

Pripravci ljekovitih biljaka u liječenju zubobolje

ŽELJAN MALEŠ¹, VIDA MARELJA², MIRZA BOJIĆ³, IVAN DUKA¹

¹Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku botaniku, Schrottova 39, 10 000 Zagreb

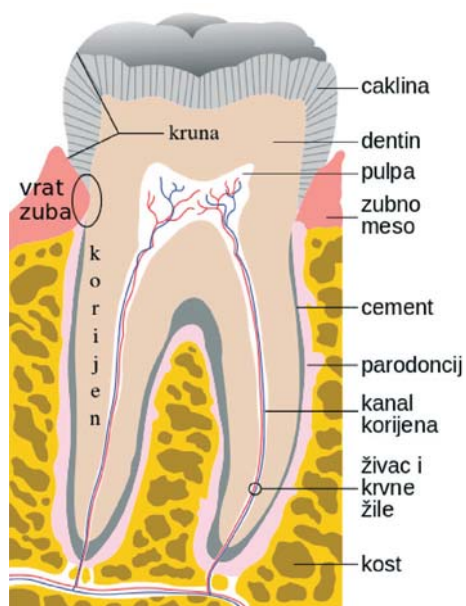
²Ordinacija dentalne medicine dr. Marelja Vida,
Dom zdravlja Varaždinske županije, Trg kralja Tomislava 8, 42 250 Lepoglava

³Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

GRAĐA ZUBA

Kruna, korijen i zubni vrat su anatomske dijelovi zuba (slika 1.). Anatomska kruna zuba (lat. *corona dentis*) dio je zuba prekriven caklinom koji završava u području zubnog vrata, dok je anatomski korijen zuba (lat. *radix dentis*) dio zuba smješten u alveolarnoj kosti te završava kao vršak ili apeks korijena. Na prijelazu iz anatomske krune u anatomski korijen nalazi se zubni vrat (lat. *cervix dentis*). Histološki zub sačinjavaju 4 osnovna staničja: caklina, dentin, cement i pulpa (slika 1.). Caklina se isključivo nalazi u krunskom dijelu zuba, a cement samo u korijenskom dijelu zuba. Dentin je osnovna zubna supstanca, u krunskom dijelu zuba smješten je ispod cakline, a u korijenskom dijelu zuba ispod cementa. Zubna pulpa čini srž zuba (1).

Caklina se sastoji od 96 % minerala, a ostatak čine voda i organske tvari. To je najtvrdije staničje ljudskog organizma, veće je tvrdoće čak i od



Slika 1. Građa zuba (<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=34672994>)

kosti. Najdeblja je u području okluzalnih ploha, a najtanja u području caklinsko-cementnog spojišta.

Ispod cakline smješten je dentin, osnovna zubna supstanca. Dentin sadrži 70 % minerala, 20 % organske tvari i 10 % vode. Za razliku od cakline koja se stvara isključivo tijekom embrionalnog razvoja zuba, dentin se odlaže tijekom cijelog života, u procesu koji se naziva dentinogeneza. Odlaganje dentina tijekom života posljedica je odgovora pulpo-dentinskog kompleksa na kemijske, toplinske ili mehaničke podražaje. S obzirom na vrijeme nastanka i stupanj diferencijacije, u procesu dentinogeneze nastaju primarni, sekundarni i tercijarni dentin. Primarni dentin čini najveći dio dentina i stvara se isključivo tijekom embrionalnog razvoja zuba. Sekundarni i tercijarni dentin odlažu se tijekom života, a razlika između ove dvije vrste dentina je u tom što se sekundarni dentin odlaže kontinuirano i ravnomjerno, dok se tercijarni dentin odlaže lokalizirano i isključivo kao odgovor na podraživanje pulpe mehaničkim, termičkim ili kemijskim agensom (1).

Zubna pulpa središnji je dio zuba s krvnom, živčanom i limfnom opskrbom. Pulpa ima formativnu, hranidbenu, senzoričku i zaštitnu ulogu te je dio zuba odgovoran za pokretanje mehanizma nastanka boli. Cement prekriva korijen zuba, vrlo je sličan kosti, ali zahvaljujući svojoj tvrdoći otporniji je na resorpciju za vrijeme pomicanja zuba. Potporni aparat zuba čini parodontalni ligament i alveolarna kost. Parodontalni ligament je specijalizirano vezivno staničje koje učvršćuje zub u alveolarnoj kosti. Prostor koji zauzima parodontalni ligament je malen, varira od 0,21 mm kod mladih osoba do 0,15 mm kod starijih. Osim glavnih parodontalnih vlakana, u parodontalnom ligamentu se nalaze fibroblasti, osteoblasti, osteoklasti, cementoblasti, matične stanice te živci i krvne žile. Alveolarna kost dio je maksile i mandibule u kojem se sidre zubi (1).

MEHANIZAM NASTANKA BOLI

Osjet boli predstavlja obrambeni mehanizam kako cijelog organizma, tako i zuba. Pulpa sadržava mijelizirana (A-delta) i nemijelizirana senzorička (C) živčana vlakna. Unutar pulpe nalaze se isključivo nociceptori, stoga je bol jedina reakcija na mehaničke, termičke i kemijske podražaje zuba. Razlikuju se tri teorije nastanka pulpne boli: hidrodinamska, odontoplastička i klasična (1).

Hidrodinamska teorija najprihvaćenija je teorija nastanka pulpne boli, a podrazumijeva nastanak boli uslijed pomaka tekućine unutar dentinskih tubulusa prilikom mehaničkih, termičkih, kemijskih i senzoričkih podražaja. Posljedično tome tekućina se unutar dentinskih tubulusa nadomješta iz pulpne

cirkulacije što uzrokuje podraživanje nociceptora smještenih u zubnoj pulpi. Odontoblastička teorija govori kako odontoblasti pomoću odontoblastičkih nastavaka mogu prenositi podražaje na susjedne odontoblaste i susjedna živčana vlakna. Ova teorija nije u potpunosti prihvaćena jer se smatra da odontoblasti ne mogu stvoriti akcijski potencijal, a također nisu pronađene sinapse između odontoblastičnih nastavaka i živčanih vlakana. Klasična teorija, koja danas nije više prihvaćena, govori o boli kao posljedici podražaja na završetke slobodnih živčanih vlakana, koja se protežu kroz dentinske tubuluse, sve do caklinsko-dentinskog spojišta (1).

