

Salicilna kiselina-primjena u medicini, kozmetici i utjecaj na zdravlje

Marić, Mateja

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:808913>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Prehrambena tehnologija**

Mateja Marić
0058215906

**SALICILNA KISELINA – PRIMJENA U MEDICINI,
KOZMETICI I UTJECAJ NA ZDRAVLJE**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Kemija i biokemija hrane

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Zagreb, 2022.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Prehrambena tehnologija

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda
Laboratorij za kemiju i biokemiju hrane

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Prehrambena tehnologija

Salicilna kiselina-primjena u medicini, kozmetici i utjecaj na zdravlje

Mateja Marić, 0058215906

Sažetak: Salicilna kiselina je *o*-hidroksibenzojeva kiselina ili 2-hidroksibenzojeva kiselina koja se može pronaći u velikom broju biljaka kao biljni hormon. Salicilna kiselina može se sintetizirati iz vrbe, fenilalanina, Kolbe-Schmitt reakcijom i hidrolizom aspirina. Acetilirani derivat salicilne kiseline odnosno aspirin je jedan od najkorištenijih lijekova koji se koristi za liječenje boli, upala, groznice te smanjuje rizik od srčanog udara. Neke analize pokazuju učinkovitost salicilne kiseline u liječenju akni. Moguća je oralna i lokalna primjena salicilne kiseline. Oralnom primjenom salicilne kiseline i njenih derivata najčešće dolazi do gastrointestinalne iritacije dok lokalna primjena na velikoj površini kože može uzrokovati apsorpciju u krvotok što izaziva toksičnost odnosno salicilizam.

Ključne riječi: salicilna kiselina, sinteza, aspirin, akne, toksičnost

Rad sadrži: 22 stranice, 14 slika, 1 tablicu, 41 literaturni navod

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: prof. dr. sc. Irena Landeka Jurčević

Datum obrane: 08. srpnja 2022.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study Food Technology

Department of Food Quality Control
Laboratory for Food Chemistry and Biochemistry

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Food Technology

Salicylic acid-application in medicine, cosmetics and impact on health

Mateja Marić, 0058215906

Abstract: Salicylic acid is o-hydroxybenzoic acid or 2-hydroxybenzoic acid which can be found in a large number of plants as a plant hormone. Salicylic acid can be synthesized from willow, phenylalanine, with Kolbe-Schmitt reaction and hydrolysis of aspirin. Acetylated derivate of salicylic acid or aspirin is one of the most widely used drugs used to treat pain, inflammation, fever and reduce the risk of heart attack. Some analyses show the effectiveness of salicylic acid in treating acne. Salicylic acid can have oral and topical application. With oral application most common is gastrointestinal irritation, while topical application on a large area of skin may cause absorption into the bloodstream, causing toxicity or salicylism.

Keywords: salicylic acid, synthesis, aspirin, acne, toxicity

Thesis contains: 22 pages, 14 figures, 1 table, 41 references

Original in: Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: PhD. Irena Landeka Jurčević, Full Professor

Thesis defended: July 8, 2022

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. SALICILNA KISELINA.....	2
2.1.1. BIOLOŠKE FUNKCIJE.....	3
2.1.2. KEMIJSKA STRUKTURA I SVOJSTVA SALICILNE KISELINE	3
2.1.3. DERIVATI SALICILNE KISELINE.....	4
2.2. SINTEZA SALICILNE KISELINE.....	5
2.2.1. SINTEZA IZ VRBE	5
2.2.2. SINTEZA IZ FENILALANINA	7
2.2.3. KOLBE-SCHMITT REAKCIJA.....	8
2.2.4. HIDROLIZA ASPIRINA.....	10
2.3. MODIFIKACIJE SALICILNE KISELINE	11
2.4. PRIMJENA U MEDICINI	12
2.4.1. ASPIRIN.....	12
2.5. PRIMJENA U KOZMETICI.....	15
2.5.1. SALICILATI U KOZMETICI.....	15
2.5.3. UTJECAJ SALICILNE KISELINE NA AKNE	16
2.6. SALICILNA KISELINA U HRANI.....	16
2.7. NEPOVOLJNI UČINCI SALICILNE KISELINE.....	17
2.7.1 TOKSIČNOST.....	17

2.7.2. SALICILIZAM	18
3.ZAKLJUČAK	19
4.POPIS LITERATURE	20

1. UVOD

Ljekovitost vrbine kore i lišća poznata je od davnina. Hipokrat je 400. god. pr. Krista preporučivao uporabu listova vrbe za liječenje očnih bolesti i ublaživanje bolova pri porođaju. Johann Buchner je 1828. godine ekstrahirao gorku, žučkastu tvar iz infuzije kore vrbe, koju je nazvao salicinom prema latinskom nazivu za vrbu (*salix*), a već godinu dana poslije Henri Leroux proizveo je čisti kristalni salicin. 1838. godine Raffaele Piria razdvojio je salicin na šećer i aromatske spojeve kuhanjem u kiselim uvjetima. Oksidacijom tih aromatskih spojeva dobio je bezbojne kristale, odnosno salicilnu kiselinu. Međutim, kako je salicilna kiselina nadraživala sluznicu usta, te uzrokovala gastritis i mučninu znanstvenici su tražili rješenje za nuspojave koje je izazivala što je i uspjelo Felixu Hoffmannu koji je proizveo je acetilsalicilnu kiselinu, koja je uzrokovala neznatne nuspojave u usporedbi sa salicilnom kiselinom.

Salicilna kiselina ima antireumatsko, protuupalno, antiseptičko djelovanje kao i veliki značaj u medicini odnosno farmaceutskoj industriji, kozmetici i dermatologiji kao pomoć kod problema s aknama, psorijazom te kod upala, bolova i drugo.

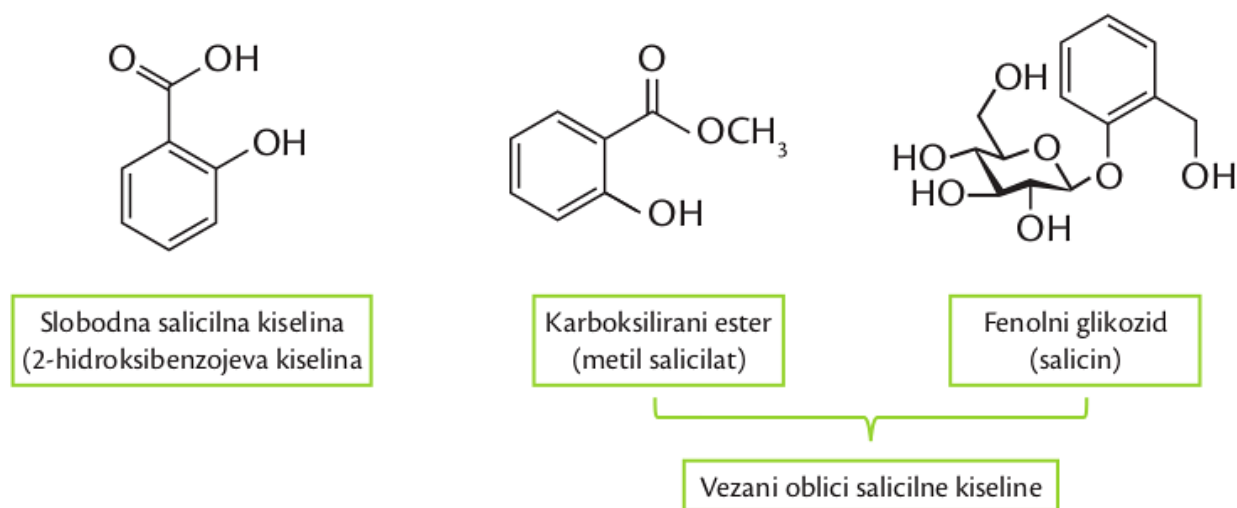
Cilj rada bio je prikazati značaj salicilne kiseline u svakodnevnom životu te prikazati načine sinteze salicilne kiseline i njeno korištenje.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. SALICILNA KISELINA

Salicilna kiselina (prema lat. *Salix*: vrba), $C_6H_4(OH)COOH$, je *o*-hidroksibenzojeva kiselina ili 2-hidroksibenzojeva kiselina, bijela i kristalna tvar, teško topljiva u hladnoj vodi, a lako topljiva u alkoholu, eteru i vrućoj vodi. Može se pronaći u mnogim biljkama kao biljni hormon. Pojavljuje se kao slobodna, vezana ili u obliku estera (slika 1) (Varga i sur., 2018).

