

Magdalena Potempa-Jeziorowska¹, Paweł Jonczyk¹,
Elżbieta Świętochowska², Marek Kucharzewski³

Otrzymano: 05.06.2020
Zaakceptowano: 14.09.2021
Opublikowano: 31.05.2022

Ślina – jej wartość jako materiału diagnostycznego

Saliva and its value as a diagnostic material

¹ Szkoła Doktorska, Katedra Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

² Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

³ Kierownik Katedry Anatomii Opisowej i Topograficznej, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

Adres do korespondencji: Magdalena Potempa-Jeziorowska, ul. Jordana 19, 41-808 Zabrze, Rokitnica

ORCID iDs

1. Magdalena Potempa-Jeziorowska <https://orcid.org/0000-0002-7655-0151>

2. Paweł Jonczyk <https://orcid.org/0000-0001-6968-7371>

3. Elżbieta Świętochowska <https://orcid.org/0000-0001-5787-7880>

4. Marek Kucharzewski <https://orcid.org/0000-0001-7950-679X>

Streszczenie

W ostatnich latach, dzięki ogromnemu rozwojowi medycyny i postępowi technologicznemu, wraz z zastosowaniem coraz dokładniejszych badań diagnostycznych, wykorzystanie śliny w medycynie zyskuje na znaczeniu. Ślina jest naturalną wydzieliną trawienną gruczołów ślinowych większych i mniejszych, gwarantującą m.in. prawidłowe funkcjonowanie aparatu zgryzu. Do innych jej funkcji należą ochrona powierzchni zębowych przed różnego rodzaju czynnikami zewnętrznymi, udział w formowaniu kęsa pokarmowego oraz współudział w aktach połykania, trawienia i mowy. Skład śliny jest zróżnicowany. Oprócz wody, która znajduje się w ślinie w ilości znacznie przewyższającej ilość innych substancji, zawarte są w niej także różnego rodzaju substancje obecne we krwi. Ich oznaczenie w ślinie niejednokrotnie może stanowić duży potencjał diagnostyczny we wczesnym wykrywaniu chorób zarówno jamy ustnej, jak i ogólnoustrojowych. Diagnostyka wybranych chorób ogólnoustrojowych przy wykorzystaniu śliny staje się przedmiotem rosnącej liczby badań naukowych. W niniejszej pracy autorzy skupili się na przybliżeniu czytelnikowi podstawowych informacji na temat fizjologii śliny oraz przedstawieniu możliwości jej zastosowania diagnostycznego w wybranych chorobach ogólnoustrojowych.

Słowa kluczowe: diagnostyka, ślina, infekcje wirusowe

Abstract

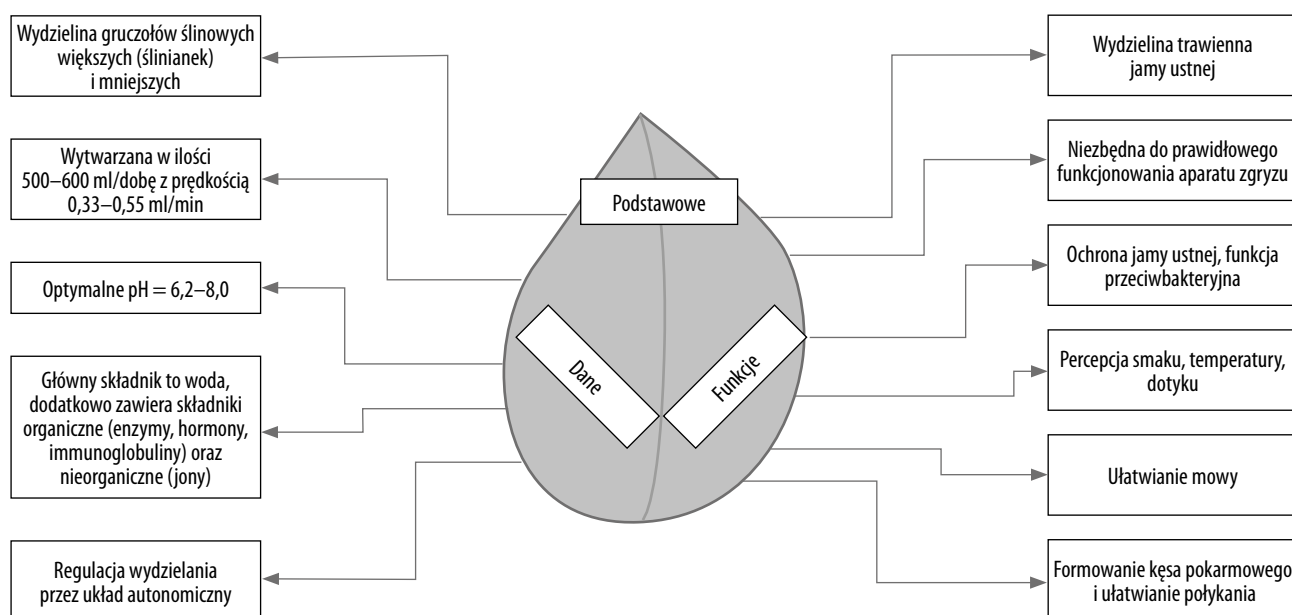
In recent years, because of huge advances in medicine and technological progress, coupled with the application of increasingly accurate diagnostic tests, the use of saliva for medical purposes has become increasingly important. Saliva is a natural digestive secretion of the major and minor salivary glands that ensures, among other things, the proper functioning of the occlusion system. Other functions include the protection of dental surfaces from various external influences, and involvement in the formation of the food bolus and in the acts of swallowing, digestion, and speech. The composition of saliva is varied. In addition to water, which is found in saliva in far greater quantities than in any other substance, it also contains various substances which are also present in the blood. Their determination in saliva often has a great diagnostic potential in the early detection of both oral and systemic diseases. The diagnosis of selected systemic diseases using saliva is becoming the subject of a growing number of scientific studies. In this paper, the authors have focused on providing the reader with basic information about the physiology of saliva and on presenting the possibilities for its diagnostic application in selected systemic diseases.