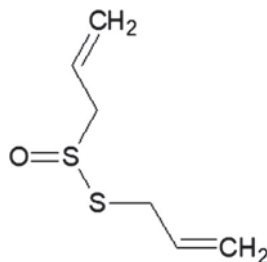
ZUBOBOLJA I BILJNE VRSTE U LIJEČENJU ZUBOBOLJE

Zubobolja se danas u većini slučajeva liječi nesteroidnim protuupalnim lijekovima, a prije njihovog otkrića narod je na razne načine rješavao zubobolju. Higijena usne šupljine bila je na znatno nižoj razini prije pojave komercijalnih pasti za zube u prošlom stoljeću. Neki od narodnih načina ublažavanja zubobolje nezamislivi su u suvremenoj fitoterapiji, tako je primjerice zabilježeno žvakanje crne bunike, *Hyoscyamus niger* L., Solanaceae, iako rizik od nuspojava takvog pristupa premašuje terapijski potencijal (2). Djelovanje ljekovitih biljaka ne može se uvijek povezati s jednom djelatnom sastavnicom ili jednim mehanizmom, slijedi da je učinak posljedica sinergije. Osjet boli uključuje patofiziološke mehanizme koji nisu u potpunosti razjašnjeni. Depolarizacijom membrane aferentnih senzornih živaca, influksom kationa, nastaje signal koji se prenosi u središnji živčani sustav, gdje integracijom nastaje osjet boli. TRP (engl. *transient receptor potential*) kationski kanali danas su vodeće ciljne molekule za razvoj novih analgetika, a smatraju se odgovornim za nastanak lokalnog signala. Kao najpouzdanija meta spominje se inhibicija translokacije receptora na membranu (3). Direktni antagonisti su pokazali brojne nuspojave zbog široke distribucije TRP receptora u stanicama koje nisu neuralnog podrijetla, kao i zbog njihove uloge u homeostazi (4). Klinički je poznata strategija desenzitizacija receptora primjenom opetovanih niskih doza agonista poput kapsaicina ili eugenola (5). TRP kanali su fiziološki kemestetički receptori za temperaturu, dodir, osmotski tlak, bol, pH, feromone, okus itd. U nastavku opisane biljne vrste nadaleko su poznate kao začini ili biljke koje se koriste zbog izrazite aromatičnosti. Upravo su prodorne aromatične tvari, koje karakteriziraju neke biljke, egzogeni ligandi TRP receptora. Osim utjecaja na prijenos signala u živčanom sustavu, moguće je utjecati na stvaranje proupalnih molekula, posrednika boli, poput prostaglandina. Inhibicijom nastajanja citokina ublažava se stanje lokalne upale karakterizirane migracijom stanica imunološkog sustava. Za biljne spojeve je karakterističan antioksidativni učinak

koji neutralizira oksidativno oštećenje nastalo uslijed reakcije imunološkog sustava. Primijećeno je smanjivanje praga podražljivosti TRP receptora, intracelularnim mehanizmima koji su rezultat vezanja proupalnih posrednika i prisutnosti reaktivnih kisikovih spojeva (3). Antimikrobni učinak ljekovitog bilja neizravno utječe na tijek upale i posljedičnu bol. Ljekovito bilje ima svoju terapijsku ulogu u privremenom ublažavanju znakova zubobolje, posebice u kombinaciji s oralno uzetim nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Pacijente ipak treba uputiti stomatologu te utvrditi uzroke zubobolje kako bi se isti otklonili.

Češnjak, *Allium sativum* L., Amaryllidaceae (6), se danas kultivira diljem svijeta. U Europi je poznata ljekovita biljka još od antičkog doba, a zabilježena je primjena u tradicionalnoj kineskoj i ajurvedskoj medicini, afričkom tradicionalnom sustavu liječenja i starom Egiptu (EMA Monograph). Naraste do metar visine. Listovi su dugi, plosnati ili žljebasti. Duge cvjetne drške nose štistasti cvat, tuljcem zatvoren prije cvatnje. Podzemni dio je karakteristična lukovica koja sadrži 6–15 češanja obavijenih opnom (8).

Narod primjenjuje češnjak za ublažavanje zubobolje; zdrobljeni češanj se stavlja u ušni kanal ili direktno na mjesto boli (2). Sukladno suvremenim fitoterapijskim monografijama, češnjak se smatra tradicionalnim biljnim lijekom za ublažavanje znakova prehlade i kao adjuvant sprječavanju ateroskleroze (7). Bioaktivni metaboliti češnjaka su organosumporni spojevi, flavonoidi, saponini, selenovi spojevi i fruktozamini (9). Pri primjeni češnjaka dolazi do narušavanja stanične strukture, prisutni cisteinski sulfoksidi se razgrađuju alinazom, endogenim enzimom češnjaka, nastaju razni hlapljivi sumporni spojevi karakterističnog mirisa. U prvom koraku enzimskom hidrolizom nastaju alil-sulfonske kiseline, reaktivni metaboliti koji se dimeriziraju i nastaju alicin (slika 2.) i njemu slični spojevi. Međutim, alicin je također reaktivan spoj, ulazi u daljnje reakcije koje rezultiraju brojnim sumpornim spojevima, koji poput alicina, nisu inicijalno prisutni u češnjaku (10). Antioksidativni učinak posredovan je sumpornim spojevima, a temelji se na inhibiciji produkcije superoksida (11). Antimikrobno djelovanje češnjaka je opisano u literaturi, konkretno široki spektar antibakterijskog i antifungalnog djelovanja. Provedena *in vitro* istraživanja upućuju da bi za te učinke trebao biti odgovoran alicin ili njegovi metaboliti, ajoen i dialil trisulfid (12). Protuupalni učinak pokazuje utjecajem na metabolizam prostaglandina (13). Metanolni ekstrakt češnjaka pokazuje o dozi ovisno antinociceptivno djelovanje na



Slika 2. Struktura alicina

miševima (14). U literaturi su zabilježeni alicin i dialil sulfidi kao egzogeni agonisti TRPA1 i TRPV1 receptora povezanih s opažajem boli (15, 16).