Salicilna kiselina se danas koristi u kozmetici, služi kao antiseptik u pastama za zube te se koristi u proizvodnji lijekova. Industrijski se proizvodi reakcijom natrijeva fenolata i ugljikova dioksida odnosno grijanjem natrijeva fenolata s ugljikovim dioksidom pod tlakom i temperaturom 130 °C. Salicilna kiselina ima talište pri 159 °C, a vrelište pri 211 °C (Hrvatska enciklopedija, 2007; Grlić, 1988).



Slika 1. Različiti oblici salicilne kiseline (Varga i sur., 2018)

Slobodna salicilna kiselina pojavljuje se u mnogim biljkama, neke od njih su različite vrste končara (*Spiraea*) (Brown, 2016).

U cvjetovima končare primarni sastojci su salicilati kao i salicin, metil salicilat i salicil aldehid. U probavnom sustavu dolazi do oksidiranja navedenih molekula u salicilnu kiselinu. Tijekom obrane biljke od patogena, salicilna kiselina ima signalnu ulogu. Lako hlapljivi ester

salicilne kiseline prenosi signal za obranu.

2.1.1. Biološke funkcije

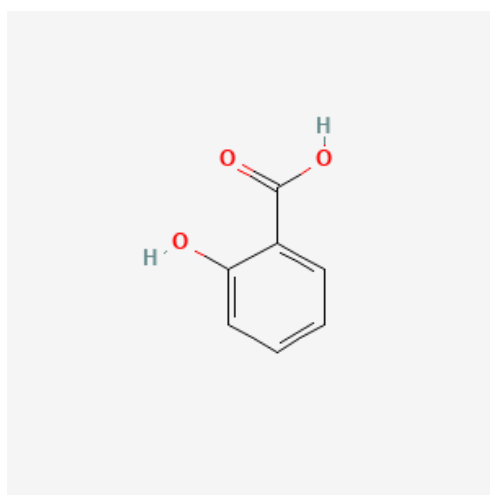
Salicilna kiselina ima važnu ulogu u regulaciji fizioloških i biokemijskih procesa u životu biljke odnosno regulaciji klijanja, fotosinteze, vegetativnog rasta, respiracije, cvjetanja, termogeneze, proizvodnje sjemena i starenja (Hudika, 2018; Varga i sur., 2018).

Također ima signalnu ulogu u obrani biljke od patogena. Salicilna kiselina ima ulogu u odgovoru biljaka na biotske i abiotske stresove (suša, toksičnost teških metala, hlađenje, toplina, osmotski stres) (Rivas-San Vicente, 2011).

Salicilna kiselina i acilirani derivat salicilne kiseline imaju važnu ulogu za ljude. Tako se salicilna kiselina koristi u tretmanima za liječenje akni, psorijaze i bradavica. Acilirani derivat salicilne kiseline odnosno aspirin je jedan od najkorištenijih lijekova koji se koristi za liječenje boli, upala, groznice te smanjuje rizik od srčanog udara (Dempsey i Klessig, 2017).

2.1.2. Kemijska struktura i svojstva salicilne kiseline

Salicilna kiselina (slika 2.) (Anonymous 1, 2022) je kemijski spoj molekulske formule $C_7H_6O_3$ koji u svojoj strukturi sadrži fenolni prsten, karboksilnu skupinu i hidroksilnu skupinu (Pittelkow i Genebriera, 2009).



Slika 2. Kemijska struktura salicilne kiseline (Anonymous 1, 2022)

Salicilna kiselina sadrži različita svojstva te osim antiseptičkog, antipiretskog i protuupalnog svojstva ima određenu topljivost te određeno vrelište, gustoću i molarnu masu (tablica 1).

Tablica 1. Fizikalna svojstva salicilne kiseline (Anonymous 2, 2022)

IUPAC naziv	2-hidroksibenzojeva kiselina
Molekulska formula	C ₇ H ₆ O ₃
Vrelište	211 °C
Gustoća	1.443 g/cm ³
Molarna masa	138.121 g/mol

2.1.3. Derivati salicilne kiseline

Salicilna kiselina prolazi kroz razne modifikacije pomoću modificirajućih enzima koji pretvaraju salicilnu kiselinu u njene neaktivne derivate (Dempsey i Klessig, 2017).

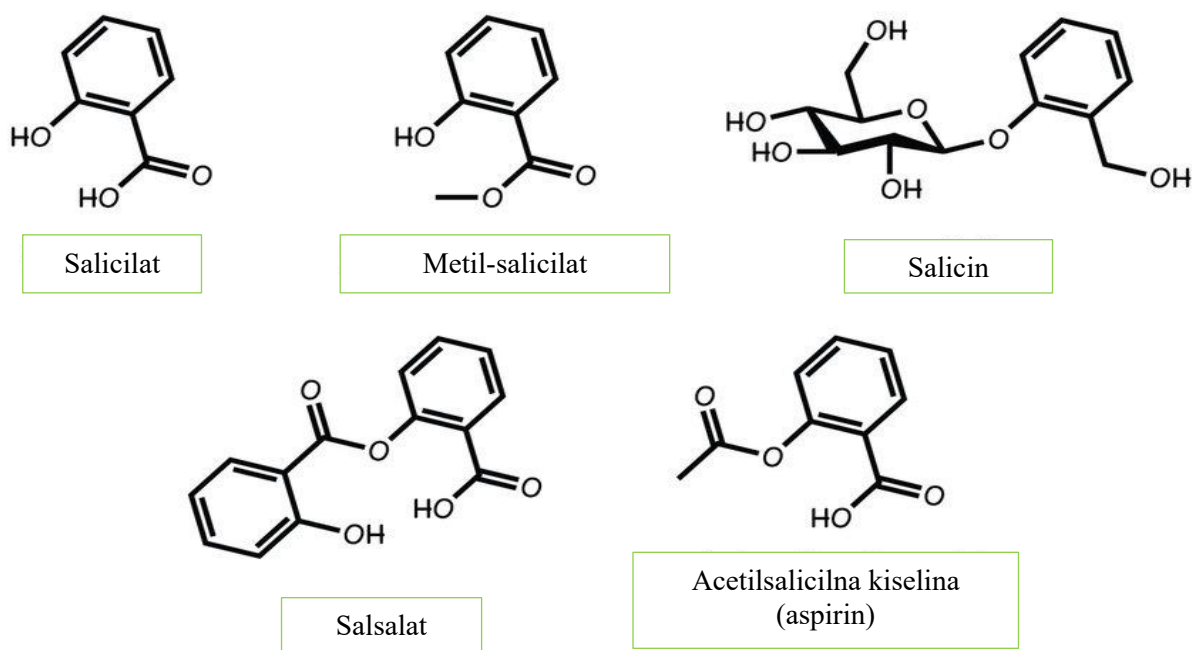
Salicilati su prisutni u nekoliko biljnih vrsta. Tako se salicin i metil-salicilat, poznat kao mirisno ulje zimzelena, mogu pronaći kod livade. Nakon probave dolazi do pretvorbe navedenih derivata u salicilnu kiselinu.

Najpoznatiji derivat salicilne kiseline je acetilsalicilna kiselina pod drugim nazivom aspirin. Salicilati ublažavaju simptome nastale pomoću enzima ciklooksigenaze COX1 i COX2. Navedeni enzimi pretvaraju arahidonsku kiselinu u prostaglandine, hormone odgovorne za bol, upalu i ostale simptome za koje su pomoć upravo salicilati, aspirin ili salicilna kiselina.

