

Dorota Szydłarska,  
Wiesław Grzesiuk,  
Agnieszka Kupstas,  
Ewa Bar-Andziak

Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Endokrynologii Warszawskiego  
Uniwersytetu Medycznego

## Ślina jako materiał diagnostyczny

### STRESZCZENIE

Od około 10 lat ślina stanowi ważny element w diagnostyce laboratoryjnej. Naukowcy wciąż poszukują coraz nowszych sposobów jej wykorzystania w diagnostyce medycznej i monitorowaniu efektów leczenia. Autorzy artykułu przedstawiają jedynie wybrane możliwości zastosowania śliny w różnych dziedzinach medycyny, takich jak choroby infekcyjne, endokrynologia, kardiologia, zatrucia, choroby autoimmunologiczne. Korzyści, jakie można odnieść, wykorzystując ślinę w diagnostyce medycznej są wielorakie. Stosowanie śliny jako materiału diagnostycznego jest nieinwazyjne oraz bezbolesne, a jednocześnie wygodne w użyciu zarówno u małych dzieci, jak i osób w podeszłym wieku oraz aktywnych zawodowo. Ślina może być pobierana w warunkach domowych, bez angażowania personelu pielęgniarskiego. Transport takiego materiału nie wymaga specjalnej procedury, a związki oznaczane w ślinie zwykle charakteryzują się dużą trwałością.

Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 6, 454–464

słowa kluczowe: ślina, diagnostyka, leki, hormony, infekcje, choroby autoimmunologiczne



**Ślina może być pobierana w warunkach domowych. Transport takiego materiału nie wymaga specjalnej procedury**

#### Adres do korespondencji:

lek. Dorota Szydłarska  
Klinika Chorób Wewnętrznych  
i Endokrynologii  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (0 22) 599-17-23  
faks: (0 22) 599-19-75  
e-mail: dszydłarska@op.pl

Copyright © 2008 Via Medica  
ISSN 1897-3590

### WPROWADZENIE

Wykorzystanie śliny w diagnostyce cieszy się coraz większą popularnością z uwagi na korzyści, jakie mogą być odniesione, nie tylko pod względem ekonomicznym. **Pobieranie śliny jako materiału diagnostycznego wiąże się z niskim kosztem, jest nieinwazyjne oraz bezbolesne, a jednocześnie wygodne w przypadku zarówno małych dzieci, jak i osób w podeszłym wieku oraz aktywnych zawodowo.** Ślina może być pobierana w warunkach domowych, bez angażowania personelu pielęgniarskiego. Transport takiego materiału nie wymaga specjalnej procedury, a związki oznaczane w ślinie zwykle charakteryzują się dużą trwałością [1–4]. Składnikiem śliny jest

nie tylko wydzielina gruczołów ślinowych, ale również inne elementy płynne i komórkowe. Woda stanowi około 94–99,5% śliny. Pozostała część to element stały, będący wartością zmienną — około 6% w warunkach podstawowych i 0,5% po stymulacji. Głównym składnikiem organicznym śliny są substancje białkowe — enzymy, białka surowicy krwi, mucyny, immunoglobuliny, substancje grupowe krwi, kalikreina, laktoferyna, naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), histatyna, cystatyna, stateryna, sialina, hormony i witaminy z grupy A, B, C i K. Gęstość śliny mieści się w przedziale 1,002–1,012 g/ml, a jej odczyn w dużej mierze zależy od szybkości wytwarzania.

W nocy, kiedy proces wydzielania śliny jest wolniejszy niż w ciągu dnia, jej pH osiąga wartość około 6,2–6,5. Odczyn śliny może wzrosnąć nawet do około 8,0 na skutek zwiększenia zawartości jonów wodorowęglanowych. Stymulacja wydzielania śliny może odbywać się poprzez bodźce smakowe, mechaniczne, termiczne, zapachowe, wzrokowe czy psychiczne. Regulacja wydzielania śliny zachodzi na drodze nerwowej za pośrednictwem układu cholinergicznego oraz włókien  $\alpha$  i  $\beta$  układu współczulnego. Podstawowe wydzielanie śliny wynosi średnio 0,33–0,55 ml/min i znacznie się różni u poszczególnych osób, nawet w warunkach standardowych. Po silnym pobudzeniu wydzielniczym, na przykład pod wpływem bodźca pokarmowego, wydzielanie śliny może wzrosnąć do 1,5–2,3 ml/min, a po działaniu środków farmakologicznych, takich jak pilokarpina lub metacholina, osiąga wartość 5,0 ml/min. Dobowa objętość wydzielanej śliny zależy od ilości snu, częstości i rodzaju posiłków, działania bodźców emocjonalnych i przeciętnie wynosi 1–2 litry w ciągu doby. Szczególną właściwością wydzielania śliny jest jej niewspółmiernie duża objętość w stosunku do masy tkanki gruczołowej ślinianek i niska osmolalność. Ślina na czczo jest hipotoniczna, a przy maksymalnym wydzielaniu staje się izotoniczna z osoczem krwi. Objętość i skład śliny zmieniają się zależnie od wieku i płci. Stosunkowo niewielkie wydzielanie śliny u noworodków wzrasta z wiekiem, zwłaszcza między 3. a 5. rokiem życia i osiąga pierwszy szczyt przed końcem 10. roku życia. Po 30. roku życia obserwuje się wyraźną tendencję spadkową wydzielania śliny. Ślina mężczyzn jest wydzielana w większych objętościach niż u kobiet, a także charakteryzuje się większą zawartością sodu, wapnia i fosforu. Wysięk fizyczny powoduje znaczny wzrost stężenia jonów w ślinie, szczególnie sodu [5–7]. **Związki występujące w ślinie można podzielić na dwie grupy. Podstawowym kryterium podziału jest miej-**