Premda **tamjanike**, vrste roda *Boswellia* L., nisu karakteristične za naše podneblje, njihova mješavina smole i gume – tamjan, široko je dostupan u narodu zbog povezanosti s religijskom praksom. Indijska tamjanika, *B. serrata* Roxb. ex Colebr., Burseraceae, je do 18 metara visoko drvo, tvrde i aromatične kore (slika 3.). Cvjetovi bijele boje su sitni, listovi su neparno perasti, a liske različite veličine. Zarezivanjem kore stabla i grana dolazi do izlučivanja smole, koja u dodiru sa zrakom postaje gumasta (8, 17).

Zabilježeno je umetanje tamjana u šupljinu zuba i liječenje jake zubobolje u Slavoniji, navodi se da je analgetski učinak nastupao nakon 30 minuta i trajao više od dva sata (8). Svjetska zdravstvena organizacija u monografiji Gummi Boswellii, definira tamjan kao suhu mješavinu smole i gume dobivena od biljke *B. serrata* Roxb. ex Colebr., Burseraceae. Sukladno monografiji, klinički je dokazana djelotvornost oralno uzetog tamjana u artritisu, bronhijalnoj astmi, Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu (17).



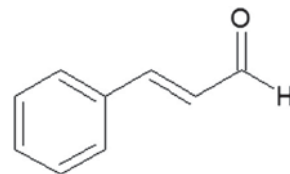
Slika 3. Plodovi vrste *Boswellia serrata* L. (J. M. Garg – vlastiti rad, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6356195>)

Primarni bioaktivni metaboliti tamjana su terpeniski spojevi. Oni niže molekulske mase čine eterično ulje tamjana dok oni veće molekulske mase, osobito triterpeni, tvore smolu. U eteričnom ulju prevladavaju biciklički monoterpenski ugljikovodici poput α -tujena, α -pinena i sabinena. U kiseloj frakciji smole istaknuti su C_{30} triterpeni oleanskog i ursanskog tipa, nazvani bosvelijskim kiselinama (8). Protuupalno djelovanje je posljedica inhibicije sinteze

leukotriena; inhibiraju 5-lipooksigenazu direktno ili translokaciju enzima, a inhibicija nije oksidoredukcijske prirode (18). *In vivo*, analgetski učinak zabilježen je u istraživanju na modelu boli u štakora (19). Provedeno je istraživanje na ljudima, i premda je riječ o malom uzorku ($N=13$), tamjan pokazuje učinak u odnosu na relativni prag boli i placebo kod zdravih dobrovoljaca na modelu mehaničke boli (20).

Cimet je od davnina prepoznat po ljekovitim svojstvima. Spominje su u Bibliji, ajurvedi, starom Egiptu, grčkoj i rimskoj literaturi. Poznat je kao začin u cijelom svijetu zbog karakteristične aromatičnosti (8). Povećanu popularnost cimeta u Europi donosi osvajanje cejlonskih otoka, 1498. godine, od portugalskog istraživača Vasca de Game. Cejlonski cimetovac, *Cinnamomum verum* J. S. Presl., Lauraceae, je vazdazeleno stablo ili grm. Listovi su veliki, ovalni, kožasti i nasuprotni, crveni na početku, a kasnije zeleni. Cvjetovi su bijeličasto-zeleni, aromatični i metličasto raspoređeni. Kora mladih izdanaka se guli, uklanja se pluto i veći dio srednje kore (8).

Cimet se može koristiti u stomatologiji zbog antiseptičkog djelovanja. U narodu je poznata pasta koja se utrljava oko bolnog zuba, izrađuje se miješanjem mljevenog cimeta s medom u omjeru 3:1 (2). U popratnoj dokumentaciji Europske agencije za lijekove zubobolja se navodi kao tradicionalna indikacija za primjenu cimeta. Ipak, sukladno nacrtu monografije, cimet se danas smatra tradicionalnim biljnim lijekom za liječenje blagih gastrointestinalnih smetnji popraćenih grčevima i nadutosti te blage dijareje (21). Nakon sušenja kora sadrži do 2,5 % eteričnog ulja, kumarine, oligomerne protoantocijanidine i sluzi. Destilacijom vodenom parom izdvaja se eterično ulje kore cimetovca, *Cinnamomi zeylanici corticis aetheroleum*. Fenilpropani čine najveći dio ulja: cimetni aldehid (65–80 %), *trans*-cimetna kiselina (5–10 %) i eugenol. Terpeniski spojevi ulja su linalol, β -kariofilen i 1,8-cineol (22). U *in vitro* uvjetima, eterično ulje u niskim koncentracijama pokazuje značajan inhibitorni učinak na Gram pozitivne i negativne bakterije (23). Cimetni aldehid (slika 4.) je najvećim dijelom odgovoran za *in vitro* antifungalnu aktivnost, inhibira rast gljivica i kvasaca, kao i njihovu aflatoksikogenezu (24). Etanolni ekstrakt kore pokazuje antinociceptivni učinak koji korelira s primijenjenom dozom na dva modela boli kod miševa (25). Cimetni aldehid je aktivator TRPA1 receptora, dok eugenol aktivira TRPV1 i TRPV3 receptore (26).



Slika 4. Struktura cimetnog aldehida

Kao i tamjan, **mira** je dio biblijske priče o daru triju mudraca. Izuzev religijske prakse poput kađenja i balzamiranja, mira je bila široko poznata po ljekovitim svojstvima. Vrste roda *Commiphora* su niska stabla ili grmovi (slika 5.). Cvjetovi su maleni, listovi nepravilni i nasuprotni. Kora je tamna i gruba, prekrivena dugim trnjem. U shizolizogenim kanalima kore nastaje te se spontano izlučuje balzam. Stabla se zarezivanjem potiču na povećano stvaranje balzama, sušenjem na zraku zaostaje mješavina smole i gume (8). Europska farmakopeja propisuje pripremu oficinalne tinkture otapanjem suhe mire (1:5; otapalo: etanol, 90% V/V) (28).