Aspirin acetilira serinski ostatak u blizini aktivnog mjesta COX1 I COX2 te time inhibira navedene enzime onemogućujući pristup arahidonskoj kiselini. S druge strane, sama salicilna kiselina i njeni prirodni derivati su slabi inhibitori enzima COX1 i COX2 što pokazuje

da salicilati osim na prethodno navedene enzime djeluju i na druge komponente u organizmu (Klessig i sur., 2016).

Neki od derivata salicilne kiseline su salicilat, metil-salicilat, salicin, salsalat, acetilsalicilna kiselina i mnogi drugi (slika 3).



Slika 3. Derivati salicilne kiseline (Steinberg i sur., 2013)

2.2. SINTEZA SALICILNE KISELINE

2.2.1. Sinteza iz vrbe

Bijela vrba (slika 4.) odnosno lat. *Salix alba* pripada porodici *Salicaceae* te ima protuupalno, antidotsko, analgetsko, antireumatsko i antiseptičko djelovanje (Varga i sur., 2018).

Visoke razine salicilata mogu se pronaći u vrbi i još nekoliko biljnih vrsta. Ljekoviti dio vrbe je njena kora koja se skuplja u proljeće guljenjem s grane. Nakon toga se suši te usitnjava u prah (Toplak Gale, 2001).

Latinsko ime vrbe *Salix* poslužilo je za naziv aktivnog ekstrakta vrbe koji je nazvan salicin.

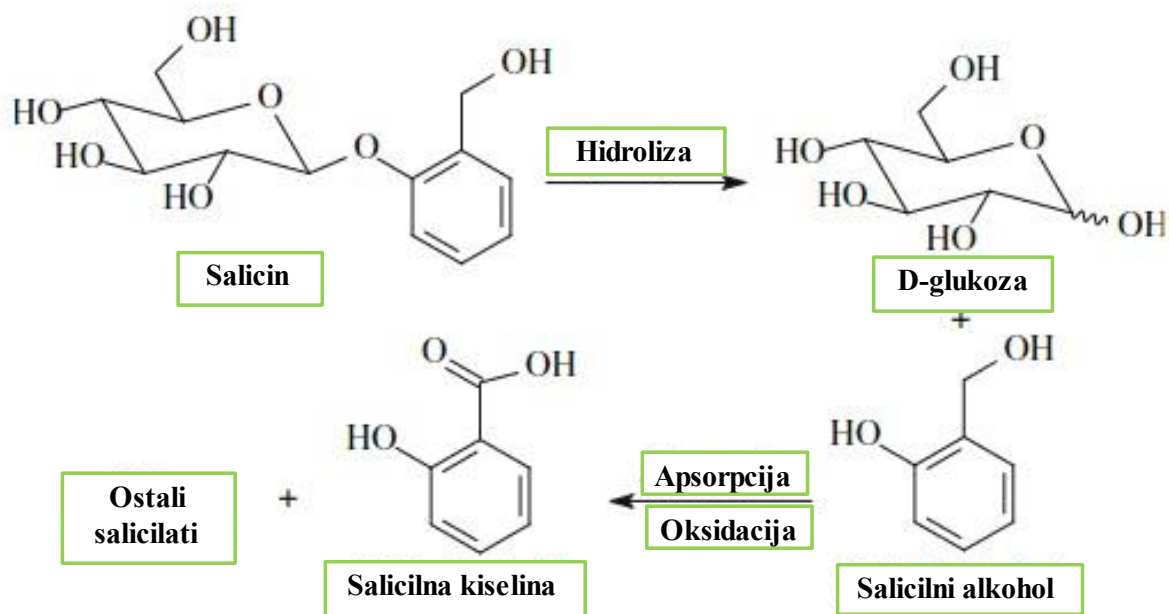
Salicin je β -glukozid sastavljen od salicilnog alkohola vezanog na β -D-glukozi. Salicin je prvi put izoliran i ekstrahiran iz kore vrbe 1828. godine od strane Johanna Buchnera (Varga i sur., 2018).



Slika 4. Bijela vrba (Anonymous 3, 2022)

Hidrolizom salicina (slika 5.) nastaje salicilni alkohol i D glukoza. Salicilni alkohol se zatim oksidira u salicilnu kiselinu i ostale salicilate (saligenin, salicilurska kiselina, salicil glukuronid i gentizinska kiselina) (Mahdi, 2010).

Vrbina kora sadrži 1,5–11 % glikozida (salicin, populin, salikortin, fragilin, tremulacin), 8–20 % tanina (katehin i galotanin), aromatične aldehide i kiseline (salidrozi, vanilin, siringin, salicilna kiselina, kofeinska kiselina, ferulinska kiselina), salicilni alkohol (saligenin) te flavonoide (Shivatara i sur., 2014).



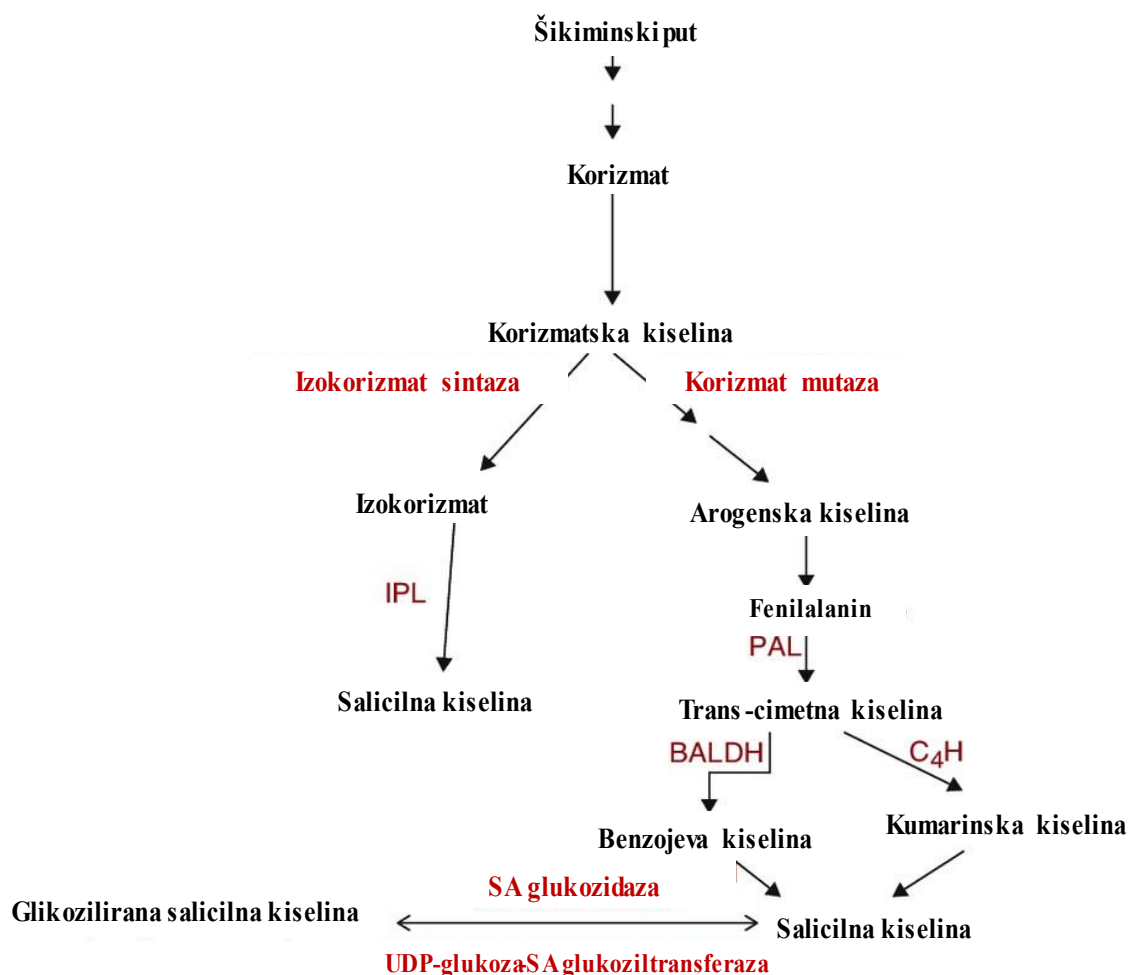
Slika 5. Hidroliza salicina (Mahdi, 2010)

2.2.2. Sinteza iz fenilalanina

Salicilna kiselina može se sintetizirati iz fenilalanina putem cimernih i benzojevih kiselina koje su međuprodukti u nastanku fenolnih komponenata iz šikiminske kiseline. Naknadno je otkriveno da se može sintetizirati i iz izokorizmata (Bandurska i Stroiński, 2005).