**sce wytwarzania danego związku — w obrębie gruczołów ślinowych lub poza nimi.** Zaliczane do pierwszej grupy związki syntetyzowane w gruczołach ślinowych odgrywają jedynie drugorzędną rolę w wykorzystaniu śliny jako materiału diagnostycznego. Wyjątkiem w tej grupie jest sekrecyjna immunoglobulina A, która choć nie ma pamięci immunologicznej, wspomaga proces aglutynacji i zapobiega adhezji, kolonizacji bakterii na tkankach miękkich i zębach oraz działa synergistycznie z elementami obrony nieswoistej. Zewnątrzgruczołowe związki są natomiast wytwarzane poza gruczołem ślinowym i transportowane z osocza do śliny. Transport taki może odbywać się wewnątrzkomórkową lub zewnątrzkomórkową [8–11]. Drogą wewnątrzkomórkową odbywa się transport bierny bądź też transport swoisty. Transport bierny to dyfuzja lub filtracja. Transport swoisty to taki, w którym wyróżnia się transport z udziałem nośnika, aktywny — wymagający nakładu energii, ułatwioną dyfuzję lub pinocytozę. Transport składników osocza do śliny drogą zewnątrzkomórkową może zachodzić poprzez ultrafiltrację bądź też przez pęknięcia naturalnych przegród. Do związków przenikających do śliny tylko przez uszkodzone błony należą tyroksyna i trijodotyronina. Hormony tarczycy są przykładem związków, których stężenie w ślinie nie odzwierciedla ich ilości w organizmie. Związki, które można oznaczać w ślinie zamiast w surowicy, przechodzą do śliny na zasadzie dyfuzji. Dyfuzja jest procesem zależnym od trzech czynników: ciężaru cząsteczkowego, rozpuszczalności związku w wodzie i/lub w lipidach, stopnia jonizacji związku [12–15]. **Ślina pełni nie tylko funkcję ochronną w stosunku do jamy ustnej poprzez utrzymywanie wilgotnego środowiska o właściwościach buforu, ale także przeciwbakteryjną i remineralizującą, bierze udział w odczuwaniu smaku, regulacji gospodarki wodnej oraz w procesie krzepnięcia krwi. Do jej zadań należą również naprawa tkanek,**



**Związki, które można oznaczać w ślinie zamiast w surowicy, przechodzą do śliny na zasadzie dyfuzji**



Podobnie jak w surowicy, badanie przeciwciał przeciwko HAV w ślinie odznacza się wysoką czułością i specyficznością (98,7% vs. 99,6%). Również doskonałą wykrywalnością charakteryzuje się infekcja HBV i HCV

lubrykacja, a także tworzenie płytki nazębnej [16–20].

### INFEKCJE BAKTERYJNE

*Helicobacter pylori* jest spiralną bakterią gram-ujemną zaopatrzoną w kilka wici, które umożliwiają jej poruszanie się i przenikanie poprzez śluz pokrywający ściany żołądka na powierzchnię komórek nabłonkowych żołądka. Szacuje się, że zakażenie *Helicobacter pylori* jest bardzo częste wśród ludzi, a w Polsce dotyczy około 70–80% ludności. Do zakażenia dochodzi najczęściej w dzieciństwie, drogą fekalno-oralną. Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy zaliczana jest do najczęściej występujących chorób przewodu pokarmowego. Od 2001 roku uznaje się, że najważniejszym dla rozwoju choroby wrzodowej czynnikiem agresywnym jest infekcja *Helicobacter pylori*. W ślinie można wykryć obecność DNA bakteryjnego metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) z czułością równą 84% [20]. Kolejne doniesienia naukowe dowodziły możliwości wykrywania w ślinie przeciwciał przeciwko *Helicobacter pylori* z czułością 85% i specyficznością 55% [21].

### INFEKCJE WIRUSOWE

**Wirusowe zapalenie wątroby typu A** [22], wywołane przez wirusa zapalenia wątroby typu A (HAV, *hepatitis A virus*), jest ostrą chorobą zakaźną przenoszoną drogą pokarmową. Powoduje pierwotne uszkodzenie wątroby. Źródłem zakażenia może być woda i produkty spożywcze.

Czynnikiem wywołującym **wirusowe zapalenie wątroby typu B** (HBV, *hepatitis B virus*) jest wirus DNA należący do rodziny *Hepadnaviridae*. Znajduje się on we krwi i produktach krwiopochodnych, łzach, ślinie, spermie, moczu, kale, mleku kobiecym, płynie maziowym oraz płynie mózgowo-rdzeniowym zarówno osób z ostrym zakażeniem, jak i nosicieli. Krew i produkty krwiopochodne są najważniejszymi źródłami parenteralne-

go szerzenia się zakażenia. Drogą kontaktów płciowych zakażenie jest przenoszone przez spermę i ślinę.

**Wirus zapalenia wątroby typu C** (HCV, *hepatitis C virus*) jest przedstawicielem rodziny *Flaviviridae*. Zawiera on pojedynczą nić RNA. Ma podobne cechy epidemiologiczne do HBV, z wyjątkiem dużo rzadszego przenoszenia się zakażeń drogą wertykalną i kontaktów płciowych. Ślina może być także użyta w celu diagnostyki zakażeń wirusowych wątroby. Ostre zakażenia HAV i HBV mogą być rozpoznane na podstawie obecności przeciwciał w klasie IgM. W ślinie można wykryć już niskie miana przeciwciał, jakie powstają na skutek profilaktyki (poszczepiennie). Podobnie jak w surowicy, badanie przeciwciał przeciwko HAV w ślinie odznacza się wysoką czułością i specyficznością (98,7% vs. 99,6%) [23]. Również doskonałą wykrywalnością charakteryzuje się infekcja HBV i HCV [24, 25]. Ślina bywa także używana jako materiał diagnostyczny w badaniach epidemiologicznych. Oznaczniki wówczas antygen powierzchniowy charakteryzuje się dużym stopniem wykrywalności — czułość i specyficzność odpowiednio 92% i 86,8% [26].

**Ludzki wirus upośledzenia odporności** (HIV, *human immunodeficiency virus*), należący do rodziny retrowirusów, wywołuje zespół nabytego upośledzenia odporności. Do zakażenia dochodzi drogą kontaktów płciowych oraz krwionośną. Użycie śliny jako materiału diagnostycznego w przypadku zakażenia HIV jest doskonałym przykładem jej zastosowania w diagnostyce chorób zakaźnych. Stwierdzono jednakową czułość i specyficzność w diagnostyce przeciwciał przeciwko białkowym epitopom w materiale diagnostycznym, jakim jest ślina, mocz czy surowica [27–30]. Przeciwciała obecne w ślinie, wykrywane metodą ELISA i Western blot, doskonale korelują z przeciwciałami wykrywanymi w surowicy [31, 32]. Czuość i specyficzność badania w ślinie wynosi

95–100% [33–35]. Stężenie IgA w ślinie może stać się prognostycznym czynnikiem rozwoju zakażenia, ponieważ jest wykrywane u osób, u których infekcja jest objawowa [36].

