerostomia in elders. Gerodontology. 2017;34(1):42-48.
- 20) Assery MKA. Efficacy of Artificial Salivary Substitutes in Treatment of Xerostomia: A Systematic Review. J Pharm Bioallied Sci. 2019;11(Suppl 1):S1-S12.
- 21) Perić M, Perković I, Brailo V. Zračenje glave i vrata i komplikacije u usnoj šupljini. Sonda. 2012;13(23):99-103
- 22) Niemirowicz-Laskowska K, Mystkowska J, Łysik D, Chmielewska S, Tokajuk G, Misztalewska-Turkowicz I, et al. Antimicrobial and Physicochemical Properties of Artificial Saliva Formulations Supplemented with Core-Shell Magnetic Nanoparticles. Int J Mol Sci. 2020;21(6):1979.
- 23) Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AM, Proctor G, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. Drugs R D. 2017;17(1):1-28.
- 24) Hahnel S, Behr M, Handel G, Bürgers R. Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia--a review. Support Care Cancer. 2009;17(11):1331-43.
- 25) Diogo Löfgren C, Johansson D, Bohlin L, Sahlström A, Christersson C. The Challenge of Measuring Viscoelastic Properties of Human Whole Saliva to Fit Clinical Purpose. Int J Oral Dent. Health. 2015;1(4):1-6
- 26) Park MS, Chung JW, Kim YK, Chung SC, Kho HS. Viscosity and wettability of animal mucin solutions and human saliva. Oral Dis. 2007;13(2):181-6.

- 27) Manosroi A, Pattamapun K, Khositsuntiwong N, Kietthanakorn BO, Issarangporn W, Chankhampan C, et al. Physicochemical properties and biological activities of Thai plant mucilages for artificial saliva preparation. *Pharm Biol.* 2015;53(11):1653-60.
- 28) Vijay A, Inui T, Dodds M, Proctor G, Carpenter G. Factors That Influence the Extensional Rheological Property of Saliva. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135792.
- 29) Vinke J, Kaper HJ, Vissink A, Sharma PK. Dry mouth: saliva substitutes which adsorb and modify existing salivary condition films improve oral lubrication. *Clin Oral Investig.* 2020;24(11):4019-4030.
- 30) Ahiakpa JK, Amoatey HM, Amenorpe G, Apatey J, Ayeh EA, Agbemavor WSK. Mucilage Contents of 21 Accessions of Okra (*Abelmoschus* spp (L.) Moench). *Sci. Agri.* 2014; 6(2):96-101
- 31) Gemedede HF, Haki GD, Beyene F, Rakshit SK, Woldegiorgis AZ. Indigenous Ethiopian okra (*Abelmoschus esculentus*) mucilage: A novel ingredient with functional and antioxidant properties. *Food Sci Nutr.* 2018;6(3):563-571.
- 32) Earth100, Wikimedia Commons. Hong Kong Okra [slika s interneta]. California, Wikimedia Foundation Inc.2012 [pristupljeno 25.6.2021.]. Dostupno na: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hong\\_Kong\\_Okra\\_Aug\\_25\\_2012.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hong_Kong_Okra_Aug_25_2012.JPG)
- 33) Valke D, Wikimedia Commons. Basella alba (3127179080) [slika s interneta]. California, Wikimedia Foundation Inc.2012 [pristupljeno 25.6.2021.]. Dostupno na: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Basella\\_alba\\_\(3127179080\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Basella_alba_(3127179080).jpg)
- 34) Javanbakht S, Shaabani A. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems. *Int J Biol Macromol.* 2019;133:21-29.
- 35) Pokrowiecki R, Wojnarowicz J, Zareba T, Koltsov I, Lojkowski W, Tyski S, et al. Nanoparticles And Human Saliva: A Step Towards Drug Delivery Systems For Dental And Craniofacial Biomaterials. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:9235-9257.
- 36) Nuchit S, Lam-Ubol A, Paemuang W, Talungchit S, Chokchaitam O, Mungkung OO, et al. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2020;28(6):2817-2828.
- 37) Aykut-Yetkiner A, Wiegand A, Attin T. The effect of saliva substitutes on enamel erosion in vitro. *J Dent.* 2014;42(6):720-5.

## **11. ŽIVOTOPIS**

Iva Brkić rođena je 24.11.1996. godine u Zadru. U Obrovcu je završila osnovnu školu, a nakon toga opću gimnaziju u Srednjoj školi Obrovac.

2015. godine upisuje studij Dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja radila je kao asistentica u privatnoj stomatološkoj ordinaciji.