Postoje 2 puta sinteze salicilne kiseline (slika 6). Prvi put omogućava obranu od patogena te kreće sintezom iz korizmata. Sintetizira se salicilna kiselina kroz dvije reakcije katalizirane izokorizmat sintazom i izokorizmat piruvat liazom. Neke studije otkrivaju da se većina salicilne kiseline proizvodi iz izokorizmata, nastalog reakcijom kataliziranom izokorizmat sintazom.

Drugi put kao supstrat koristi fenilalanin koji se uz fenilalanin amonij liazu (PAL) pretvara u *trans*-cimetnu kiselinu iz koje preko benzojeve kiseline i kumarinske kiseline nastaje salicilna kiselina (Chen i sur., 2009).



Slika 6. Sinteza salicilne kiseline šikiminskim putem (Per, 2017)

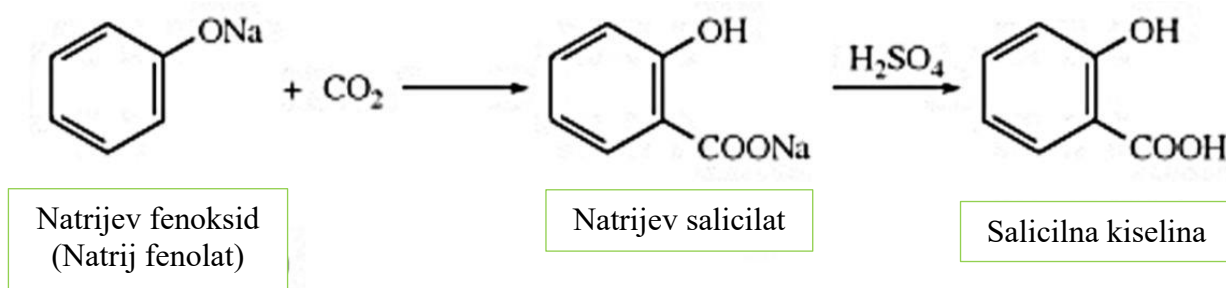
2.2.3. Kolbe-Schmitt reakcija

Salicilnu kiselinu je 1860. godine sintetizirao H. Kolbe zagrijavanjem smjese fenola i natrija u prisutnosti ugljikovog dioksida pri atmosferskom tlaku. Naknadno je došao do otkrića da se upotrebom natrijeva fenoksida povećava prinos salicilne kiseline. R. Schmitt je modificirao Kolbe-ovu reakciju 1884. godine tako što se reakcija odvijala pri povišenom tlaku što je povećalo prinos salicilne kiseline.

Kolbe-Schmitt reakcija predstavlja reakciju karboksilacije fenoksida alkalijskog metala s ugljikovim dioksidom u hidroksibenzojevu kiselinu pri kojoj je glavni produkt salicilna

kiselina (slika 7) (Brown, 2016).

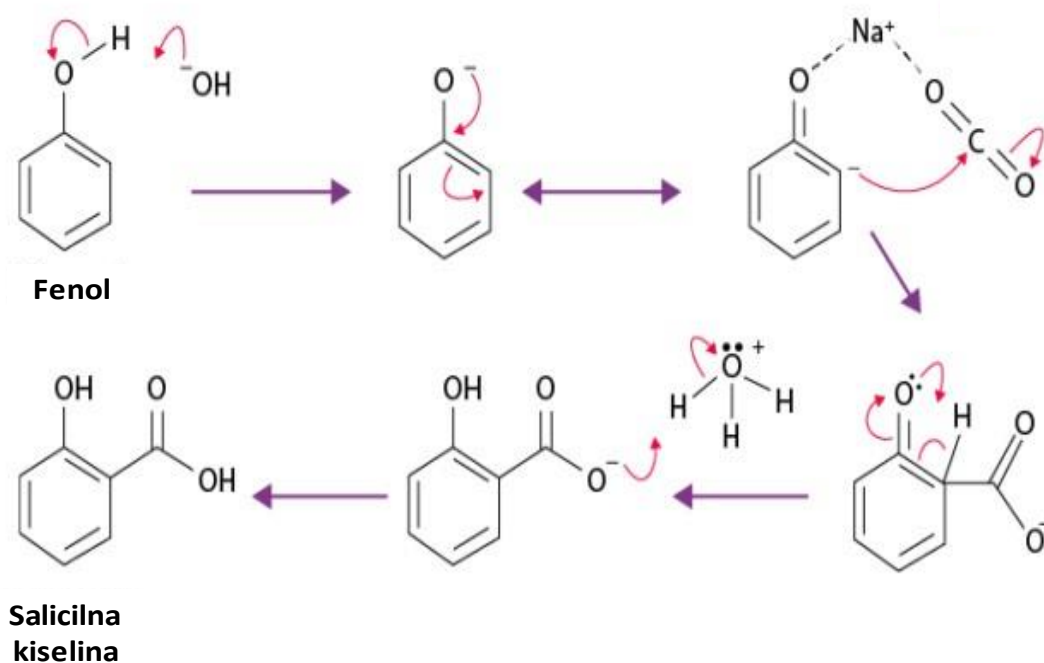
Uz salicilnu kiselinu nastaju i hidroksibenzojeva kiselina i 4-hidroksiizoftalna kiselina, ali u malim količinama. Upotrebom kalijevog fenoksida umjesto natrijevog fenoksida, spomenuta hidroksibenzojeva kiselina nastaje u suvišku (Marković i sur., 2002).



Slika 7. Kolbe-Schmitt reakcija (Brown, 2016)

Prvi izračuni dali su naslutiti da je riječ o egzotermnom procesu sa tri prijelazna stanja i tri intermedijera. U prvom koraku dolazi do napada molekule ugljikovog dioksida na kisik-natrij vezu natrijevog fenoksida koja je polarizirana te dolazi do formiranja intermedijernog kompleksa NaPh-CO_2 . Slijedi napad elektrofilnog ugljikovog atoma na prsten te se ta reakcija odvija preko dva prijelazna stanja formirajući dva intermedijera. Jedan od međuprodukata pretvara se u konačni produkt odnosno natrijev salicilat. Pretvorba se odvija preko 1,3-proton pomaka od ugljikovog do kisikovog atoma što uključuje i deprotoniranje ugljikovog atoma te protoniranje kisikovog atoma preko prijelaznog stanja (slika 8) (Anonymous 4, 2022).

Intermedijeri nastali nakon napada elektrofilnog ugljikovog atoma mogu biti podvrgnuti reverzibilnoj reakciji zbog niske energije aktivacije. Povećanim tlakom ugljikovog dioksida ravnoteža se pomiče prema nastanku produkata reakcije. Teorijska studija potvrđuje odvijanje Kolbe-Schmitt reakcija preko tri intermedijera dok FT-IR studija pokazuje da se reakcija može odvijati i preko dva intermedijera (Marković i sur., 2002).