Odrę wywołuje RNA-wirus, sklasyfikowany jako *Morbillivirus* z rodziny *Paramyxoviridae*, a większość zachorowań dotyczy dzieci do 15. roku życia. Nagminne zapalenie przyusznicy (świnka), które wywołuje *Paramyxovirus*, jest ostrą chorobą zakaźną, charakteryzującą się bolesnym powiększeniem węzłów chłonnych. **Wirus różyczki** zaliczany jest do rodziny *Togaviridae*. Jego rezerwuarem jest chory człowiek, zaś materiałem zakaźnym wydzielina z jamy nosowo-gardłowej. Różyczka jest zakaźną chorobą wysypkową wieku dziecięcego o dość łagodnym przebiegu. W przypadku diagnostyki zakażenia **wirusem odry, nagminnego zapalenia przyusznicy i różyczki** czułość i specyficzność w wykrywaniu przeciwciał w ślinie wynosi odpowiednio 97% i 100%, 94% i 94% oraz 98% i 98%, co jest porównywalne z wartościami osiąganymi podczas pomiaru ilości przeciwciał w surowicy [37–40].

Zastosowanie metody PCR przy użyciu śliny jako materiału diagnostycznego umożliwia wykrycie infekcji **cytomegalowirusowej, HHV-6, HHV-7, HHV-8**. Dowiedziono wyższości oceny ślinowego IgA w przypadku infekcji **rotawirusowej** u noworodków nad oceną stężenia przeciwciał w surowicy [41].

Okazało się również, że ocena przeciwciał w ślinie może być przydatna w diagnostyce chorób zakaźnych, takich jak **choroba Dengua czy infekcja parwowirusem B19**. W tych przypadkach zarówno IgM, jak i IgG osiągają wysoką czułość oraz specyficzność bliską 100% [42, 43].

Istnieje także możliwość pomiaru stężenia  **$\beta_2$ -mikroglobuliny i rozpuszczalnej formy receptora czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ )** w ślinie, co może być przydatne do oceny aktywności przewlekłej choroby zapalnej [44, 45].

## KARDIOLOGIA

Istnieją przesłanki wskazujące, że ślina może być także wykorzystana w diagnostyce zespołu metabolicznego i ocenie stopnia ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych u osób z insulinoopornością [46].

## CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

**Zespół Sjögrena** to przewlekła choroba autoimmunologiczna, w której w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego powstają nacieki limfocytarne, upośledzając ich czynności [47]. Zmiany zapalne powstają w wielu innych układach i narządach. Zespół Sjögrena wywołują patogenetyczne czynniki środowiskowe i genetyczne. Naukowcy dowiedli, że można dokonać pomiaru stężenia cytokin zapalnych w ślinie u osób z zespołem Sjögrena [48–50]. Uważa się, że stężenia IL-2 i IL-6 są znacznie podwyższone u osób z tą chorobą. Pomiar stężenia cytokin może być użyteczny nie tylko w celach diagnostycznych, ale również podczas monitorowania chorych [49, 51].

**Celiakia**, nazywana enteropatią glutenną, jest trwałą nietolerancją glutenu, czyli białka zawartego w pszenicy, życie, jęczmieniu i owsie [52]. Patogeneza tej choroby trzewnej jest niejednoznaczna. Wiadomo, że główną rolę odgrywają procesy autoimmunologiczne, wywoływane antygenem, jakim jest gluten, u osób predysponowanych genetycznie. Nieprawidłowa reakcja immunologiczna jest spowodowana nadmierną odpowiedzią immunologiczną na grupę białek zbożowych wchodzących w skład glutenu (gliadynę, dekalinę i hordeinę). Obraz kliniczny celiakii jest różnorodny i można wyróżnić kilka jego postaci. Pomiar przeciwciał przeciw gliadynie (**AGA, antigliadin antibody**) w klasie IgA w ślinie uznawany jest za czułą i odpowiednio specyficzną metodę monitorowania chorych, także leczonych dietą bezglutenową [53]. Istnieją również doniesienia na temat podwyższonych warto-



**Naukowcy dowiedli, że można dokonać pomiaru stężenia cytokin zapalnych w ślinie u osób z zespołem Sjögrena**

**CA 15-3 i c-erbB są również obecne w ślinie u kobiet z procesem nowotworowym gruczołu piersiowego**

ści IgA-AGA w surowicy przy niezmiennych wartościach w ślinie [54]. Nie wyjaśniono różnicy w wynikach tych dwóch badań naukowych. Najnowsze badania na temat pomiaru IgA-AGA w ślinie donoszą o czułości równej 60% i specyficzności wynoszącej 93,3% w przypadku pomiaru ślinowego IgA-AGA w porównaniu z wartościami w surowicy — odpowiednio 100% vs. 63,3%. Z uwagi na niższe wartości czułości autorzy badania nie zalecają pomiaru ślinowego IgA-AGA jako konkurencyjnego dla wartości w surowicy [55].

**Mukowiscydoza**, nazywana również zwłóknieniem torbielowatym, jest chorobą wrodzoną, najczęstszą z dziedzicznych autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się zwiększeniem lepkości wydzielin gruczołów wewnątrzwydzielniczych [56]. Wielu naukowców dowiodło podwyższonego stężenia zarówno sodu, wapnia i fosforanów, jak i białka całkowitego czy lipidów [57–61]. Wykazano również podwyższone stężenie prostaglandyn PGE<sub>2</sub>, zmniejszoną aktywność proteazy oraz obecność EGF o obniżonej aktywności w ślinie w porównaniu z osobami zdrowymi [62–64].