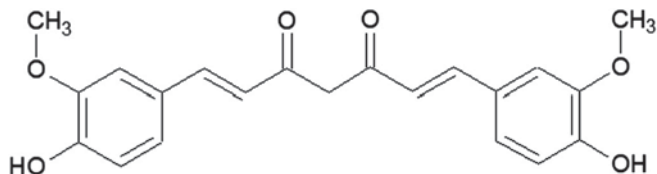


Slika 5. Grm vrste *Commiphora caudata* (Wight & Arn.) Engl. (By Vinayaraj – vlastiti rad, CC BY-SA 3.0, h <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=21086958>)

Mira se primjenjuje za izradu otopina za ispiranje usne sluznice kod upalnih stanja, kao i za zacjeljivanje rana (8). Danas se smatra tradicionalnim biljnim lijekom za navedene indikacije na temelju duge tradicije (27).

Biogenetski gledano, eterično ulje čine furanoseskviterpeni, seskviterpenski ugljikovodici i monoterpenni; smola se uglavnom sastoji od diterpenskih kiselina i njihovih estera, dok gumu većinski čine proteoglikani bogati polimerima glukuronske kiseline (8, 29). Ekstrakti s terpenskim spojevima pokazuju antibakterijsko i antifungalno djelovanje u *in vitro* uvjetima. Furanoseskviterpeni, odnosno frakcija koja sadrži furanodien-6-on i metoksifuranoguaia-9-en-8-on, izazivaju lokalni anestetski učinak primijenjeni kao kapi za oči kod zečeva, a pretpostavljeni mehanizam je blokada kanala natrija na podraživim membranama (30). Kod oralne primjene suspenzije mire na miševima dokazan je analgetički učinak ovisan o dozi koji je poništen naloksonom što podrazumijeva opioidni mehanizam analgezije. Za učinak se također smatraju odgovornim seskviterpeni (25). Istraživanje tradicionalne primjene kombiniranog preparata gumirezina tamjana i mire za liječenje boli identificira TRPV1 kao ključnu farmakološku metu. Na miševima je pokazan antinociceptivni učinak ovisan o dozi te smanjenje izloženosti TRPV1 receptora i njihove osjetljivosti (31).

Kurkuma, *Curcuma longa* L., Zingiberaceae, odnosno podanak daje boju poznatoj smjesi začina *curry*. Podanci su kvrgavi i aromatični, na prerezu izrazito narančaste boje. Veliki listovi su nasuprotni, na dugim peteljka. Cvjetovi su žuti, a cvat oblikuju zaštitni listovi bjelkastozelene do bjelkastoružičaste boje. U ajurvedskoj stomatologiji primjenjuje se kao analgetik s protuupalnim i antiseptičkim svojstvima (32).



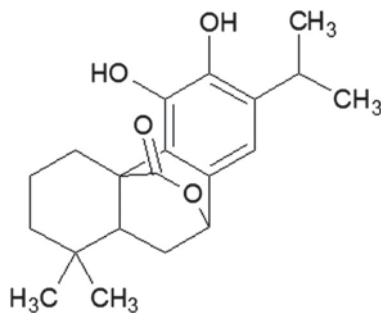
Slika 6. Struktura kurkuminoida

Žuti pigmenti, nazvani kurkuminoidima (slika 6.), danas su u središtu istraživanja zbog zanimljivih farmakoloških svojstava. Predstavljaju smjesu fenolnih spojeva kurkumina, monodesmetoksikurkumina i bisdesmetoksikurkumina. Eterično ulje se sastoji uglavnom od seskviterpena zingiberena, kurkumena, α - i β -turmerona (33). Kurkuminoidi inhibiraju nastanak leukotriena putem lipooksigenaze te utječu na izraženost raznih proupalnih molekula (34). U literaturi je kod ponovne primjene kurkumina zabilježeno ublažavanje boli povezane s upalom: neuropatske, postoperativne i visceralne boli. *In vitro* studije upućuju na mehanizme povezane s TRPV1 receptorom te se pretpostavlja da kurkumin inhibira izraženost, fosforilaciju i translokaciju receptora na membranu (35). Kurkumin je istražen kao analgetik u stomatologiji, smanjuje postoperativnu bol nakon oralnog kirurškog zahvata (36). U kombinaciji s uljem gorušice, smanjuje upalu i bol kod suhe alveole (37).

Unatoč pozamašnom prirodnom bogatstvu Hrvatske, jedna se ljekovita biljka posebno ističe. Riječ je naravno o **kadulji**, *Salvia officinalis* L., Lamiaaceae. Svjetska zdravstvena organizacija u monografiji *Salviae folium* ističe našu dalmatinsku kadulju i njen kemijski sastav (38). Kadulja raste kao polugrm visine do 70 cm. Stabljika je četverobridna, donji dijelovi su drvenasti, a gornji zeljasti. Listovi na peteljka su nasuprotni, dlakavi i eliptični. Dvousnati cvjetovi ljubičaste boje oblikuju prividne klasove na vrhovima ogranaka (8).

Kultivira se još od antike, smatrala se lijekom za sve bolesti, o tome svjedoče i poslovice našeg naroda poput one iz *Flos medicinae*: »*Cur moriatum homo cui salvia ih horto crescit*«, odnosno »Ne umire čovjek kojem kadulja raste u vrtu« (8). Kadulja je namijenjena vanjskoj i unutarnjoj primjeni. Primjenjuje se za

ispiranje i grgljanje kod upalnih stanja sluznice usne šupljine i ždrijela te tonzilarnarne angine (2, 39). Bioaktivne sastavnice kadulje su terpeni, flavonoidi, fenilkarboksilne kiseline i trjeslovine (tanini). Oksidirani monoterpni, tujon, cineol i kamfor su glavne sastavnice eteričnog ulja, koje u *in vitro* uvjetima pokazuju antimikrobno djelovanje širokog spektra (22, 40). Kadulja sadrži brojne tvari s antioksidativnim učinkom, ističu se diterpenski lakton karnozol (slika 7.), ružmarinska kiselina i flavonoidi (41). Pentacikličke triterpenske kiseline kadulje djeluju protuupalno, ursolna kiselina pokazuje dvostruko jači učinak od indometacina na životinjskom modelu (42). Butanolni, vodeno alkoholni i vodeni ekstrakti kadulje izazivaju o dozi ovisnu antinocicepciju na životinjskim modelima, a učinak se poništava naloksonom. Pretpostavlja se da karnozol i triterpenske kiseline imaju modulatorni učinak na TRPA1 receptor (43, 44).