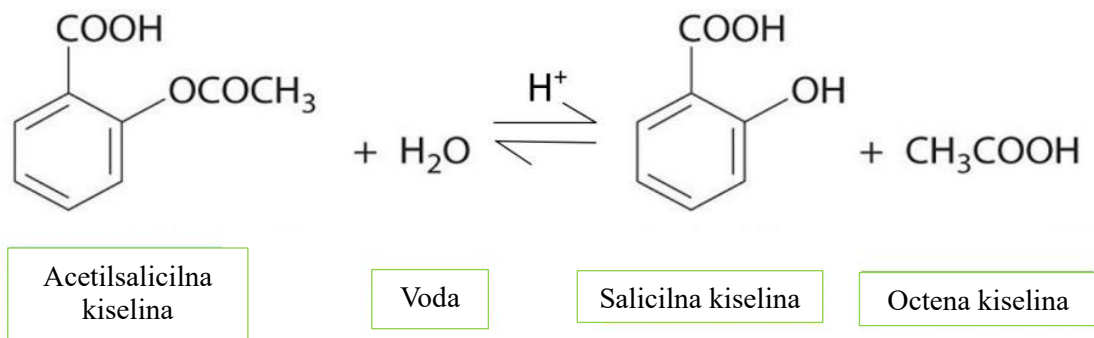


Slika 8. Mehanizam Kolbe-Schmitt reakcije (Anonymous 4, 2022)

2.2.4. Hidroliza aspirina

U prisustvu vode dolazi do hidrolize acetilsalicilne kiseline na salicilnu kiselinu i octenu kiselinu (slika 9) (Gruden, 2019). Aspirinu (acetilsalicilna kiselina) se povećava stabilnost smanjenim kontaktom s vodom, nukleofilima i baznim supstancama (Mijin i sur., 2002).

Hidroliza acetilsalicilne kiseline može biti spontana ili katalizirana hidrolazama odnosno u ovom slučaju karboksiesterazama. Spontana hidroliza najčešće se događa u kiselom mediju želuca. Eksperiment inkubacije acetilsalicilne kiseline s otopinom željezova (III) klorida (Tinderov reagens), potvrđuje spontanu hidrolizu. Početak eksperimenta uključuje žuto obojenje otopine koja prilikom oslobađanja salicilne kiseline postaje ljubičasto obojena zbog reakcije salicilne kiseline sa Fe^{3+} ionima (Bojić, 2015; Sikirica, 2011).

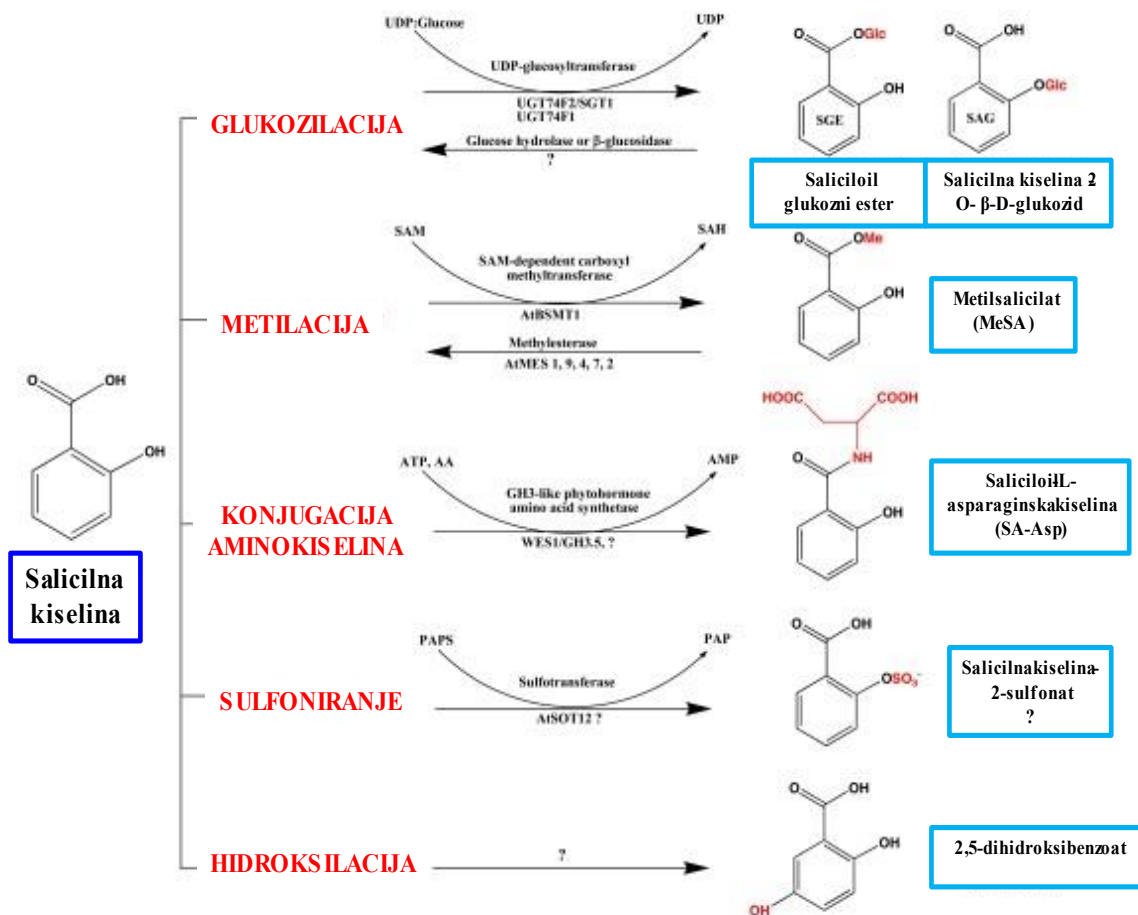


Slika 9. Hidroliza aspirina (Gruden, 2019)

2.3. MODIFIKACIJE SALICILNE KISELINE

Sintetizirana salicilna kiselina može proći niz kemijskih modifikacija kao što su glukozilacija, metiliranje i konjugacija aminokiselina (slika 10) (Dempsey i sur., 2011). Modifikacije uglavnom inaktiviraju salicilnu kiselinu.

Prilikom glukozilacije, barem dvije UDP- glukoziltransferaze glukoziliraju salicilnu kiselinu prilikom koje nastaje salicilna kiselina 2-O-β-D-glukozid i saliciloil-glukozni ester. Metiliranjem uz pomoć karboksil-metiltransferaze nastaje metilsalicilat (MeSA). Konjugacijom aminokiselina nastane saliciloil-L-asparaginska kiselina. Moguće modifikacije su i sulfoniranje i hidroksilacija (Dempsey i sur., 2011).



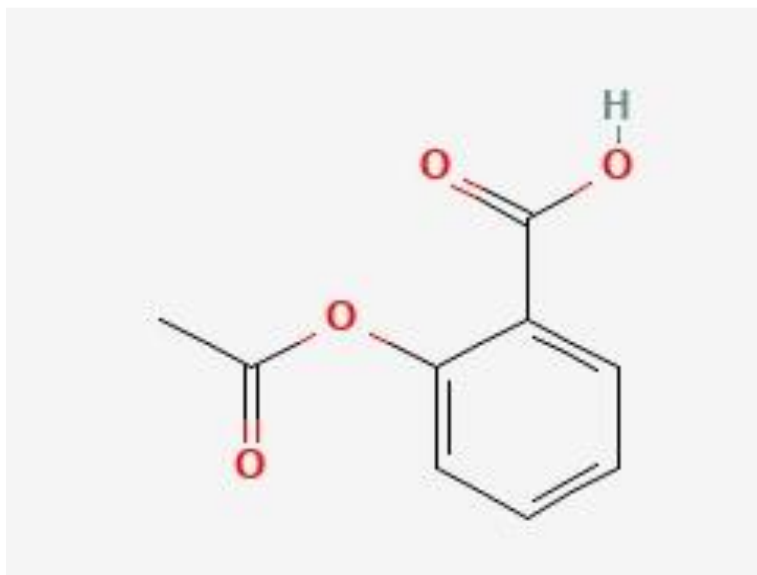
Slika 10. Modifikacije salicilne kiseline (Dempsey i sur., 2011)

2.4. PRIMJENA U MEDICINI

2.4.1. Aspirin

Prva upotreba salicilata koja je za cilj imala smanjenje bolova, zabilježena je godinama prije Krista. Razvojem kemije sintetizirana je acetilsalicilna kiselina od strane Gerhardta, 1853. godine, iz salicilne kiseline i acetanhidrida odnosno anhidrida octene kiseline. Salicilna kiselina se najprije koristila u obliku natrijevog salicilata zbog iritiranja usta, grla i želuca. 1897. godine, Felix Hoffmann je preko proučavanja Gerhardtove sinteze došao do zaključka da će acetyliranje salicilne kiseline smanjiti neželjene nuspojave prilikom uzimanja.