## ONKOLOGIA

**Przeciwciała anty-p53** są uważane za marker nowotworowy i niezmiernie rzadko można je stwierdzić u osób zdrowych [65]. Związek między występowaniem tego przeciwciała i gorszym rokowaniem stwierdza się w raku przełyku, jelita grubego i żołądka. Dlatego też wykrywanie tych przeciwciał może być dobrym sposobem na wczesne diagnozowanie nowotworów. Przeciwciała anty-p53 mogą być również wykrywalne w ślinie u pacjentów z rakami kolczystokomórkowymi błony śluzowej jamy ustnej i wobec tego mogą służyć w celu wczesnego ich wykrywania, jak i następnego monitorowania chorych [66].

**CA-125** to białko antygenowe będące markerem nowotworowym o podwyższonym stężeniu w przypadku raka jajnika, en-

dometrium, jajowodu, płuc, sutka i przewodu pokarmowego [67]. Wykazano pozytywną korelację pomiędzy stężeniem antygenu CA-125 w ślinie i surowicy. Czulość i specyficzność badania były niższe w porównaniu z badaniem w surowicy [68].

**CA 15-3** jest antygenem, którego pomiary stężenia w surowicy mają zastosowanie w monitorowaniu przebiegu i odpowiedzi na leczenie raka sutka [69]. Markery nowotworowe CA 15-3 i c-erbB-2 (erb) są również obecne w ślinie u kobiet z procesem nowotworowym gruczołu piersiowego. Jako że niskie stężenia CA 15-3 są wykrywane w ślinie i surowicy zdrowych kobiet, większe nadzieje wiązane są z markerem erb jako czynnikiem monitorującym [70].

**Rodzina receptorów nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR)** składa się z grupy białek przezbłonowych, mających wewnętrzną aktywność enzymu kinazy tyrozynowej [71]. Nadekspresję EGFR stwierdza się w komórkach raka trzustki. U chorych z nadekspresją EGFR częściej rozpoznaje się przerzuty do wątroby i wznowę miejscową. Ocena obecności EGFR w ślinie (jako markerów nowotworowych) może również okazać się skuteczną alternatywą w stosunku do ich oceny w surowicy [72].

## ENDOKRYNOLOGIA

**17-OH progesteron** (17-OHP, 17-hydroxy-4-4pregnene-3,20-dione) jest hormonem steroidowym produkowanym przez nadnercza oraz gonady. Bezpośrednimi prekursorami 17-OHP są progesteron lub 17-hydroksypregnenolon. W tkance nadnerczowej 17-OHP może być przekształcany do kortyzolu, a w nadnerczach i jajnikach do androstendionu. Stężenie 17-OHP wykazuje rytm dobowy ACTH-zależny, ze szczytem w godzinach porannych i najniższym stężeniem w godzinach nocnych. Jest ono wyższe w fazie lutealnej niż folikularnej. Oznaczanie stężenia 17-OHP jest stosowane w celu diagnostyki zaburzeń biosyntezy steroidów,

w przypadku podejrzenia niedoboru 21-hydroksylazy, w zaburzeniach dojrzewania (przedwczesne dojrzewanie), w diagnostyce hirsutyzmu, wirylizacji i zaburzeń wzrostu oraz monitorowaniu terapii substytucyjnej. Stężenie 17-OHP w ślinie jest wielokrotnie niższe niż w surowicy. Wykazano bardzo dobrą korelację pomiędzy stężeniem 17-OHP w surowicy i w ślinie ( $r = 0,64$ ) [73, 74].

**Androstendion** (4-androstene-3,17-dione) jest hormonem produkowanym w nadnerczach i gonadach o niskiej aktywności androgenowej — szacuje się, że odpowiada ona mniej niż 20% aktywności testosteronu. Tylko niewielki odsetek tego hormonu jest produkowany w tkankach obwodowych (ok. 10%). Jest prohormonem do produkcji testosteronu i estrogenów. Wydzielanie androstendionu przez nadnercza nie różni się istotnie w poszczególnych fazach cyklu miesięczkowego. Obserwuje się rytm dobowy wydzielania androstendionu, ze szczytem wydzielania we wczesnych godzinach porannych. Produkcja tego hormonu przez jajnik jest zmienna w fazach cyklu menstruacyjnego i przypomina wydzielanie estradiolu. Stężenie androstendionu w ślinie (pg/ml) jest dużo niższe niż w surowicy (ng/ml). Korelacja pomiędzy jego stężeniem w surowicy i w ślinie wynosi 0,92 [75].

**Dehydroepiandrosteron (DHEA)** jest steroidem o słabym działaniu androgenowym, wytwarzanym w warstwie siateczkowej kory nadnerczy oraz w gonadach. Oznaczanie stężenia DHEA wykorzystuje się w diagnostyce hirsutyzmu, guzów nadnerczy czy zespołu nadnerczowo-płciowego. Ślina, jak dowiedziono, również jest doskonałym materiałem diagnostycznym dla oznaczania stężenia DHEA [76].

**Testosteron** jest hormonem produkowanym przez nadnercza i gonady. W surowicy transportowany jest głównie przez białko wiążące hormony płciowe (SHBG, *sex-hormone-binding globulin*). Postać wolna, niezwiązana z białkami, jest formą aktywną

hormonalnie, wpływającą na fenotyp. Produkty metabolizmu testosteronu charakteryzują się różną siłą działania androgenowego. W wyniku konwersji obwodowej powstaje zarówno dihydrotestosteron, jak i estradiol. Wyższość oznaczania stężenia testosteronu w ślinie nad oznaczaniem w surowicy jest niepodważalna, ponieważ hormon w ślinie stanowi w głównej mierze frakcję wolną, niezwiązaną z białkami. Oznaczenia stężenia testosteronu wykorzystuje się w diagnostyce hipogonadyzmu, hirsutyzmu, zaburzeń miesiączkowania, guzów nadnerczy i jąder, zaburzeń steroidogenezy czy w kontroli leczenia preparatami o działaniu antyandrogennym. Donoszono na temat wysokiej korelacji pomiędzy stężeniem wolnego testosteronu w ślinie i w surowicy oraz pomiędzy stężeniem całkowitego testosteronu w ślinie i w surowicy (odpowiednio 0,97 vs. 0,87) [77–79]. Oznaczanie stężenia testosteronu w ślinie może być również wykorzystywane w psychiatrii, w ocenie stopnia agresji, depresji, przemocy i zachowań antisocjalnych [80–82].