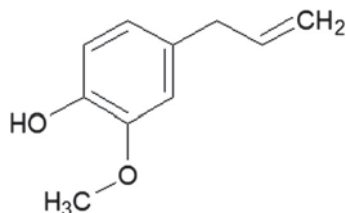


Slika 7. Struktura karnozola

Klinčić, *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et L.M. Perry, Myrtaceae, je vazdazeleno, aromatično i razgranato stablo. Listovi su kožasti i nasuprotni, u početku crvenkasti, a kasnije tamnozeleni. Brojni bijeli cvjetovi su četverodijelni, cvjetišće je cjevasto i crvene boje. Cvjetni pupoljci su najaromatičniji dio biljke, a eterično ulje čini čak 20 % njihove mase.

Prvi zapisi o klinčićevu cvijetu u Europi, potječu iz razdoblja vladavine cara Konstantina, u razdoblju 4. stoljeća nakon Krista, koji je car kao jedan od darova, poslao papi Silvestru I. Za širu rasprostranjenost u Europi zaslužni su Arapi. Od svih opisanih biljaka i njihovih produkata, jedino je klinčićevo eterično ulje, *Caryophylli flores aetheroleum*, priznato kao tradicionalni biljni lijek za privremeno ublažavanje zubobolje povezane sa zubnom šupljinom od strane Europske agencije za lijekove. Upotreba klinčićeva eteričnog ulja je uistinu široka; djeluje protuupalno, spazmolitski i kao stomahik pa se stoga često koristi u liječenju gastrointestinalnih tegoba. Klinčićevo eterično ulje u stomatologiji se koristi kao dezinficijens korijenskih kanala te za smirivanje bolova. Zbog protuupalnog djelovanja, ugodnog okusa i mirisa, koristi se u zubnim pastama te vodicama za usta, u koncentraciji 1–5 %, a u kapima za zube u koncentracijama do 30 %. Pripravak u obliku otopine treba sadržavati minimalno 50 %, a gel do 20 % eteričnog ulja. Upotreba je ograničena na tjedan dana (45). Sastojak je galenske formule za zubobolju, *Guttae antidontalgicae*, dostupne

na našem tržištu. Fenilpropani su glavne sastavnice ulja; eugenol i acetileugenol čine 85 % ulja u odnosu 7:1 (8, 22). Eugenol (slika 8.) se kao čista supstancija rabi u stomatologiji, pomiješan s cinkovim oksidom, privremena je ispunja za zubnu šupljinu (46). Djelovanje ulja se pripisuje upravo eugenolu, zabilježen je široki spektar antibakterijskog i antifungalnog djelovanja *in vitro* (47). Također, eugenol i njegovi derivati su inhibitori ciklooksigenaze 2 i lipooksigenaze 5 (48, 49). Analgetski učinak u stomatologiji objašnjava se utjecajem eugenola na kanale natrija i kalcija (50). Eugenol je aktivator TRPM8 poput mentola, zatim TRPV1, TRPV3 i TRPA1 receptora (51).



Slika 8. Struktura eugenola

Majčinski vrtić, *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip., Asteraceae, ima dugu povijest primjene u europskim narodima. Ova trajnica naraste do 90 cm. Cvat je karakteristično glavičast s velikim bijelim jezičastim cvjetovima (slika 9.). Listovi na peteljkaama su dlakavi, duboko usječeni na 5 do 9 dijelova. Cijela biljka miriše na kamfor (8). Naziv na engleskom jeziku, *feverfew*, otkriva upotrebu majčinskog vrtića kod povišene tjelesne temperature, neki ga autori nazivaju srednjovjekovnim aspirinom. Zabilježena je njegova primjena kod zubobolje prilikom koje su se žvakali svježi listovi. U suvremenoj fitofarmaceutskoj praksi smatra se tradicionalnim biljnim lijekom za sprječavanje migrenoznih glavobolja (52, 53).



Slika 9. Cvat majčinskog vrtića

(CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=216947>)

Premda ova biljka sadrži brojne spojeve, najviše su istraženi seskviterpenski laktoni. Partenolid, α -metilenbutirolaktonski seskviterpen, lokaliziran u žljezdanim dlakama na listovima i cvatu, zbog velike elektrofilnosti metilenske skupine ulazi u interakciju s brojnim bioloških molekulama, osobito sulfhidrilnim skupinama proteina. Izuzev partenolida, do danas je identificirano 45 seskviterpenskih spojeva u majčinskom vratiću, a prisutni su i monoterpeni, prvenstveno kamfor (54). Ekstrakt listova, kao i sam partenolid, inhibiraju lipooksigenazu i fosfolipazu A2 u *in vitro* uvjetima (55). Protuupalnom učinku pridonosi inhibicija genske izraženosti ciklooksigenaze i proupalnih citokina (56). Vodeni ekstrakt pokazuje o dozi ovisan antinociceptivni učinak na štakorima, ali nalokson ne poništava izazvanu analgeziju (57). Učinak na životinjskom modelu akutne boli usporediv je s ibuprofenom i diklofenakom, dok je na modelu kronične boli učinak usporediv s gabapentinom (58). Novija istraživanja ističu aktivaciju i desenzitizaciju TRPA1 receptora partenolidom kao potencijalni mehanizam profilaktičkog djelovanja majčinskog vratića kod migrena (59).

Biljke roda *Zanthoxylum* – **žuto drvo** su se pokazale kao korisno sredstvo kod zubobolje u narodima različitih kultura diljem svijeta. Rod *Zanthoxylum* pripada porodici Rutaceae, a vrste čine aromatični grmovi ili stabla koji rastu u tropskim i umjerenim područjima. Botanička karakteristika ovih vrsta je u prisutnosti trnova na listovima i kori.