Friedrich Bayer, 1899. godine, registrira acetilsalicilnu kiselinu pod nazivom Aspirin® (Mijin i sur., 2002).



Slika 11. Kemijska struktura acetilsalicilne kiseline (Anonymous 5, 2022)

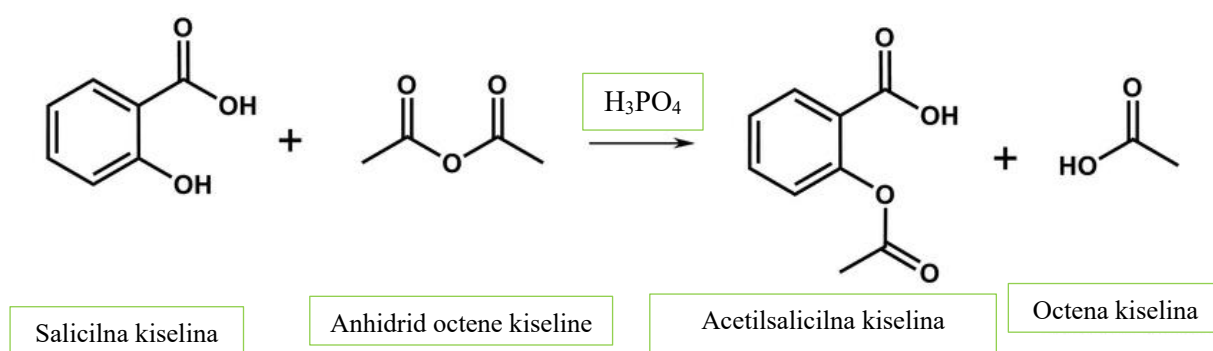


Slika 12. Bayerov aspirin iz 1899. godine (Pasero i Marson, 2010)

Aspirin je jedan od najčešće korištenih lijekova koji se koristi za ublažavanje bolova. Također je učinkovit kod upala, oteklina, blagih infekcija i groznica. Aspirin je aromatski spoj, slaba kiselina koja je slabo topljiva u vodi te sadrži karboksilnu i estersku funkcionalnu skupinu (slika 11) (Anonymous 5, 2022). Na slici 12. prikazan je Bayerov aspirin iz 1899. godine (Pasero i Marson, 2010).

Kao što je već prethodno navedeno dobiva se acetiliranjem salicilne kiseline odnosno reakcijom salicilne kiseline i anhidrida octene kiseline uz katalizator (slika 13). Molarna masa aspirina je 180,16 g/mol. Ulaskom u želudac, dio aspirina se apsorbira. Zbog niske pH vrijednosti u želudcu i brzina hidrolize je niža. S obzirom da je aspirin slaba kiselina, zbog sloja na tableti i sluznice u želudcu, manja je apsorpcija. Najveći dio apsorpcije odvija se u tankom crijevu (Treska, 2022).

Stvaranje acetilsalicilne kiseline je ravnotežni proces. Zakon ravnoteže ili Le Chatelierov princip omogućuje prepoznavanje učinaka na ravnotežu zbog koncentracije, tlaka i temperature. Uz suvišak octene kiseline ravnoteža je pomaknuta prema nastanku aspirina. Salicilna kiselina sadrži fenolnu i karboksilnu funkcionalnu grupu, a fenolna grupa uzrokuje iritaciju želuca. Kao katalizator za ubrzanje reakcije korištena je fosforna kiselina. Fosforna kiselina napada anhidrid octene kiseline na mjestu veze ugljik-kisik (C=O) prilikom kojeg poprima pozitivan naboj i postaje sklonija nukleofilnim napadima. Salicilna kiselina je nukleofil koji napada ugljikov pozitivni naboj u anhidridu octene kiseline. Kisik u fenolnoj skupini poprima pozitivan naboj, a karbonilne skupine imaju negativan naboj. Nastaje tetraedarski međuprodukt gdje je elektrofilni ugljik vezan za hidroksilnu skupinu koja protonira vodik te donira elektron prilikom čega nastaje dvostruka veza između ugljika i kisika (El-Magbri, 2014).



Slika 13. Sinteza acetilsalicilne kiseline (Filho i sur., 2010)

Mnoga istraživanja ukazuju na učinkovitost aspirina kod moždanog i srčanog udara. Aspirin sprječava stvaranje krvnih ugrušaka na površini aterosklerotskih plakova koji se nakupljaju zbog visokog krvnog tlaka, visokog kolesterola ili šećera u krvi te toksina iz duhana. Krvne ugruške formiraju trombociti koji se lijepe za spomenute puknute aterosklerotične plakove. Do srčanog udara dolazi kada ugrušci onemogućuju dotok krvi u srce odnosno protok krvi u mozgu u slučaju moždanog udara. Aspirin može biti neobložen ili obložen enteričkom prevlakom. Obloženom aspirinu potrebno je duže djelovanje nego neobloženom osim ako se prožvače. Kao što je već navedeno aspirin sprječava srčane i moždane udare, ali i smanjuje njihovu težinu.

Preporučena doza aspirina kako bi se dugotrajno spriječile kardiovaskularne bolesti je od 75 do 325 mg dnevno. Bol u trbuhu je najčešća nuspojava aspirina. Kod jedne na tisuću osoba javlja se gastrointestinalno krvarenje te se također u rijetkim slučajevima javlja alergija na aspirin (Paikin i Eikelboom, 2012).

2.5. PRIMJENA U KOZMETICI

2.5.1. Salicilati u kozmetici

Tvari koje štite od UV- zračenja su UV-filtri i pigmenti. U UV- filtre pripadaju: para-aminobenzojeva kiselina (PABA), *p*-esteri, cinamati, benzofenoni, antranilati, salicilati i drugo.

Salicilati su skupina ortodisupstituiranih spojeva koji između hidroksilne i karboksilne esterske skupine dopuštaju vezanje vodikovom vezom. Vezanje vodikovom vezom unutar molekule može smanjiti energiju potrebnu za prelazak u pobuđeno stanje. Također, zbog intermolekularnih veza slabije reagiraju s biološkim supstratima kože i drugim tvarima u proizvodu. Stabilni su i u polarnim i u nepolarnim otapalima jer ne reagiraju s otapalima (na primjer: para-aminobenzojeva kiselina (PABA)).

Salicilati koji su kod nas dopušteni za upotrebu su homomentil-salicilat, 2-etilheksilsalicilat i 4-*iso*-propilbenzilsalicilat koji se mogu stavljati u sve vrste kozmetičkih proizvoda (Čajkovac, 2000).

2.5.3. Utjecaj salicilne kiseline na akne

Akne su kronična upala Pilosebaceous jedinice koja se najčešće javlja u dobi od 15-17 godina, ali se mogu javiti i u kasnijoj dobi. Kliničke značajke su masna koža, miteseri odnosno otvoreni ili zatvoreni komedoni i različiti stupnjevi nastalih ožiljaka. Glavni procesi u patogenezi bolesti odnosno pojavi akni su povećana proizvodnja sebuma, promjena keratinizacije, kolonizacija folikula i upala (Chularojanamonti i sur., 2014).

Studije i analize pokazuju sigurnost i učinkovitost korištenja 0,5-2 % otopine salicilne kiseline u liječenju akni. Većina spomenutih akni su blage ili umjerene težine te se mogu liječiti lijekovima bez recepta. Studije su potvrdile da je korištenjem salicilne kiseline došlo do smanjenja broja primarnih lezija i težine lezija (Zander i Weisman, 1992).