**Estradiol** ( $17\beta$ -estradiol) należy do steroidów i jest produkowany przez jajnik oraz w wyniku obwodowej konwersji z estronu. Może również pochodzić z androgenów w tkankach obwodowych. Jest estrogenem o największej aktywności biologicznej w okresie rozrodczym kobiety. Stężenie tego hormonu jest największe w okresie okołouciążnym. Warunkuje rozwój II- i III-rzędowych cech płciowych. Działa proliferacyjnie na błonę śluzową macicy i przygotowuje ją na działanie progesteronu. Zwiększa masę mięśniową macicy i działa rozluźniająco na mięśnie szyjki macicy. Pobudza wzrost i złuszczenie komórek nabłonkowych pochwy. Wpływa również na metabolizm organizmu poprzez działanie prozakrzepowe, pobudzenie kościotworzenia, zatrzymywanie wody w ustroju i wpływ na rozmieszczenie tkanki tłuszczowej o typie kobiecym. Wykazano korelację pomiędzy stężeniem estradiolu w ślinie i w surowicy wynoszącą  $r = 0,8$  [83–86].



**Oznaczenia stężenia testosteronu wykorzystuje się w diagnostyce hipogonadyzmu, hirsutyzmu, zaburzeń miesiączkowania, guzów nadnerczy i jąder**

Stężenie **estriolu** (estrogenu o najłagodniejszym działaniu biologicznym) w ślinie odzwierciedla stężenie jego wolnej frakcji w surowicy, a jego pomiar może się okazać przydatny w diagnostyce dojrzałości płodu. Przedwczesny poród jest uznawany za główną przyczynę śmiertelności noworodków. Stężenia estradiolu i estriolu u matki wzrastają na parę tygodni przed porodem. W przeciwieństwie do estradiolu, estriol jest produkowany prawie wyłącznie przez trofoblast ze steroidowych prekursorów płodu pochodzących z nadnerczy i wątroby. Wzrost stężenia matczynego estriolu przed porodem wiąże się z indukcją receptorów oksytocyny w macicy. Wykazano wysoką korelację pomiędzy stężeniem estriolu w ślinie i w surowicy [87–91].

**Progesteron** jest produkowany przez ciało żółte i łożysko. Największe jego stężenie w surowicy obserwuje się w fazie lutealnej. Wywołuje on cykliczne zmiany sekrecyjne błony śluzowej macicy, przygotowując ją do ciąży. Śluz szyjkowy staje się gęstszy i nieprzenikliwy dla plemników, zaś mięsień macicy bardziej rozpulchniony i przekrwiony. Progesteron wpływa również na wzrost syntezy glukagonu, obniża działanie hipoglikemizujące insuliny, działa diuretycznie i podwyższa temperaturę ciała. Stężenie progesteronu w ślinie charakteryzuje się dobrą korelacją (0,47–0,75) ze stężeniem progesteronu w surowicy [92, 93]. Oznaczenie stężenia tego hormonu może być wykorzystane w diagnostyce zaburzeń miesiączkowania czy niepłodności [94, 95].

### LEKI

Wiele jest doniesień w prasie naukowej na temat oceny stężenia leków w ślinie. Może to mieć szczególne znaczenie w przypadku zatruc, przedawkowania czy monitorowania stężenia terapeutycznego leku. Spośród

wielu farmaceutyków obecnie istnieje możliwość oznaczania w ślinie stężenia **karbamazepiny, cisplaty, diazepam, digoksyny, etosuksimidu, irinotekanu, litu, metoprololu, paracetamolu, fenytoiny, primidonu, prokainamidu, chininy czy teofiliny** [96–107].

### NARKOTYKI

Ślina może być wykorzystana do wykrycia w ustroju człowieka obecności takich narkotyków i ich metabolitów, jak **amfetamina, kokaina, metadon, fencyklidyna, marihuana, opiaty** [108].

### ALKOHOL

Obecnie można stosować do użytku prywatnego alkoholomierz badający zawartość alkoholu w ślinie [109, 110].

### NEFROLOGIA

Pojawiły się także doniesienia na temat prób monitorowania wydolności nerek w warunkach domowych dzięki możliwości oznaczenia stężenia kreatyniny w ślinie [111].

### PODSUMOWANIE

Ślina, jak starali się udowodnić autorzy artykułu, może być wykorzystana jako materiał diagnostyczny w wielu dziedzinach medycznych. Korzyści, jakie można odnieść, wykorzystując ślinę w diagnostyce, są niepodważalne. **Ślinę można pobrać w sposób nieinwazyjny i prosty, a koszt takiej procedury jest niski i nie wymaga angażowania personelu średniego, ponieważ pacjent może pobrać materiał diagnostyczny w domu czy pracy i dostarczyć do laboratorium w ciągu tygodnia. Nieinwazyjność w pobieraniu materiału ma szczególne znaczenie w przypadku częstych kontroli oraz u osób, u których pobieranie krwi jest trudne, na przykład u chorych z hemofilią czy u dzieci** [112–115].