U Americi se do danas održao kolokvijalni naziv *toothace tree* za vrstu *Zanthoxylum americanum* Mill., Rutaceae, u doslovnom prijevodu drvo zubobolje (slika 10.). Perikarp lokalnih vrsta se široko koristi u kulinarstvu azijskih



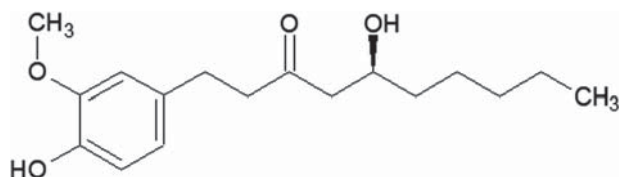
Slika 10. Plodovi i listovi biljke *Zanthoxylum americanum* Mill. (A. Barra – vlastiti rad, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3954834>)

naroda. Pravi sečuanski papar dolazi od vrste samonikle u Kini, *Z. bungeanum* (60). U narodnoj medicini su najčešće rabljeni uvarci (dekokti), macerati i paste načinjene od kore, korjenove kore, perikarpa i sjemenki (61).

Kao potencijalni bioaktivni metaboliti spominju se alkaloidi, amidi, flavonoidi, kumarini, lignani, terpeni i steroli. Vrsta *Z. rhoifolium* Lam., tradicionalno korištena kod zubobolje u Brazilu, ispitana je na modelu akutne boli kod miševa. Ekstrakti kore pokazuju antinociceptivni učinak te se smatra da je lupeol, pentaciklički triterpen, odgovoran za učinak smanjivanja glutamatom posredovanog nociceptivnog odgovora (62). Lupeol pokazuje i protuupalni učinak na više modela upalnih bolesti kod miševa, a djelovanje ispoljava smanjenjem produkcije proupalnih citokina (63). Protuupalni učinci metabolita vrsta roda *Zanthoxylum*, u *in vitro* uvjetima, mogu se pripisati alkaloidima, fenilpropanima, kumarinima i lignanima (61). Zanimljiva je sposobnost ovih vrsta da u korijenu, kori i perikarpu nakupljaju amide koji nastaju kondenzacijom nezasićenih masnih kiselina i alkilamina. Karakteristični alkilamidi, sashooli, pokazuju inhibiciju $A\delta$ mehanonociceptora u *in vitro* uvjetima (64). Učinak ostvaruju preko TRPA1, TRPV1 te podporodice K kanala kalija (65).

Upotreba **đumbira**, *Zingiber officinale* Roscoe., Zingiberaceae, datira čak 5 tisućljeća; važna je biljka u ajurvedskoj i kineskoj tradicionalnoj medicini. Široko je kultivirana vrsta te nije poznata u samoniklom obliku. Iz razgranatog i gomoljasto razdijeljenog podanka izrastaju stabljike, do metra visoke. Cvjetovi s ljubičastocrvenom usnom su zelenkastožute i točkasto ljubičaste boje, složeni u stožasti klas. Listovi su nasuprotni, dugi do 30 cm i svijetlozeleni (8). Đumbir je klinički dokazani biljni antiemetik kod bolesti kretanja (66). S obzirom na povijest primjene, tradicionalne indikacije znatno premašuju opseg klinički ispitane učinkovitosti. Primjerice, zabilježena je upotreba podanka đumbira kod zubobolje u tradicionalnoj kineskoj medicini, a primjenjuje se u obliku paste (67).

Eterično ulje podanka đumbira sastoji se uglavnom od seskviterpena: zingiberena, zingiberola, kurkumena, β -bisabolena i farnezana. Karakteristična prodorna aroma đumbira dolazi od serije homolognih fenola. 6-gingerol (slika 11.) je najzastupljeniji dok fenola s duljim alifatskim lancima ima manje. Sušenjem i



Slika 11. Struktura 6-gingerola

čuvanjem podanka dolazi do dehidratacije gingerola te nastaju odgovarajući šogaoli (22). Ovi fenoli su učinkoviti antioksidansi u *in vitro* uvjetima (68). Ekstrakti đumbira pokazuju protuupalni učinak u *in vitro* i *in vivo* uvjetima, a učinak je mjerljiv s acetilsalicilatnom kiselinom i ibuprofenom (69, 70). Gingeroli i šogaoli inhibiraju ciklooksigenazu, lipooksigenazu i indukciju gena za proupalne posrednike (71). Antinociceptivni učinak đumbira pripisuje se 6-gingerolu te se smatra da djeluju putem vaniloidnih receptora, odnosno TRP kanala (72). Gingeroli i šogaoli su aktivatori TRPV1 i TRPA1 receptora (26).

ZAKLJUČAK

Suvremena farmakološka istraživanja donekle opravdavaju tradicionalna rješenja za zubobolju. Proučavanje mehanizama djelovanja ljekovitog bilja u *in vitro* uvjetima omogućuje zdravstvenim djelatnicima razumijevanje narodnih običaja, koji se zahvaljujući iskustvu zadržavaju. TRP receptori su farmakološka meta kojoj suvremena medicina, posebice u smislu kronične boli, nije pronašla adekvatno rješenje. S druge strane, rastući je opseg znanja o modulaciji TRP receptora biljnim sastavnicama, a temelji se na tradicionalnoj upotrebi. Zubobolja je kao indikacija izrazito zanimljiva jer pruža mogućnost lokalne modulacije receptora dok se izbjegava mogućnost sistemskih nuspojava vezanih uz fiziološku ulogu receptora u homeostazi. Cilj ovako primijenjene terapije je desenzitizacija živčanih završetaka pa slijedi da je potrebna opetovana primjena. Primjerice, terapijski režim za eterično ulja klinčića je kako slijedi: dvije primjene unutar 20 minuta, zatim svaka dva sata dok god je osjet boli još prisutan. Većina opisanih biljnih vrsta su široko dostupne zbog upotrebe u kulinarstvu ili religijskoj praksi.

Medicinal plant preparations used for treatment of toothache

Ž. Maleš, V. Marelja, M. Bojić, I. Duka

Abstract

Toothache is nowadays usually managed with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Before their discovery, people were alleviating pain with medicinal plants. Along with their medicinal properties, hereby described medicinal plants are widely know for their specific aroma to which medicinal use is linked due to their pungent smell and taste. Transient receptor potential (TRP) ion channels are the leading pharmacological targets for development of new

analgesic drugs. Pain signals are formed by interaction of noxious stimuli with TRP receptors of sensory nerves membranes. Repeated application of low doses of agonists, like capsaicin and eugenole, is known to cause desensitization of nerves, thereby inhibiting the pain associated signal transduction. It seems that other pungent substances elicit their pharmacological effects in a similar fashion. Besides the effect on nerve signal transduction, some of discussed phytochemicals are known for their antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial effects. Toothache management with medicinal plants offers an opportunity for local modulation without the possibility of systematic side effects related to homeostatic physiological role of TRP receptors.