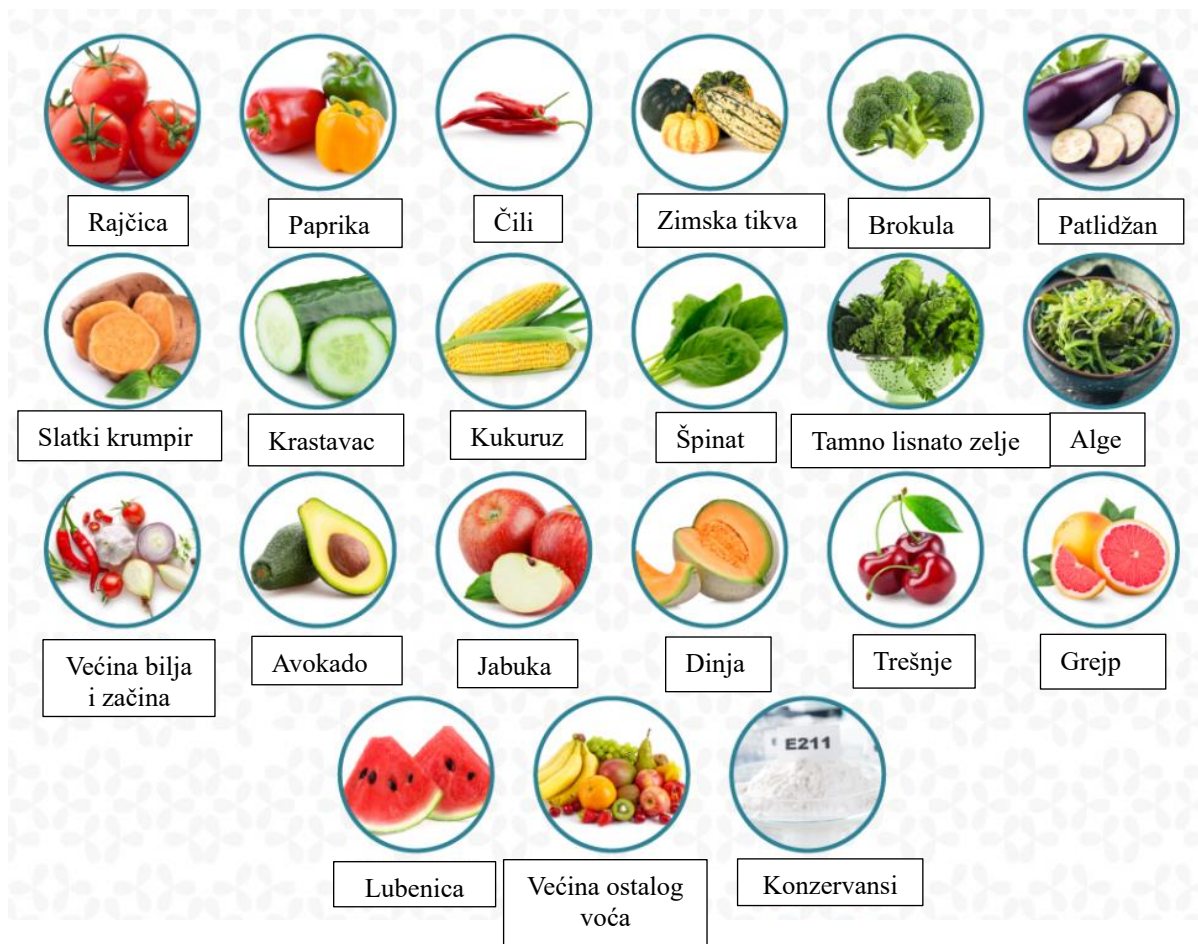
Salicilna kiselina može se pronaći u kremama, losionima i sredstvima za pranje te se može koristiti u kombiniranoj terapiji s benzoil-peroksidom ili klindamicin fosfatom. Nuspojave na salicilnu kiselinu su najčešće blage lokalne iritacije ili lokalno ljuštenje. Malo se zna o izlučivanju salicilne kiseline u majčino mlijeko te se ženama tijekom dojenja savjetuje izbjegavanje upotrebe salicilata (Liu H i sur., 2020).

2.6. SALICILNA KISELINA U HRANI

S obzirom da je salicilna kiselina prisutna u raznim biljnim vrstama, prisutna je i u biljnim proizvodima koji se koriste u svakodnevnom životu u prehrani. Može se pronaći u raznom voću i povrću te u začinima (Duthie i Wood, 2011).

Postoje razne namirnice u kojima se može pronaći visoka količina salicilata (slika 14) (Anonymous 6, 2022).

Postoje različite procjene koliki bi bio najidealniji unos salicilata. Najveće količine salicilata mogu se pronaći u rajčicama, začinima te paprici, kuminu i kurkumi. Kod sličnih biljnih prehrambenih proizvoda može biti velika razlika u količini salicilata. Razlog su razni čimbenici kao uvjeti uzgoja, rok trajanja i određene sortne razlike (Paterson i sur., 2006).



Slika 14. Namirnice u kojima je prisutna visoka količina salicilata (Anonymous 6, 2022)

2.7. NEPOVOLJNI UČINCI SALICILNE KISELINE

2.7.1 Toksičnost

Salicilna kiselina odnosno njeni derivati mogu biti prisutni u raznim oblicima krema, tekućina, flastera i gelova. Koncentracija se može povećati do 6 % te se također može koristiti kombinirano s sumporom, benzojevom kiselinom i drugim agensima. Oralnom primjenom salicilne kiseline i njenih derivata može doći do mučnine, povraćanja, znojenja, crvenila, gubitka sluha i još mnogo drugih simptoma. Najčešće dolazi do gastrointestinalne iritacije.

Kod toksičnih doza salicilata dolazi do respiratorne alkaloze, a u slučaju teške intoksikacije pojavljuje se gubitak vode i elektrolita odnosno metabolička acidoza.

Kod djece može doći do hepatične encefalopatije koja je primijećena prilikom uzimanja aspirina za virusne infekcije. Osim oralne, moguća je i lokalna primjena prilikom koje se može pojaviti alergijski kontaktni osip. Ukoliko je lokalna primjena na velikoj površini kože, može doći do apsorpcije u krvotok. Apsorpcija u krvotok izaziva toksičnost odnosno salicilizam. Također, kod teške intoksikacije može doći do zamagljenog vida, tremora, mentalne zbunjenosti i drugih.

Oko 80% salicilata se veže na proteine plazme. Ukoliko je veća koncentracija salicilata odnosno prevelika doza, dolazi do zasićenosti mjesta na proteinima plazme na koje se salicilati mogu vezati, time ostaje veći postotak slobodnih salicilata koji izazivaju povećanu toksičnost.

Uzimanjem niskih doza salicilne kiseline, većina se metabolizira u jetri. Salicilati se najčešće izlučuju preko bubrega u obliku salicilne kiseline, salicilnog glukuronida, gentizinske kiseline i salicilurske kiseline (Barnett i Boyer, 2021).

2.7.2. Salicilizam

Prilikom akutnog salicilizma, intenzitet trovanja ovisi o dozi dok kod kroničnog salicilizma postoji mogućnost pripisivanja simptoma bolesti za čije ublažavanje ili liječenje su salicilati upotrijebljeni. Za otkrivanje akutnog salicilizma potrebno je određivanje količine salicilata u krvi. Također, diureza, hemodijaliza i hemoperfuzija su učinkovite u terapiji iako do hemodijalize i hemoperfuzije rijetko dolazi (Temple, 1981).

3. ZAKLJUČAK

Salicilna kiselina ima široku primjenu u današnjem svijetu. Može se pronaći u kozmetičkim proizvodima, hrani i lijekovima. Najvažnija uloga salicilne kiseline je u biljkama u kojima sudjeluje u regulaciji životnih procesa. Također, aspirin odnosno acetilsalicilna kiselina je jedan od najkorištenijih lijekova dobiven aciliranjem salicilne kiseline uz prisustvo kiselog katalizatora. Aspirin pomaže spriječiti ugruške koji su odgovorni za moždane i srčane udare te pomaže kod upala i bolova. Također, važnu ulogu ima i u dermatologiji gdje se koristi u određenim koncentracijama za rješavanje problema s aknama. Uz pozitivne učinke, može doći i do negativnih ukoliko se primjenjuje u prevelikim dozama kada je potrebno potražiti liječničku pomoć.