## PIŚMIENNICTWO

- Kaufman E., Lamster I.B. The diagnostic applications of saliva — a review. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1. 2002; 3 (2): 197–212.
- Fox P.C. Saliva composition and its importance in dental health. *Compend. Suppl.* 1989; 13: 457–460.
- Fox P.C. Salivary monitoring in oral diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 694: 234–237.
- Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid. *BMJ* 1992; 305: 207–208.
- Mandel I.D. Sialochemistry in diseases and clinical situations affecting salivary glands. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1980; 12: 321–366.
- Mandel I.D. The functions of saliva. *J. Dent. Res.* 1987; 66: 623–627.
- Mandel I.D. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J. Am. Dent. Assoc.* 1989; 119: 298–304.
- Mandel I.D. The diagnostic uses of saliva. *J. Oral Pathol. Med.* 1990; 19 (3): 119–125.
- Mandel I.D. Salivary diagnosis: more than a lick and a promise. *J. Am. Dent. Assoc.* 1993; 124: 85–87.
- Mandel I.D., Wotman S. The salivary secretions in health and disease. *Oral. Sci. Rev.* 1995; 8: 25–47.
- Sreebny L.M. Salivary flow in health and disease. *Compend. Suppl.* 1989; 13: 461–469.
- Baum B.J. Principles of saliva secretion. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 694: 17–23.
- Baum B.J., Dai Y., Hiramatsu Y. i wsp. Signaling mechanisms that regulate saliva formation. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1993; 4: 379–384.
- Bienenstock J., Befus A.K., McDermott M. Mucosal immunity. *Monogr. Allergy* 1980; 16: 1–18.
- Castle D. Cell biology of salivary protein secretion. W: Dobrosielski-Vergona K. (red.). *Biology of the salivary glands*. Boca Raton, FL, CRC Press Inc. 1993; 81–104.
- Chauncey H.H. Salivary enzymes. *J. Am. Dent. Assoc.* 1961; 63: 361–369.
- Haeckel R., Hanecke P. The application of saliva, sweat and tear fluid for diagnostic purposes. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 1993; 51: 903–910.
- Kaufman E., Lamster I.B. Analysis of saliva for periodontal diagnosis — a review. *J. Clin. Periodontol* 2000; 27: 453–465.
- Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne. T. II, wyd. I, Medycyna Praktyczna, Kraków* 2006; 2151.
- Li C., Ha T., Ferguson D.A. i wsp. A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission. *Dig. Dis. Sci.* 1996; 41: 2142–2149.
- Loeb M.B., Riddell R.H., James C. i wsp. Evaluation of salivary antibodies to detect infection with *Helicobacter pylori*. *Can. J. Gastroenterol.* 1997; 11: 437–440.
- Dziubek Z. *Choroby zakaźne i pasożytnicze. PZWL, Warszawa* 2003; 265–295.
- Ochnio J.J., Scheifele D.W., Ho M., Mitchell L.A. New, ultrasensitive enzyme immunoassay for detecting vaccine- and disease-induced hepatitis A virus-specific immunoglobulin G in saliva. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35: 98–101.
- El-Medany O.M., El-Din Abdel Wahab K.S., Abu Shady E.A. i wsp. Chronic liver disease and hepatitis C virus in Egyptian patients. *Hepatogastroenterology* 1992; 46: 1895–1903.
- Thieme T., Yoshihara P., Piacentini S. i wsp. Clinical evaluation of oral fluid samples for diagnosis of viral hepatitis. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30: 1076–1079.
- Chaita T.M., Graham S.M., Maxwell S.M. i wsp. Salivary sampling for hepatitis B surface antigen carriage: a sensitive technique suitable for epidemiological studies. *Ann. Trop. Paediatr.* 1995; 5: 135–139.
- Martínez P.M., Torres A.R., Ortiz de Lejarazu R. i wsp. Human immunodeficiency virus antibody testing by enzyme-linked fluorescent and western blot assays using serum, gingival-crevicular transudate, and urine samples. 1999; 37 (4): 1100–1106.
- Scully C. Oral Dis. HIV topic update: salivary testing for antibodies. 1997; 3: 212–215.
- Emmons W.W., Paparello S.F., Decker C.F. i wsp. A modified ELISA and Western blot accurately determine anti-human immunodeficiency virus type 1 antibodies in oral fluids obtained with a special collecting device. *J. Infect. Dis.* 1995; 171: 406–410.
- Malamud D. Oral diagnostic testing for detecting human immunodeficiency virus-1 antibodies: a technology whose time has come. *Am. J. Med.* 1997; 102: 9–14.
- Holmström P., Syrjänen S., Laine P. i wsp. HIV antibodies in whole saliva detected by ELISA and Western blot assays. *J. Med. Virol.* 1990; 30: 245–248.
- Frerichs R.R., Eskes N., Htoon M.T. Validity of three assays for HIV-1 antibodies in saliva. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 1994; 7 (5): 522–525.
- Tamashiro H., Constantine N.T. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples. *Bull. World Health Org.* 1994; 72: 135–143.
- Tess B.H., Granato C., Parry J.V. i wsp. Salivary testing for human immunodeficiency virus type 1 infection in children born to infected mothers in São Paulo, Brazil. The São Paulo collaborative study for vertical transmission of HIV-1. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15: 787–790.
- Emmons W. Accuracy of oral specimen testing for human immunodeficiency virus. *Am. J. Med.* 1997; 102: 15–20.
- Matsuda S., Oka S., Honda M. i wsp. Characteristics of IgA antibodies against HIV-1 in sera and saliva from HIV-seropositive individuals in diffe-