Keywords: diagnosis, saliva, viral infections

FIZJOLOGIA ŚLINY

Ślina jest wydzieliną gruczołów ślinowych większych (ślinianek przyusznych, podżuchwowych i podjęzykowych) oraz gruczołów ślinowych mniejszych (błona śluzowa warg). Jej objętość i skład są zależne od wieku oraz płci. Wydzielanie śliny u noworodków jest niewielkie i wzrasta z wiekiem, osiągając szczyt około 10. roku życia, natomiast po 30. roku życia obserwuje się wyraźną tendencję spadkową w tym zakresie. W warunkach fizjologii u osoby dorosłej ślina jest wytwarzana w ilości około 500–600 ml na dobę, z czego niemal połowa powstaje w procesie wydzielania spoczynkowego, natomiast druga część wydzielana jest w odpowiedzi na różne bodźce. U mężczyzn dochodzi do wydzielania większych objętości śliny niż u kobiet i charakteryzuje się ona wyższą zawartością składników mineralnych. W nocy ślinianki przyuszne są całkowicie wyłączane z pracy, a pozostałe duże gruczoły produkują podczas snu tylko około 10 ml śliny⁽¹⁾. Pod względem fizycznym ślina jest cieczą hipotoniczną, przezroczystą lub lekko mętną, o gęstości mieszczącej się w przedziale 1,002–1,012 g/ml. Jej odczyn (pH) zależy od szybkości jej wytwarzania i zawiera się w zakresie od 6,2 (w nocy) do 8,0 (gdzie w ślinie znajduje się dużo jonów wodorowęglanowych). Podstawowe informacje na temat fizjologii i funkcji śliny przedstawia ryc. 1⁽²⁾. Głównym składnikiem śliny jest woda, stanowiąca około 94–99% jej zawartości. Pozostałą część stanowią składniki organiczne i nieorganiczne, których stężenia mogą być zależne od wielu czynników zewnętrznych i wewnętrznych. Zasadniczym składnikiem organicznym śliny są białka, z których najważniejsze to glikoproteiny (mucyny). Stanowią one około 1/3 wszystkich białek w ślinie i odpowiadają za jej właściwości fizyczne, takie jak gęstość i lepkość, oraz współuczestniczą we właściwym formowaniu kęsa pokarmowego i akcie połykania. Inne białka znajdujące się w ślinie