4. POPIS LITERATURE

- Anonymous 1, (2022) Kemijska struktura salicilne kiseline. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/338>. Pristupljeno 1. lipnja 2022.
- Anonymous 2, (2022) Svojstva salicilne kiseline. <https://www.worldofchemicals.com/chemicals/chemical-properties/salicylic-acid.html>. Pristupljeno 29. svibnja 2022.
- Anonymous 3, (2022) Bijela vrba. <http://www.narodnamedicina.org/bijela-vrba/>. Pristupljeno 27. svibnja 2022.
- Anonymous 4, (2022) Mehanizam Kolbe-Schmitt reakcije. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/kolbe-schmitt-reaction.shtm>. Pristupljeno 29. svibnja 2022.
- Anonymous 5, (2022) Kemijska struktura acetilsalicilne kiseline. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2244>. Pristupljeno 3. lipnja 2022.
- Anonymous 6, (2022) Namirnice u kojima je prisutna visoka količina salicilata. <https://drbeckycampbell.com/oxalates-salicylates-histamine-intolerance/>. Pristupljeno 11. lipnja 2022.
- Bandurska H, Stroinski A (2005) The effect of salicylic acid on barley response to water deficit. *Acta Physiologiae Plantarum* **27**: 379-386.
- Barnett AK, Boyer EW (2021) Salicylate poisoning in children and adolescents. <https://www.medilib.ir/uptodate/show/6508>. Pristupljeno 7. lipnja 2022.
- Bojić M (2015) Posljednja karika u biotransformaciji acetilsalicilne kiseline: Nove spoznaje o metabolizmu (stručni rad), Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.
- Brown, W.H. (2016) Salicylic acid, *Encyclopædia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/salicylic-acid>. Pristupljeno 28. svibnja 2022.
- Chen Z, Zheng Z, Huang J, Lai Z, Fan B (2009) Biosynthesis of salicylic acid in plants. *Plant Signal Behav* **4**: 493–496. <https://doi.org/10.4161/psb.4.6.8392>
- Chularojanamontri L, Tuchinda P, Kulthanan K, Pongparit K (2014) Moisturizers for Acne: What are their Constituents? *J Clin Aesthet Dermatol* **7**: 36–44.
- Čajkovac M (2000) Kozmetologija, Naklada Slap, Zagreb, str. 11., str. 21.-23., str. 134.-135.

- Dempsey DA, Klessig DF (2017) How does the multifaceted plant hormone salicylic acid combat disease in plants and are similar mechanisms utilized in humans? *BMC Biol* **15**: 1-11.
- Dempsey DA, Vlot AC, Wildermuth MC, Klessig DF (2011) Salicylic Acid biosynthesis and metabolism. *TAB* <https://doi.org/10.1199/tab.0156>
- Duthie GG, Wood AD (2011) Natural salicylates: foods, functions and disease prevention. *Food Funct* **2**: 515-520. <https://doi.org/10.1039/C1FO10128E>
- El-Magbri M (2014) The Synthesis and Analysis of Aspirin. *J chem educ* <https://docplayer.net/33203087-The-synthesis-and-analysis-of-aspirin.html>.
- Filho RP, Polli MC, Filho SB, Garcia M, Ferreira EI (2010) Prodrugs available on the Brazilian pharmaceutical market and their corresponding bioactivation pathways. *Braz J Phar Sci* **46**: 394-420.
- Grlić Lj (1988) Mali kemijski leksikon, Naprijed, Zagreb, str. 165.
- Gruden N (2019) Acetilsalicilna kiselina v kontekstu življenjskih situacij pri eksperimentalnem delu kemije v osnovni šoli (diplomski rad), Pedagoški fakultet, Sveučilište u Ljubljani, Ljubljana.
- Hrvatska enciklopedija (2007) 9 Pri-Sk, Leksikografski zavod Miroslav Krleža , Čakovec, str. 546.
- Hudika P (2018) Od šume do aspirina (završni rad), Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb.
- Klessig DF, Tian M, Choi HW (2016) Multiple Targets of Salicylic Acid and Its Derivatives in Plants and Animals. *Front Immunol* <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00206>
- Liu H, Yu H, Xia J, Liu L, Liu GJ, Sang H, Peinemann F (2020) Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne (Review). *CDSR* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011368.pub2>
- Mahdi JG (2010) Medicinal potential of willow: A chemical perspective of aspirin discovery. *J Saudi Chem Soc* **14**: 317-322.
- Marković Z, Engelbrecht JP, Marković S (2002) Theoretical Study of the Kolbe-Schmitt Reaction Mechanism. *Z Naturforsch* **57**: 812–818.
- Mijin D, Stanković M, Petrović S, Blagojević M (2002) Acetilsalicilna kiselina: Sto pedeseta godišnjica prve sinteze (stručni rad), Tehnološko-metalurški fakultet,

Beograd.

- Paikin JS, Eikelboom JW (2012) Aspirin. *Circulation* **125**: 439-442. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.046243>
- Pasero G, Marson P (2010) Piccola storia della terapia antireumatica. II. L'aspirina. *Reumatismo* **62**:148-156.
- Paterson J, Baxter G, Lawrence J, Duthie G (2006) Is there a role for dietary salicylates in health? *Proc Nutr Soc* **65**: 93–96. <https://doi.org/10.1079/pns2005477>
- Per TS, Mehar F, Asgher M, Javed S (2017) Salicylic Acid and Nutrients Interplay in Abiotic Stress Tolerance. Salicylic Acid: A Multifaceted Hormone https://doi.org/10.1007/978-981-10-6068-7_11
- Pittelkow MR, Genebriera J (2009) Psoriasis. *Pharmacol Therapeut* **71**: 983-1005.
- Rivas-San Vicente M, Plasencia J (2011) Salicylic acid beyond defence: its role in plant growth and development. *J Exp Bot* **62**: 3321–3338. <https://doi.org/10.1093/jxb/err031>
- Shivatare R, Phopase ML, Nagore DH, Nipanikar SU (2014) Development and Validation of HPLC Analytical Protocol for Quantification of Salicin from *Salix alba* L. *Invent Rapid: Pharm Anal Qual Assur* **1**: 1-6.
- Sikirica M (2011) Zbirka kemijskih pokusa, Školska knjiga, Zagreb, str. 691.
- Steinberg G, Dandapani M, Hardie DG (2013) AMPK: mediating the metabolic effects of salicylate-based drugs? *Trends Endocrinol Metab* **24**: 481–487. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.06.002>
- Temple AR (1981) Acute and Chronic Effects of Aspirin Toxicity and Their Treatment. *Arch Inter Med* **141**: 364-369. <https://doi.org/10.1001/archinte.1981.00340030096017>
- Toplak Gale K (2001) Hrvatsko ljekovito bilje, Mozaik knjiga, Zagreb, str. 210.-212.
- Treska E (2022) Hydrolysis of Aspirin. <https://study.com/learn/lesson/hydrolysis-aspirin-synthesis-reaction-mechanism.html#:~:text=In%20an%20aqueous%20solution%2C%20aspirin,in%20the%20presence%20of%20magnesium>. Pristupljeno 3. lipnja 2022.
- Varga I, Božić Luburić Đ, Solomun Kolanović B, Varenina I, Bilandžić N (2018) Salicilna kiselina - lijek s različitim ljekovitim svojstvima. *Vet stanica* **49**: 413-422.
- Zander E, Weisman S (1992) Treatment of acne vulgaris with salicylic acid pads. *Clin Ther* **14**: 247-53.

Izjava o izvornosti

Ja Mateja Marić izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.



Mateja Marić