- rent clinical stages. *Scand. J. Immunol.* 1993; 38: 428–434.
37. Friedman M.G. Radioimmunoassay for the detection of virus-specific IgA antibodies in saliva. *J. Immunol. Meth.* 1982; 54: 203–211.
  38. Perry K.R., Brown D.W., Parry J.V. i wsp. Detection of measles, mumps, and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *J. Med. Virol.* 1993; 40: 235–240.
  39. Brown D.W., Ramsay M.E., Richards A.F. i wsp. Salivary diagnosis of measles: a study of notified cases in the United Kingdom, 1991–1993. *BMJ* 1994; 308: 1015–1017.
  40. Thieme T., Piacentini S., Davidson S. i wsp. Determination of measles, mumps, and rubella immunization status using oral fluid samples. *J. Am. Med. Assoc.* 1994; 272: 219–221.
  41. Jayashree S., Bhan M.K., Kumar R. i wsp. Serum and salivary antibodies as indicators of rotavirus infection in neonates. *J. Infect. Dis.* 1988; 158: 1117–1120.
  42. Cuzzubbo A.J., Vaughn D.W., Nisalak A. i wsp. Detection of specific antibodies in saliva during dengue infection. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 3737–3739.
  43. Rice P.S., Cohen B.J. A school outbreak of parvovirus B19 infection investigated using salivary antibody assays. *Epidemiol. Infect.* 1996; 16: 331–338.
  44. Fall-Dickson J.M., Ramsay E.S., Castro K. i wsp. Oral mucositis-related oropharyngeal pain and correlative tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in adult oncology patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Ther.* 2007; 29 (supl.): 2547–2561.
  45. Nishanian P., Aziz N., Chung J. i wsp. Oral fluids as an alternative to serum for measurement of markers of immune activation. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1998; 5 (4): 507–512.
  46. Ozbay Y., Aydin S., Dagli A.F. i wsp. Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease. *BMB Rep.* 2008; 41 (1): 55–61.
  47. Morrison H.I., Ellison L.F., Taylor G.W. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J. Cardiovasc. Risk.* 1999; 6: 7–11.
  48. Fox P.C., Speight P.M. Current concepts of autoimmune exocrinopathy: immunologic mechanisms in the salivary pathology of Sjögren's syndrome. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* 1996; 7: 144–158.
  49. Humphreys-Beher M.G., Yamachika S., Yamamoto H. i wsp. Salivary gland changes in the NOD mouse model for Sjögren's syndrome: is there a non-immune genetic trigger? *Eur. J. Morphol.* 1998; 36 (supl.): 247–251.
  50. Pijpe J., Kalk W.W., Vissink A. Clinical and immunological factors associated with low lacrimal and salivary flow rate in patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 2003; 30 (1): 206–207.
  51. Haga H.J. Clinical and immunological factors associated with low lacrimal and salivary flow rate in patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 2002; 29 (2): 305–308.
  52. Kubicka K., Kawalec W. *Pediatrics.* Warszawa, PZWL 2003; 370.
  53. Hakeem V., Fifield R., al-Bayaty H.F. i wsp. Salivary IgA antigliadin antibody as a marker for coeliac disease. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 724–727.
  54. Patinen P., Bjorksten F., Malmstrom M. i wsp. Salivary and serum IgA antigliadin antibodies in dermatitis herpetiformis. *Eur. J. Oral. Sci.* 1995; 103: 280–284.
  55. Rujner J., Socha J., Barra E. i wsp. Serum and salivary antigliadin antibodies and serum IgA anti-endomysium antibodies as a screening test for coeliac disease. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 814–817.
  56. Kubicka K., Kawalec W., *Pediatrics.* Warszawa, PZWL 2003; 237.
  57. Boat T.F., Weisman U.N., Pallavicini J.C. Purification and properties of the calcium precipitable protein in submaxillary saliva of normal and cystic fibrosis subjects. *Pediatr. Res.* 1974; 8: 531–534.
  58. Wotman S., Mercadante J., Mandel I.D. i wsp. The occurrence of calculus in normal children, children with cystic fibrosis and children with asthma. *J. Periodontol.* 1973; 44: 278–280.
  59. Slomiany B.L., Aono M., Murty V.L. i wsp. Lipid composition of submandibular saliva from normal and cystic fibrosis individuals. *J. Dent. Res.* 1982; 61: 1163–1166.
  60. Mandel I.D., Kutscher A., Denning C.R. i wsp. Salivary studies in cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 1967; 110: 431–438.
  61. Wiesman U.N., Boat T.F., diSant'Agnese P.A. Flow-rates and electrolytes in minor-salivary-gland saliva in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Lancet* 1972; 2: 510–512.
  62. Kittang E., Odegaard O.R., Michalsen H. Cystic fibrosis: protease activity in saliva evaluated with chromogenic substrates. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 68: 263–266.
  63. Aubert B., Cochet C., Souvignet C., Chambaz E.M. Saliva from cystic fibrosis patients contains an unusual form of epidermal growth factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 16: 1144–1150.
  64. Rigas B., Korenberg J.R., Merrill W.W. i wsp. Prostaglandins E2 and E2 alpha are elevated in saliva of cystic fibrosis patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1980; 84: 1408–1412.
  65. Bigda J., Dobrzańska-Paprocka Z. Przeciwciała przeciwko białku p53 (Ab anty-p53). *Współczesna Onkologia* 2003; 7: 460–465.
  66. Tavassoli M., Brunel N., Maher R. i wsp. P53 antibodies in the saliva of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int. J. Cancer* 1998; 78: 390–391.
  67. Bast R.C., Feeney M., Laaorus H. i wsp. Reactivity of a monoclonal antibody with human ova-