to albuminy, laktoferyna, immunoglobuliny oraz enzymy. Do składników organicznych w ślinie zalicza się również niebiałkowe substancje azotowe oraz nieazotowe substancje organiczne. Nieorganiczne składniki w ślinie mają postać jonową (Na^+ i K^+), pochodzą głównie z krwi, stąd ich stężenie w ślinie jest niestale (tab. 1). Wysilek fizyczny powoduje znaczny wzrost stężenia składników nieorganicznych, głównie jonów sodu, w ślinie⁽¹⁾. W wydzielinie gruczołów ślinowych znajdują się też inne elementy komórkowe i pozakomórkowe. Ślina jest naturalną wydzieliną trawienną naszej jamy ustnej dzięki zawartości w niej enzymu trawiącego węglowodany – α -amylazy (tzw. amylaza ślinowa, dawna nazwa: ptyalina). Jej zadanie polega na hydrolytycznym rozkładzie skrobi na maltozę i dekstryny. Ślina warunkuje prawidłowe funkcjonowanie aparatu zgryzu, stanowi także ochronę dla powierzchni zębów i okolicznych błon śluzowych przed czynnikami mechanicznymi, biologicznymi i chemicznymi. Uczestniczy w percepcji smaków, temperatury i dotyku. Prawidłowa ilość wydzielanej śliny ułatwia mowę, a także procesy trawienia i połykania. Ze względu na fakt, że ślina ma stały kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, znajdują się w niej substancje zaangażowane w nieswoistą odpowiedź immunologiczną (lizozym, laktoferyna, peroksydaza) i w odpowiedź swoistą (immunoglobuliny IgA oraz IgM). Regulacja wydzielania śliny zależy od układu autonomicznego. Proces ten jest uwarunkowany obecnością bodźców zarówno zewnętrznych (smakowe, zapachowe, mechaniczne, termiczne, wzrokowe czy psychiczne), jak i wewnętrznych (układ hormonalny, układ nerwowy, choroby jamy ustnej, choroby ogólnoustrojowe). Drogę aferentną stanowią włókna czuciowe nerwu językowego, które kierują się do rdzenia przedłużonego, gdzie znajduje się odpowiedni ośrodek odruchu. Stamtąd wiedzie droga eferentna, tj. włókna wydzielnicze nerwu językowo-gardłowego lub twarzowego, które kończą się na powierzchni komórek wydzielniczych ślinianek. Prędkość procesu wydzielania śliny



Ryc. 1. Podstawowe informacje na temat fizjologii śliny oraz jej funkcje w jamie ustnej (opracowanie własne)

Woda	Składniki organiczne	Składniki nieorganiczne
94–99%	<p>Białka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glikoproteiny (mucyny) • immunoglobuliny • enzymy • substancje grupowe krwi • kalikreina • laktoferyna • naskórkowy czynnik wzrostu (<i>epidermal growth factor</i>, EGF) • histatyna • cystatyna • stateryna • sialina • hormony i witaminy z grup A, B, C i K <p>Niebiałkowe substancje azotowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mocznik • kwas moczowy • aminokwasy • kreatynina <p>Nieazotowe substancje organiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • węglowodany • lipidy • hormony 	<p>Kationy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sodowy • potasowy • wapniowy • magnezowy <p>Aniony:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorkowy • fluorkowy • jodkowy • wodorowęglanowy • wodoro- i diwodorofosforanowy (V)

Tab. 1. Skład śliny (opracowanie własne)

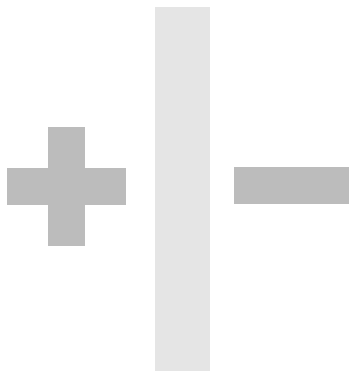
może być zróżnicowana indywidualnie. Uważa się, że podstawowe wydzielanie śliny wynosi średnio 0,33–0,55 ml/min, jednak wskutek silnego pobudzenia gruczołów ślinowych produkcja śliny może wzrosnąć do 1,5–2,3 ml/min⁽¹⁾. Transport substancji znajdujących się w ślinie i produkowanych poza gruczołami ślinowymi odbywa się z osocza na drodze biernej dyfuzji, aktywnego transportu (szlak wewnątrzkomórkowy) lub ultrafiltracji (szlak zewnątrzkomórkowy)^(3,4).

ŚLINA JAKO MATERIAŁ DIAGNOSTYCZNY

Ślina stanowi bardzo cenny materiał biologiczny, dzięki któremu możemy uzyskać informacje o stanie zdrowia i homeostazy całego organizmu. Intensywne badania nad potencjałem diagnostycznym śliny podjęto na początku lat 60. XX wieku, kiedy to naukowcy wykazali, że stężenia wapnia, sodu i fosforanów w ślinie są podwyższone u chorych na mukowiscydozę. Od tego czasu, wraz z coraz szybszym postępem technologii i tym samym technik diagnostycznych, badania nad właściwościami diagnostycznymi śliny w chorobach