Literatura – References

1. Torabinejad M, Walton RE. Endodoncija. Zagreb: Naklada Slap, 2009.
2. Ilic DV, Radicevic BA, Nedelcheva A, Djurovic I, Ostojic D. Traditional dentistry knowledge among Serbs in several Balkan countries. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2017; 6:223–233.
3. Sousa-Valente J, Andreou AP, Urban L, Nagy I. Transient receptor potential ion channels in primary sensory neurons as targets for novel analgesics. *Br J Pharmacol.* 2014; 171:2508–2527.
4. Fernandes E, Fernandes M, Keeble J. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol.* 2012; 166:510–521.
5. O'Neill J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH. Unraveling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain. *Pharmacol Rev.* 2012; 64:939–971.
6. <https://hirc.botanic.hr/fcd/>, datum pristupa: 4.7.2018.
7. <http://www.ema.europa.eu/>, datum pristupa: 4.7.2018.
8. Kuštrak D. Farmakognozija-Fitofarmacija. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga, 2005.
9. Berginc K, Kristl A. The effect of garlic supplements and phytochemicals on the ADMET properties of drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8:295–310.
10. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/4.html>, datum pristupa: 4.7.2018.
11. Siegers CP, Rübke A, Pentz R. Effects of garlic preparations on superoxide production by phorbol ester activated granulocytes. *Phytomedicine* 1999; 6:13–16.
12. Koch HP, Lawson LD. Garlic, the science and therapeutic application of *Allium sativum* L. and related species. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.
13. Wagner H, Wierer M, Fessler B. Effects of garlic constituents on arachidonate metabolism. *Planta Med.* 1987; 53:305–306.
14. Farjana F, Sakib N, Hasan M, Das P, Hossain A I, Rahmatullah M. Antinociceptive activity Studies with Methanol Extract of Onion, Garlic and Ginger in Mice. *Adv Nat Appl Sci.* 2014; 8:169–174.
15. Salazar H, Llorente I, Jara-Oseguera A, García-Villegas R, Munari M, Gordon SE, Rosenbaum T. A single N-terminal cysteine in TRPV1 determines activation

- by pungent compounds from onion and garlic. *Nature Neurosci.* 2008; 11:255–261.
16. Koizumi K, Iwasaki Y, Narukawa M, Iitsuka Y, Fukao T, Seki T, Ariga T, Watanabe T. Diallyl sulfides in garlic activate both TRPA1 and TRPV1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 382:545–548.
 17. <http://apps.who.int/>, datum pristupa: 4.7.2018.
 18. Siddiqui MZ. *Boswellia Serrata*, A Potential Antiinflammatory Agent: An Overview. *Ind J Pharmaceutical Sci.* 2011; 73:255–261.
 19. Singh GB, Atal CK. Pharmacology of an extract of salai guggal ex-*Boswellia serrata*, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Agents Actions.* 1986; 18:407–412.
 20. Prabhavathi K, Chandra USJ, Soanker R, Rani PU. A randomized, double blind, placebo controlled, cross over study to evaluate the analgesic activity of *Boswellia serrata* in healthy volunteers using mechanical pain model. *Ind J Pharmacol.* 2014; 46:475–479.
 21. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/08/WC500095879.pdf, datum pristupa: 4.7.2018.
 22. Kovačević N. Osnovi farmakognozije. Beograd: Srpska školska knjiga, 2004.
 23. Prabuseenivasan S, Jayakumar M, Ignacimuthu S. *In vitro* antibacterial activity of some plant essential oils. *BMC Compl Altern Med.* 2006; 30:39.
 24. Kalembe D, Kunicka A. Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oils. *Curr Med Chem.* 2003; 10:813–829.
 25. Atta AH, Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol.* 1998; 60:117–124.
 26. Premkumar LS. Transient receptor potential channels as targets for phytochemicals. *ACS Chem Neurosci.* 2014; 5:1117–1130.
 27. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/12/WC500119971.pdf, datum pristupa: 4.7.2018.
 28. European Pharmacopoeia. 7th ed. Myrrh tincture – Myrrhae tinctura. Strasbourg: Council of Europe, 2008.
 29. Wiendl RM, Müller BM, Franz G. Proteoglycans from the gum exudate of myrrh. *Carbohydrate polymers.* 1995; 28:217–226.
 30. Dolara P, Corte B, Ghelardini C, Pugliese AM, Cerbai E, Menichetti S, Lo Nostro A. Local anaesthetic, antibacterial and antifungal properties of sesquiterpenes from myrrh. *Planta Med.* 2000; 66:356–358.
 31. Hu D, Wang C, Li F, Su S, Yang N, Yang Y, Tang Z A. Combined Water Extract of Frankincense and Myrrh Alleviates Neuropathic Pain in Mice via Modulation of TRPV1. *Neural Plasticity.* 2017; 3710821.
 32. Gupta R, Ingle N A, Kaur N, Yadav P, Ingle E, Charania Z. Ayurveda in Dentistry: A Review. *J Inter Oral Health.* 2015; 7:141–143.
 33. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/14.html>, datum pristupa: 4.7.2018.
 34. Chainani-Wu N. Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med.* 2003; 9:161–168.