- rium carcinoma. *J. Clin. Invest.* 1982; 68 (5): 1331–1337.
68. Chien D.X., Schwartz P.E. Saliva and serum CA 125 assays for detecting malignant ovarian tumors. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75: 701–704.
69. Duffy M.J. CA15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. *Ann. Clin. Biochem.* 1999; 36: 578–586.
70. Streckfus C., Bigler L., Tucci M. i wsp. A preliminary study of CA15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma. *Cancer Invest.* 2000; 18: 101–109.
71. Olakowski M. Rola czynników wzrostu w patogenezie raka trzustki. Część I: Receptory nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR) i czynnik wzrostu wiążący heparynę podobny do EGF (HB-EGF). *Przeгляд Gastroenterologiczny* 2007; 2 (4): 170–174.
72. Dumbrigue H.B., Sandow P.L., Nguyen K.T. i wsp. Salivary epidermal growth factor levels decrease in patients receiving radiation therapy to the head and neck. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 2000; 89: 710–716.
73. Carlson A.D., Obeid J.S., Kanellopoulou N. i wsp. Congenital adrenal hyperplasia: update on prenatal diagnosis and treatment. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999; 69: 19–29.
74. Zerah M., Pang S.Y., New M.I. Morning salivary 17-hydroxyprogesterone is a useful screening test for nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 65: 227–232.
75. Baxendale P.M., Jacobs H.S., James V.H. Plasma and salivary androstenedione and dihydrotestosterone in women with hyperandrogenism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1983; 18: 447–457.
76. Gaskell S.J., Pike A.W., Griffiths K. Analysis of testosterone and dehydroepiandrosterone in saliva by gas chromatography-mass spectrometry. *Steroids* 1980; 36: 219–228.
77. Baxendale P.M., Jacobs H.S., James V.H. Salivary testosterone: relationship to unbound plasma testosterone in normal and hyperandrogenic women. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1982; 16: 595–603.
78. Vittek J., L'Hommedieu D.G., Gordon G.G. i wsp. Direct radioimmunoassay (RIA) of salivary testosterone: correlation with free and total serum testosterone. *Life Sci.* 1985; 37: 711–716.
79. Walker R.F., Wilson D.W., Read G.F. Assessment of testicular function by the radioimmunoassay of testosterone in saliva. *Int. J. Androl.* 1980; 3: 105–120.
80. Dabbs J.M. Jr. Salivary testosterone measurements in behavioural studies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 694: 177–183.
81. Dabbs J.M. Jr., Campbell B.C., Gladue B.A. i wsp. Reliability of salivary testosterone measurements: a multicenter evaluation. *Clin. Chem.* 1995; 41: 1581–1584.
82. Granger D.A., Schwartz E.B., Booth A. i wsp. Salivary testosterone determination in studies of child health and development. *Horm. Behav.* 1999; 35: 18–27.
83. Evans J.J., Stewart C.R., Merrick A.Y. Oestradiol in saliva during the menstrual cycle. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1980; 87: 624–626.
84. Read G.F. Status report on measurement of salivary estrogens and androgens. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 694: 146–160.
85. Wang D.Y., Fantl V.E., Habibollahi F. i wsp. Salivary oestradiol and progesterone levels in premenopausal women with breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1986; 22: 427–433.
86. Lu Y., Bentley G.R., Gann P.H. i wsp. Salivary estradiol and progesterone levels in conception and nonconception cycles in women: evaluation of a new assay for salivary estradiol. *Fertil. Steril.* 1996; 71: 863–868.
87. Kundu N., Novak N., Petersen L.P. Salivary unconjugated estriol levels in normal third trimester pregnancy-direct correlation with serum levels. *Steroids* 1983; 41: 145–153.
88. Lechner W., Heim K., Zech J. i wsp. The relation between saliva estriol levels in pregnancy and infant birth weight. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1987; 241: 9–12.
89. Vining R.F., McGinley R., Rice B.V. Saliva estriol measurements: an alternative to the assay of serum unconjugated estriol in assessing fetoplacental function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 56: 454–460.
90. Marrs C.R., Ferraro D.P., Cross C.L. i wsp. Salivary hormones and parturition in healthy, primigravid women. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2007; 99 (1): 59–60.
91. Darne J., McGarrigle H.H.G., Lachelin G.C.L. Increased saliva oestriol to progesterone ratio before idiopathic preterm delivery: a possible predictor for preterm labour? *BMJ* 1987; 294: 270–273.
92. Luisi M., Franchi F., Kicovic P.M. i wsp. Radioimmunoassay for progesterone in human saliva during the menstrual cycle. *J. Steroid. Biochem.* 1987; 14: 1069–1073.
93. Choe J.K., Khan-Dawood F.S., Dawood M.Y. Progesterone and estradiol in the saliva and plasma during the menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 147: 557–562.
94. Lu Y.C., Chatterton R.T. Jr., Vogelsong K.M. i wsp. Direct radioimmunoassay of progesterone in saliva. *J. Immunoassay* 1993; 18: 149–163.
95. Ellison P.T. Measurements of salivary progesterone. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 694: 161–176.
96. Rees T.D. Drugs and oral disorders. *Periodontol* 1998; 18: 21–36.
97. Kankirawatana P. Salivary antiepileptic drug levels in Thai children. *J. Med. Assoc. Thai.* 1999; 82: 80–88.
98. Kidwell D.A., Holland J.C., Athanaselis S. Testing for drugs of abuse in saliva and sweat. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 1998; 713: 111–135.
99. Kirk J.K., Dupuis R.E., Miles M.V. i wsp. Salivary theophylline monitoring: reassessment and clinical considerations. *Ther. Drug Monit.* 1994; 16: 58–66.

100. Rosenthal E., Hoffer E., Ben-Aryeh H. Use of saliva in home monitoring of carbamazepine levels. *Epilepsia* 1995; 36: 72–74.
101. Coates J.E., Lam S.F., McGaw W.T. Radioimmunoassay of salivary cyclosporine with use of <sup>125</sup>I-labeled cyclosporine. *Clin. Chem.* 1998; 34: 1545–1551.
102. Cone E.J. Saliva testing for drugs of abuse. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 694: 91–127.
103. Danhof M., Breimer D.D. Therapeutic drug monitoring in saliva. *Clin. Pharmacokinet.* 1978; 3: 39–57.
104. Drobitch R.K., Svensson C.K. Therapeutic drug monitoring in saliva. An update. *Clin. Pharmacokinet.* 1992; 23: 365–379.
105. van Warmerdam L.J., van Tellingen O., ten Bokkel Huinink W.W. i wsp. Monitoring carboplatin concentration in saliva: a replacement for plasma ultrafiltrate measurements? *Ther. Drug Monit.* 1995; 17: 465–470.
106. Takahashi T., Fujiwara Y., Sumiyoshi H. i wsp. Salivary drug monitoring of irinotecan and its active metabolite in cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1997; 40: 449–452.
107. El-Guebaly N., Davidson W.J., Sures H.A. i wsp. The monitoring of saliva drug levels: psychiatric applications. *Can. J. Psychiatry* 1987; 26: 43–48.
108. Cone E.J., Clarke J., Tsanaclis L. Prevalence and disposition of drugs of abuse and opioid treatment drugs in oral fluid. *J. Anal. Toxicol.* 2007; 31 (8): 424–433.
109. Penttila A., Karhunen P.J., Pikkarainen J. Alcohol screening with the alcoscans test strip in forensic praxis. *Forensic Sci. Int.* 1990; 44: 43–48.
110. McColl K.E.L., Whiting B., Moore M.R. i wsp. Correlation of ethanol concentrations in blood and saliva. *Clin. Sci.* 1979; 56: 283–286.
111. Tomás I., Marinho J.S., Limeres J. i wsp. Changes in salivary composition in patients with renal failure. *Arch. Oral Biol.* 2008; 53 (6): 528–532.
112. Turner R.J. Mechanisms of fluid secretion by salivary glands. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1993; 20: 24–35.
113. Turner R.J., Paulais M., Manganel M. i wsp. Ion and water transport mechanisms in salivary glands. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1993; 4: 385–391.
114. Young J.A., van Lennep E. The process of secretion of organic products. W: *The morphology of salivary glands*. London, UK, Academic Press 1987; 124–144.
115. FDI Working Group 10, Core. Saliva: its role in health and disease. *Int. Dent. J.* 1992; 42: 287–304.