ogólnoustrojowych zaczęły się dynamicznie rozwijać⁽⁵⁻⁷⁾. Dotychczasowym znacznym ograniczeniem wykorzystania śliny w diagnostyce była zbyt niska czułość danej metody diagnostycznej. Obecnie, dzięki wejściu w erę nanotechnologii oraz badań omicznych, istnieje możliwość analizy substancji, które występują w ślinie w bardzo małym stężeniu w porównaniu z ich stężeniem we krwi. Aktualnie można dokonać analizy obecności i/lub stężenia w ślinie materiału genetycznego (DNA, RNA), białek, leków i ich metabolitów, hormonów, przeciwciał, alkoholu, wybranych enzymów, elektrolitów i elementów morfotycznych. Dostępna jest także diagnostyka bakteriologiczna i wirusologiczna⁽⁸⁾. Do zalet śliny należą duża dostępność oraz łatwość i nieinwazyjność pobrania materiału biologicznego, w tym także u dzieci, oraz niski koszt analizy. Z drugiej strony istnieją pewne ograniczenia w diagnostyce na podstawie śliny, które dotyczą przede wszystkim właściwej interpretacji klinicznej otrzymanego wyniku. Niejednokrotnie znacznie redukuje to zastosowanie w praktyce diagnostyki opartej na ślinie. Brak przyjętych norm laboratoryjnych dla oznaczenia w ślinie wybranych substancji oraz brak korelacji stężeń danej substancji

- Nieinwazyjność
- Bezpieczeństwo pobrania
- Łatwość w pobraniu
- Możliwość pobrania nawet w warunkach domowych
- Bezbolesność pobrania
- Niski koszt pobrania, transportu i przechowywania
- Łatwy transport materiału
- Duża trwałość związków oznaczanych w ślinie
- Możliwość oznaczenia związków oznaczanych także we krwi
- Brak konieczności stosowania antykoagulantów
- Łatwość wielokrotnego pomiaru
- Łatwiejsze compliance



- Brak przyjętych norm laboratoryjnych dla oznaczania substancji w ślinie
- Stężenia substancji w ślinie nie zawsze są kompatybilne z ich stężeniem we krwi
- Zawartość substancji w ślinie może być zależna od metody pobrania i/lub stopnia stymulacji wydzielania śliny oraz jej pH
- Choroby ogólnoustrojowe i choroby ślinianek, przyjmowane leki oraz radioterapia tej okolicy mogą upośledzać wydzielanie substancji przez ślinianki
- Enzymy proteolityczne zawarte w ślinie mogą wpływać na trwałość obecnych w niej markerów

Ryc. 2. Zalety i wady śliny jako materiału diagnostycznego (opracowanie własne)

w ślinie i we krwi także ograniczają diagnostyczne wykorzystanie śliny. Ponadto współistniejące choroby jamy ustnej lub obecność enzymów proteolitycznych w ślinie mogą w znaczący sposób utrudniać wykonanie samego oznaczenia (np. poprzez zmianę pH śliny). Wszystkie wady i zalety śliny jako materiału biologicznego przedstawiono zbiorczo na ryc. 2⁽⁸⁻¹¹⁾.

CHOROBY OGÓLNOUSTROJOWE

W ślinie osób chorych na mukowiscydozę (*cystis fibrosis*, CF) stężenia jonów chlorkowych, sodowych i potasowych są wyższe niż u osób zdrowych. Ponadto w badaniu przeprowadzonym wśród dzieci z CF wykazano pozytywną korelację stężeń jonów chlorkowych i sodowych w ślinie i w pocie⁽¹²⁾. Stężenie enzymu proteolitycznego katepsyny-D w ślinie również okazało się wyższe u chorych na CF. Może to pośrednio świadczyć o toczącym się procesie zapalnym i rozpadzie komórek⁽¹³⁾. Celem badania przeprowadzonego w 2020 roku była analiza cytokin znajdujących się w ślinie u chorych na CF z wybranymi schorzeniami układu oddechowego (choroby zatok obocznych nosa, przerost małżowiny nosowej dolnej, polipy nosa oraz choroby płuc w różnych stadiach). U osób zdrowych oraz chorych na CF dokonano pomiaru stężeń w ślinie m.in. interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor alpha*, TNF- α). Wyniki wykazały istotnie statystycznie wyższe stężenia analizowanych cytokin u chorych na CF. Dodatkowo u chorych na CF z przerostem małżowiny nosowej dolnej wykazano wyższe stężenia IL-6 oraz IL-8 w porównaniu z chorymi na CF bez tego schorzenia. Stężenie TNF- α było zaś niższe u chorych na CF z polipami nosa, jak również w końcowym stadium choroby płuc⁽¹⁴⁾.

W diagnostyce nieklasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy bez utraty soli pomocna może być ocena stężenia 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP) w ślinie. Wykazano, że poranne stężenie 17-OHP w ślinie (mierzone metodą testu immunoenzymatycznego; *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) dobrze koreluje ze stężeniem tego związku we krwi i można rozważyć wykorzystanie tego pomiaru w badaniach przesiewowych w kierunku nieklasycznej postaci wrodzonego przerostu nadnerczy^(15,16).

CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Klasyczny przykład zastosowania śliny w diagnostyce chorób z autoagresji stanowi zespół Sjögrena (tzw. zespół suchości; *Sjögren's syndrome*, SS), w którym charakterystyczne jest zmniejszenie objętości i wydzielania dobowego śliny i łez. Obecnie standardem diagnostyki jest serologiczne stwierdzenie przeciwciał charakterystycznych dla tego zespołu, tj. anty-Ro/SSA i anty-La/SSB, rutynowo wykrywanych w surowicy, lecz wykrywalnych także w ślinie⁽¹⁷⁾. Hu i wsp. wykazały, że ślina jest rezerwuarem różnego rodzaju autoprzeciwciał. Niektóre spośród nich tworzą pewien zestaw biomarkerów, dzięki którym można odróżnić chorych na SS od chorych na toczną rumieniowatą układową i od osób zdrowych⁽¹⁸⁾. Grupa 34 pacjentów z SS i 34 z tocznią rumieniowatą układową

porównywano pod względem stężenia w ślinie wybranych biomarkerów białkowych i biomarkerów mRNA. Do wykrycia białek zastosowano test ELISA, natomiast metoda reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR) posłużyła do identyfikacji biomarkerów mRNA. Wyniki wykazały, że stężenie tych biomarkerów było istotnie podwyższone tylko u chorych z SS. Ich wykrycie w ślinie może więc być przydatne w diagnostyce tej choroby we wczesnych, skąpoobjawowych stadiach⁽¹⁹⁾. Istnieje też wiele innych białek obecnych w ślinie, których stężenie u chorych na SS różni się w stosunku do osób zdrowych. Należą do nich m.in.: prekursor α -amylazy, anhidraza węglanowa VI, β -2-mikroglobulina, katepsyny D, α -enolaza, cystatyny, defensyny oraz łańcuchy lekkie immunoglobulin⁽²⁰⁾. Wykazano również odmienny profil cytokinowy w ślinie u tych chorych, co może pośrednio świadczyć o poziomie aktywności choroby⁽²¹⁾.

Duży wpływ na skład jakościowy i ilość wydzielanej śliny wywiera reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Całkowita objętość wydzielania jest zmniejszona. Majid i wsp. w swoim badaniu z 2016 roku oceniali obecność w ślinie białka całkowitego oraz żelaza u chorych na RZS. Otrzymane wyniki analizowano w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby zgodnie ze wskaźnikiem DAS28 (Disease Activity Score 28), wskazały one jednak brak istotnych statystycznie różnic w stężeniu żelaza w ślinie u zdrowych ochotników i chorych na RZS. Wykazano natomiast znaczne zmniejszenie objętości śliny i stężenia białka całkowitego w grupie badawczej (chorzy na RZS) w porównaniu z grupą kontrolną (zdrowi ochotnicy). Stopień nasilenia choroby nie wpływał znacząco na zmiany stężeń ocenianych parametrów w ślinie⁽²²⁾. W badaniu Kaczyńskiego i wsp. u chorych na RZS ze współistniejącym zapaleniem przyzębia wykazano, że stężenia w ślinie IL-6, IL-8, IL-17A i TNF- α są wyższe u chorych z RZS niż u osób zdrowych. Leki modyfikujące przebieg choroby stosowane u chorych na RZS wydają się zmniejszać stan zapalny w jamie ustnej⁽²³⁾. W innym badaniu opublikowanym w 2018 roku⁽²⁴⁾ dokonano analizy stężeń we krwi i ślinie wybranych substancji: metaloproteinazy 8 (MMP-8), inhibitora metaloproteinazy 1 (*tissue inhibitor of metalloproteinases-1*, TIMP-1) oraz IL-6 wraz z oceną stanu jamy ustnej u chorych na RZS. Grupa badana została podzielona na dwie podgrupy: pierwsza obejmowała dotychczas nieleczonych chorych z wczesną postacią RZS (*early rheumatoid arthritis*, ERA), natomiast do grupy drugiej należeli chorzy z przewlekłą postacią RZS (*chronic rheumatoid arthritis*, CRA), u których uzyskano słaby efekt terapeutyczny po włączeniu leków modyfikujących przebieg choroby. Pełna charakterystyka badanych grup znajduje się w tab. 2. Stopień zaawansowania zapalenia przyzębia oceniano przy zastosowaniu wskaźników PD (*pocket depth*) – głębokość kieszonki oraz BOP (*bleeding on probing*) – krwawienia przy zgłębnikowaniu. W grupie chorych na RZS analiza stężeń substancji oraz ocena stanu jamy ustnej odbywały się dwukrotnie. Pierwsze badanie miało miejsce przed włączeniem leczenia farmakologicznego w grupie ERA (leki pierwszego wyboru modyfikujące przebieg choroby w monoterapii lub różnych skojarzeniach) oraz przed zastosowaniem kolejnej linii leczenia farmakologicznego w grupie CRA (leki

Kryterium/nazwa grupy	ERA	CRA	Grupa kontrolna
Płeć	Kobiety – 85%	Kobiety – 82%	Kobiety – 88%
Wiek	51 ± 15 lat	52 ± 11 lat	56 ± 13 lat
Czas trwania RZS	10,4 ± 17,1 miesiąca	14,5 ± 9,7 roku	Osoby zdrowe

ERA – *early rheumatoid arthritis*, wczesna postać reumatoidalnego zapalenia stawów; **CRA** – *chronic rheumatoid arthritis*, przewlekła postać reumatoidalnego zapalenia stawów; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów.