35. Yang M, Wang J, Yang C, Han H, Rong W, Zhang G. Oral administration of curcumin attenuates visceral hyperalgesia through inhibiting phosphorylation of TRPV1 in rat model of ulcerative colitis. *Molecular Pain*. 2017; 13:1744-806917726416.
36. Maulina T, Diana H, Cahyanto A, Amaliya A. The efficacy of curcumin in managing acute inflammation pain on the post-surgical removal of impacted third molars patients: A randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2018; 00:1-7.
37. Lone P A, Ahmed SW, Prasad V, Ahmed B. Role of turmeric in management of alveolar osteitis (dry socket): A randomised clinical study. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2018; 8:44-44.
38. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17534en/s17534en.pdf#page=351>, datum pristupa: 4.7.2018.
39. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2017/07/WC500231355.pdf, datum pristupa: 4.7.2018.
40. Bradley P. *British Herbal Compendium, a handbook of scientific information on widely used plant drugs. Companion to the British Herbal Pharmacopoeia. Vol 2.* Bournemouth: British Herbal Medicine Association, 2006.
41. Ghorbani A, Esmaeilzadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J Tradit Complement Med*. 2017; 7:433-440.
42. Wichtl M. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. A Handbook for Practice on a Scientific Basis.* 3rd ed. Stuttgart: Medpharm, 2004.
43. Qnais EY, Abu-Dieyh M, Abdulla FA, Abdalla SS. The antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Salvia officinalis* leaf aqueous and butanol extracts. *Pharm Biol*. 2010; 48:1149-1156.
44. Rodrigues MR, Kanazawa LK, Das Neves TL, Da Silva CF, Horst H, Pizzolatti MG, Santos AR, Baggio CH, Werner MF. Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice. *J Ethnopharmacol*. 2012; 139:519-526.
45. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/12/WC500119925.pdf, datum pristupa: 4.7.2018.
46. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/12/WC500119923.pdf, datum pristupa: 4.7.2018.
47. Laekeman GM, Van Hoof L, Haemers A, Vanden Berghe DA, Herman AG, Vlietinck AJ. Eugenol a valuable compound for *in vitro* experimental research and worthwhile for further *in vivo* investigation. *Phytother Res*. 1990; 4:90-96.
48. Dewhirst FE. Structure/activity relationship for inhibition of prostaglandin cyclooxygenase by phenolic compounds. *Prostaglandins*. 1980; 20:209-222.
49. Naidu KA. Eugenol-an inhibitor of lipoxygenase-dependent lipid peroxidation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1995; 53:381-383.
50. Li HY, Lee BK, Kim JS, Jung SJ, Oh SB. Eugenol inhibits ATP-induced P2X currents in trigeminal ganglion neurons. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2008; 12:315-321.
51. Vriens J, Nilius B, Vennekens R. Herbal Compounds and Toxins Modulating TRP Channels. *Curr Neuropharmacol*. 2008; 6:79-96.

52. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2011/01/WC500100983.pdf, datum pristupa: 4.7.2018.
53. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/06/WC500107719.pdf, datum pristupa: 4.7.2018.
54. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/30.html>, datum pristupa: 4.7.2018.
55. Makheja AN, Bailey JM. A platelet phospholipase inhibitor from the medicinal herb feverfew (*Tanacetum parthenium*). Prostaglandins Leukot Med. 1986; 8:653–660.
56. Capasso F. The effect of an aqueous extract of *Tanacetum parthenium* L. on arachidonic acid metabolism by rat peritoneal leukocytes. J Pharmacy Pharmacol. 1986; 38:71–72.
57. Jain NK, Kulkarni SK. Antinociceptive and anti inflammatory effects of *Tanacetum parthenium* L. extract in mice and rats. J Ethnopharmacol. 1999; 68:251–259.
58. Di Cesare Mannelli L, Tenci B, Zanardelli M, Maidecchi A, Lugli A, Mattoli L, Ghelardini C. Widespread pain reliever profile of a flower extract of *Tanacetum parthenium*. Phytomed. 2015; 22:752–758.
59. Materazzi S, Benemei S, Fusi C, Galdani R, De Siena G, Vastani N, Nassini R. Parthenolide inhibits nociception and neurogenic vasodilatation in the trigemino-vascular system by targeting TRPA1 channel. Pain. 2013; 154:2750–2758.
60. <https://www.britannica.com/plant/Zanthoxylum>, datum pristupa: 4.7.2018.
61. Javier Patiño LO, Prieto RJA, Cuca SLE. *Zanthoxylum* Genus as Potential Source of Bioactive Compounds. U: Bioactive Compounds in Phytomedicine. Rijeka: InTech, 2012.
62. Pereira SS, Lopes LS, Marques RB, Figueiredo KA, Costa DA, Chaves MH, Almeida FR. Antinociceptive effect of *Zanthoxylum rhoifolium* Lam. (Rutaceae) in models of acute pain in rodents. J Ethnopharmacol. 2010; 129:227–231.
63. Saleem M. Lupeol, A Novel Anti-inflammatory and Anti-cancer Dietary Triterpene. Cancer Lett. 2009; 285:109–115.
64. Tsunozaki M, Lennertz RC, Vilceanu D, Katta S, Stucky CL, Bautista DM. A »toothache tree« alkylamide inhibits A δ mechanonociceptors to alleviate mechanical pain. J Physiol. 2013; 591:3325–3340.
65. Slack JP. Molecular Pharmacology of Chemesthesis. U: Chemosensory Transduction. Cambridge, Massachusetts,: Academic Press, 2016.
66. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/09/WC500112678.pdf, datum pristupa: 4.7.2018.
67. Kapoor LD. Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1990.
68. Masuda Y, Kikuzaki H, Hisamoto M, Nakatani N. Antioxidant properties of gingerol related compounds from ginger. Biofactors. 2013; 21:293–296.
69. Suekawa M, Yuasa K, Isono M. Pharmacological studies on ginger: IV. Effects of (6)-shogaol on the arachidonic cascade. Folia Pharmacol Japan. 1986; 88:236–270.

70. Rayati F, Hajmanouchehri F, Najafi E. Comparison of anti-inflammatory and analgesic effects of Ginger powder and Ibuprofen in postsurgical pain model: A randomized, double-blind, case-control clinical trial. *Dental Res J.* 2017; 14:1–7.
71. Kim JK, Kim Y, Na KM, Surh YJ, Kim TY. [6]-gingerol prevents UVB-induced ROS production and COX-2 expression *in vitro* and *in vivo*. *Free Rad Res.* 2007; 41:603–614.
72. Sharifi-Rad M, Varoni EM, Salehi B, Sharifi-Rad J, Matthews KR, Ayatollahi SA, Kobarfard F, Ibrahim SA, Mnayer D, Zakaria ZA, Sharifi-Rad M, Yousaf Z, Iriti M, Basile A, Rigano D. Plants of the Genus *Zingiber* as a Source of Bioactive Phytochemicals: From Tradition to Pharmacy. *Molecules.* 2017; 22:2145.

Primljeno 10. srpnja 2018.