Tab. 2. Charakterystyka grupy badanej i kontrolnej biorącej udział w badaniu⁽²⁴⁾ (opracowanie własne)

biologiczne w połączeniu z metotreksatem lub stosowane samodzielnie). Ponowne badanie chorych odbyło się po okresie *follow-up* [około 1,5 roku (15,9 ± 6,1 miesiąca) od wdrożenia leczenia]. Podczas pierwszego pomiaru stężenie MMP-8 w ślinie było istotnie statystycznie wyższe w grupie ERA niż w grupie CRA i w grupie kontrolnej (ERA vs CRA $p = 0,016$; ERA vs grupa kontrolna $p = 0,008$), natomiast podczas drugiego pomiaru takiej zależności nie wykazano. Podobne wyniki uzyskano podczas oznaczenia IL-6 w ślinie. Otrzymane stężenia TIMP-1 podczas pierwszego oraz drugiego pomiaru nie różniły się w istotny statystycznie sposób. Wykazano jednak, że stężenie MMP-8 w ślinie koreluje dodatnio ze stopniem zapalenia przyzębia we wszystkich badanych grupach⁽²⁴⁾.

DIAGNOSTYKA CHORÓB INFEKCYJNYCH

Wykorzystanie śliny w diagnostyce infekcji opiera się głównie na identyfikacji materiału genetycznego wirusa (DNA, RNA), specyficznych antygenów i/lub przeciwciał obecnych w ślinie. Nielezione lub zbyt późno zdiagnozowane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV) prowadzi do infekcji oportunistycznych oraz nowotworów złośliwych, które są wynikiem stale postępujących zaburzeń w funkcjonowaniu układu immunologicznego (stałe obniżanie liczby limfocytów T CD4). Ślina nie stanowi źródła zakażenia wirusem HIV. Obecność w ślinie wielu substancji działających przeciwinfekcyjnie (defensyny, mucyny, lizozym, laktoferyna) hamuje zakaźność wirusa HIV; ponadto hipotoniczność śliny, poprzez powodowanie lizy leukocytów, hamuje około 10 000-krotnie namnażanie wirusa. Jednak w diagnostyce zakażenia HIV ślina ma duże znaczenie. Jej wykorzystanie jako materiału biologicznego wiąże się głównie z serologiczną diagnostyką infekcji. W celu przesiewowego wykrywania specyficznych przeciwciał przeciw wirusom HIV-1 i HIV-2 stosuje się tzw. testy płytkowe. Określenie wyniku jest dość proste – polega na jakościowej ocenie wizualnej obecności testowego prążka na płytce. Jednak diagnostyka ta jest możliwa dopiero po okresie serokonwersji wirusa (minimum 4 tygodnie po potencjalnym zakażeniu). Dodatni wynik testu przesiewowego musi zostać potwierdzony testem weryfikacyjnym typu Western Blot lub PCR. W praktyce do wykonania tych testów wykorzystuje się najczęściej krew żylną, jednak test typu Western Blot dopuszcza także zastosowanie śliny jako badanego materiału biologicznego. Pomimo dostępności na rynku medycznym wielu testów w kierunku wykrycia obecności wirusa HIV w ślinie tylko jeden z nich, tj. OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2 Antibody Test (firma OraSure Technologies), został

zatwierdzony w 2004 roku przez Agencję Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych (Food and Drug Administration, FDA). Według producenta oprócz oznaczenia obecności przeciwciał w ślinie test może być zastosowany do analizy krwi włośniczkowej, krwi żyłnej i surowicy. Analiza wyniku na płytce powinna się odbyć w czasie 20–40 minut od dostarczenia materiału biologicznego na płytkę⁽²⁵⁾. Test ten cechuje się zdolnością do wykrycia przeciwciał w klasie IgG przeciw antygenom wirusa HIV-1 i 2⁽²⁶⁾. Badanie pochodzące z 2018 roku wykazało, że za jego pomocą można także wykryć przeciwciała w klasie IgM, które pojawiają się jako pierwsze, już mniej więcej po 20–25 dniach od potencjalnego zakażenia, w czasie ostrej choroby retrowirusowej⁽²⁷⁾.

Ze względu na znikomą ilość materiału genetycznego wirusa HIV w ślinie wykrycie jego RNA w ślinie ma obecnie ograniczone znaczenie, jednak trwają badania nad udoskonaleniem tych metod.

Diagnostyka wirusowego zapalenia wątroby typu C spowodowanego wirusem HCV (*hepatitis C virus*) przy wykorzystaniu śliny opiera się na podobnych zasadach jak diagnostyka infekcji wywołanej wirusem HIV. Polega ona na wykryciu specyficznych przeciwciał anti-HCV w ślinie przy użyciu testu płytkowego. Naukowcy z Włoch zastosowali nowy test OraQuick HCV Rapid Antibody Test (tej samej firmy, która wyprodukowała test do szybkiej diagnostyki wirusa HIV), służący do wczesnego wykrycia przeciwciał anti-HCV w ślinie. Czułość i specyficzność tej metody wynoszą odpowiednio 97,8% oraz 100%⁽²⁸⁾. Dotychczas test ten nie został zatwierdzony przez FDA do zastosowania w ślinie. Ponadto w badaniu autorstwa Drobnik i wsp. dokonano porównania wyników otrzymanych przy użyciu wyżej wymienionego testu (z wykorzystaniem śliny jako materiału diagnostycznego) z wynikami testu firmy Abbott HCV EIA 2.0 wykorzystującego metodę ELISA (z krwi włośniczkowej), dostępnego na rynku i zatwierdzonego przez FDA. Pozytywne wyniki zostały potwierdzone testem Western Blot. Wykazano niemal 98-procentową zgodność wyników otrzymanych przy zastosowaniu testu OraQuick HCV Rapid Antibody oraz testu enzymatycznego⁽²⁹⁾.

Przy użyciu metod nieinwazyjnych można też przeprowadzać diagnostykę choroby zakaźnej wywołanej przez wirus dengi. W ślinie można oznaczyć RNA wirusa oraz antygen NS1 (*non-structural protein 1*) z czułością odpowiednio 60% i 56%. Analiza obecności materiału genetycznego RNA wirusa w ślinie została przeprowadzona po 7–13 dniach od wystąpienia pierwszych objawów i cechowała się większą czułością niż analiza materiału genetycznego wirusa we krwi (50% vs 31%)⁽³⁰⁾.

PODSUMOWANIE

W ostatnim dwudziestolecu badania nad diagnostycznym potencjałem śliny znacznie się rozwinęły. Ślina stanowi cenny materiał biologiczny, w którym znajduje się ogromna ilość różnego rodzaju substancji – ich ewentualne zmiany stężeń następują w ślinie szybciej niż we krwi. Daje to nadzieję, że często czasochłonna diagnostyka chorób przewlekłych będzie możliwa w ich wczesnym stadium, co przyspieszy cały ten proces. Uwagę badaczy skupia również nieopisane w niniejszej pracy – ze względu na jej ograniczone ramy – znaczenie diagnostyczne śliny we wczesnym wykrywaniu chorób nowotworowych⁽³¹⁾. Nie bez znaczenia są też ograniczenia związane z wykorzystaniem śliny w diagnostyce. Brak przyjętych norm dla oznaczanych substancji wciąż stanowi barierę w ich ilościowym oznaczeniu. Z tego względu w chwili obecnej wydaje się, że wstępna diagnostyka pewnych stanów chorobowych przy wykorzystaniu śliny jest możliwa, jednak wciąż zasadniczą część diagnostyki opiera się na analizie krwi, w której znane są wartości referencyjne badanych substancji. Ponadto wiele oznaczeń substancji zawartych w ślinie jest silnie zależnych od stanu zdrowia samej jamy ustnej, co utrudnia diagnostykę chorób ogólnoustrojowych, np. RZS. Jednak w dobie coraz nowszych i dokładniejszych metod diagnostycznych należy stwierdzić, że badania wykorzystujące ślinę jako materiał diagnostyczny są potrzebne, przede wszystkim jako narzędzie pomocnicze w stosunku do zasadniczej diagnostyki oraz jako wczesne, szybkie i nieinwazyjne testy mogące wyznaczyć właściwy tor postępowania diagnostycznego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Szydłarska D, Grzesiuk W, Kupstas A et al.: Ślina jako materiał diagnostyczny. *Forum Med Rodz* 2008; 2: 454–464.
- Konturek SJ: Czynności wydzielnicze gruczołów trawiennych. In: Konturek SJ (ed.): *Fizjologia człowieka*. 2nd ed., Elsevier, Wrocław 2013: 498–505.
- Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P et al.: Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem* 2011; 57: 675–687.
- Haeckel R, Hänecke P: The application of saliva, sweat and tear fluid for diagnostic purposes. *Ann Biol Clin (Paris)* 1993; 51: 903–910.
- Slomiany BL, Aono M, Murty VL et al.: Lipid composition of submandibular saliva from normal and cystic fibrosis individuals. *J Dent Res* 1982; 61: 1163–1166.
- Herr AE, Hatch AV, Throckmorton DJ et al.: Microfluidic immunoassays as rapid saliva-based clinical diagnostics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 5268–5273.
- Ramachandran P, Boontheung P, Xie Y et al.: Identification of N-linked glycoproteins in human saliva by glycoprotein capture and mass spectrometry. *J Proteome Res* 2006; 5: 1493–1503.
- Ganowicz E: Wykorzystanie śliny w diagnostyce chorób ogólnoustrojowych. *Dent Med Probl* 2011; 48, 4: 554–561.
- Krishnamurthy S, Vasudeva SB, Vijayarathay S: Salivary gland disorders: a comprehensive review. *World J Stomatol* 2015; 4: 56–71.
- Liljestrand JM, Gursoy UK, Hyvärinen K et al.: Combining salivary pathogen and serum antibody levels improves their diagnostic ability in detection of periodontitis. *J Periodontol* 2014; 85: 123–131.
- Lee YH, Wong DT: Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. *Am J Dent* 2009; 22: 241–248.
- Gonçalves AC, Marson FAL, Mendonça RMH et al.: Chloride and sodium ion concentrations in saliva and sweat as a method to diagnose cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)* 2019; 95: 443–450.
- Minarowska A, Minarowski L, Karwowska A et al.: The activity of cathepsin D in saliva of cystic fibrosis patients. *Folia Histochem Cytobiol* 2007; 45: 165–168.
- Castaldo A, Iacotucci P, Carnovale V et al.: Salivary cytokines and airways disease severity in patients with cystic fibrosis. *Diagnosics (Basel)* 2020; 10: 222.
- Zerah M, Ueshiba H, Wood E et al.: Prevalence of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency based on a morning salivary 17-hydroxyprogesterone screening test: a small sample study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1662–1667.
- Zerah M, Pang SY, New MI: Morning salivary 17-hydroxyprogesterone is a useful screening test for nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 227–232.
- Ching KH, Burbelo PD, Gonzalez-Begne M et al.: Salivary anti-Ro60 and anti-Ro52 antibody profiles to diagnose Sjögren's Syndrome. *J Dent Res* 2011; 90: 445–449.
- Hu S, Vissink A, Arellano M et al.: Identification of autoantibody biomarkers for primary Sjögren's syndrome using protein microarrays. *Proteomics* 2011; 11: 1499–1507.
- Hu S, Gao K, Pollard R et al.: Preclinical validation of salivary biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1633–1638.
- Katsiogiannis S, Wong DTW: The proteomics of saliva in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42: 449–456.
- Hung YH, Lee YH, Chen PP et al.: Role of salivary immune parameters in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Lab Med* 2019; 39: 76–80.
- Majid AY, Abd ST, Abdulla WL: Estimation of some salivary elements in rheumatoid arthritis patients. *Int J Adv Res Biol Sci* 2016; 3: 13–17.
- Kaczyński T, Wroński J, Głusko P et al.: Salivary interleukin 6, interleukin 8, interleukin 17A, and tumour necrosis factor α levels in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol* 2019; 44: 269–276.
- Äyräväinen L, Heikkinen AM, Kuuliala A et al.: Inflammatory biomarkers in saliva and serum of patients with rheumatoid arthritis with respect to periodontal status. *Ann Med* 2018; 50: 333–344.
- OraQuick ADVANCE® Rapid HIV-1/2 Antibody Test. Package Insert. Available from: <https://www.fda.gov/media/73607/download>.
- Reynolds SJ, Muwonga J: OraQuick® ADVANCE Rapid HIV-1/2 antibody test. *Expert Rev Mol Diagn* 2004; 4: 587–591.
- Guillon G, Yearwood G, Snipes C et al.: Human anti-HIV IgM detection by the OraQuick ADVANCE® Rapid HIV 1/2 Antibody Test. *PeerJ* 2018; 6: e4430.
- Parisi MR, Soldini L, Vidoni G et al.: Point-of-care testing for HCV infection: recent advances and implications for alternative screening. *New Microbiol* 2014; 37: 449–457.
- Drobnik A, Judd C, Banach D et al.: Public health implications of rapid hepatitis C screening with an oral swab for community-based organizations serving high-risk populations. *Am J Public Health* 2011; 101: 2151–2155.
- Korhonen EM, Huhtamo E, Virtala AMK et al.: Approach to non-invasive sampling in dengue diagnostics: exploring virus and NS1 antigen detection in saliva and urine of travelers with dengue. *J Clin Virol* 2014; 61: 353–358.
- Potempa-Jeziorowska MK: Salivary biomarkers for monitoring the course of cancer development – real perspectives. *Health Prob Civil* 2020; 14: 298–304.