

Primjena proteolize u terapiji upalnih procesa kod parodontopatija

M. Dobrenić

Uvod

Većina parodontopatija započinje svoj tok upalnom reakcijom tkiva pri čemu je epitelni pričvrstak prvi izložen ozbiljnijim patološkim promjenama. No zbog njegove slabe reaktivne sposobnosti, glavni patološki kao i reparatorni procesi odvijaju se u bogato vaskulariziranom subepitelijalnom tkivu koje je sposobno da na noksu odgovori prikladnom reakcijom (1).

Parodontalna lezija u svojoj je biti komplicirana septička lezija s više ili manje naglašenim nekrotičnim procesom. Njenom septicitetu pridonosi stvaranje parodontalnog džepa, s nakupljanjem ostataka hrane, mikroorganizama i stanica odumrlog tkiva u njemu, kao i nazočnost fibrinske frakcije eksudata subepitelijalnog tkiva. Tu leziju, s obzirom na kemijski sastav, karakterizira prisutnost obilja proteinskih molekula, denaturiranih proteina, fibrina, mucina, peptona i razloženih proteinskih produkata sve do jednostavnih polipeptida i aminokiselina (2).

Raspadom celularnih elemenata granulacijskog tkiva koje nastaje u toku procesa u parodontalnoj leziji, oslobađaju se neki fermenti koji razaraju zdrave stanice parodonta. S tog razloga u slučajevima pojačanog infekcijskog potencijala dolazi do produbljivanja patološkog procesa u paro-

dontu, što ima za posljedicu dekompoziciju tkiva i oslobađanje daljnjih štetnih nusprodukata (3).

U stomatologiji se je već odavna nastojalo da se pronađu sredstva koja bi mogla utjecati na eliminaciju osnova iz koje nastaju štetni produkti u području parodonta, pa da se na taj način spriječi napredovanje patološkog procesa, a i utječe na brže zacjeljivanje tkiva. Tako je već u XVIII stoljeću Hunter ukazao na mogućnost eliminacije nekrotičkog tkiva iz lezije ako se iskoristi sposobnost animalnih proteolitičkih enzima da izvrše digestiju mrtvog tkiva (4). Kasnije su iste svrhe autori upotrebljavali proteolitske enzime biljaka i životinja, prvenstveno u postkirurškom tretmanu. Za posljednjih dvadeset godina vršena su istraživanja u vezi sa djelovanjem proteolitskih enzima bakterija, u prvom redu onih streptokoka — streptokinaze i streptodornaze (5). Za streptokinazu je ustanovljeno da aktivacijom plazminogena razlaže fibrin u polipeptide i tako vrši rastvaranje fibrinskog eksudata, dok streptodornaza katalizira razlaganje dezoksiribonukleinske kiseline nazočne u purulentnom eksudatu u slobodne purinske baze i pirimidin nukleotid, pri čemu osigurava fluiditet viskoznog eksudata (6).

Daljnji proteolitski enzimi koji su se također upotrebljavali u općoj medicini u liječenju infekcijskih i gnojnih lezija bili su: tripsin, chimotripsin i plasmin (7). Pokazalo se je da i oni, kao i prije spomenuti fermenti, razlažu proteine. Djeluju samo na mrtve stanice tkiva, a indirektno i na bakterije oduzimajući im medij koji im služi kao hranilište.

Autori izvještavaju da primjena proteolitskih sermenata sprečava površinsku koagulaciju prije stvaranja granulacijskog tkiva, da stimulira leziju na produkciju eksudata bogatog neutrofilima, te da inhibira rast bakterija (8). Neki od autora primijenili su tripsin u liječenju gingivitisa s izraženim nekrozama i supurativnom inflamacijom, te izvještavaju o dobrim rezultatima (9). Kod liječenja Vincent-ove infekcije postignuti su također dobri rezultati: smanjio se broj Borelija Vincenti i fuziformnih bacila, te su se ublažili simptomi upale. Kod infekcija parodonta koje su zahtijevale i antibiotski tretman, djelovanje proteolitskog fermenta zajedno s antibiotikom dalo je mnogo bolje rezultate nego li ako su parodontalna tkiva bila tretirana samo antibioticima (10). Kod parodontitisa je proteolitskom terapijom uspjelo ukloniti nekrotično tkivo, smanjiti inflamaciju i iz džepova ukloniti raspadnute produkte. I nakon tretmana parodontalnih džepova kausticima, kao i nakon kiretaže i gingivektomije, proteolitska terapija pokazala se je korisnom za brže cijeljenje epitela (11).

PROBLEM

Iz uvodnih napomena vidljivo je da se je proteolitska terapija parodontalnih lezija pokazala uspješnom u smanjivanju kliničkih simptoma upale kod parodontalnih lezija. Međutim, procjenjivanje toga uspjeha ostalo je više ili manje na nivou subjektivnog ocjenjivanja, čemu je uzrok pomanjkanje kontrolnih pokusa i odsutnost simultanog upotrebljavanja placeba.

To su, naime, preduvjeti koji bi omogućili da se promjene na tkivima liječenih proteolizom sa sigurnošću pripišu isključivo djelovanju proteolitskog fermenta.

Ti su me razlozi ponukali da na pacijentima s izraženim upalnim procesima na parodontu izvršim objektivnu registraciju stanja ispitivanog tkiva prije i nakon primjene proteolitskog fermenta, te da kod istih pacijenata izvršim kontrolne pokuse simultanom primjenom proteolitskog fermenta i placeba.

METODA RADA

Postupak sa pacijentima bio je slijedeći: nakon uzimanja anamnestičkih podataka, načinjen je mikrobiološki razmaz materijala iz parodontalnih džepova, izvršeno je rendgensko snimanje ispitivanih areala čeljusti i izmjerena dubina parodontalnih džepova. Na temelju tih podataka postavljena je dijagnoza. Nakon postavljanja dijagnoze primijenjena je terapija proteolitskim fermentom samo na jednoj čeljusti, dok je na drugoj čeljusti istog pacijenta bila izvršena jednaka terapija placebom. Kao proteolitski ferment poslužio je tripsin u 0,25% koncentraciji. On se je aplicirao ili u obliku paste (prašak Provicementa sa tripsinom kao tekućinom) ili u obliku zavoja (vata namočena u tripsin). Pasta je bila nanosena na oboljeli parodont u sloju debljine 1—2 mm, koji je bio zaštićen dvostrukim zavojem gaze. Na suprotnu čeljust istog pacijenta bila je aplicirana ista pasta, odnosno jednaki zavoj, samo s razlikom što je umjesto tripsina bio upotrijebljen placebo. Zavoj s fermentom, odnosno pasta, ostavljena je u ustima jedan sat, nakon čega je pacijentu bilo dozvoljeno da skine zavoj i ispere usta.

Kroz period od 5 dana svakodnevno su vršena slijedeća mjerenja: testiranje fragiliteta, mjerenja gingive, mjerenja nivoa askorbinske kiseline, mjerenja kvantuma

eksudacije gingivalnih džepova, testiranja pH sline, i testiranja eksudata parodontalnih džepova.

Testiranje fragiliteta kapilara gingive obavljano je kompresiodozimetrom (12) kojim se izvodi mehanički pritisak na izabrani areal gingive. Kod određenog intenziteta pritiska, koji se izražava u grama, izazivaju se sitna kapilarna krvarenja. Uzlaznim i silaznim postupkom traži se liminalna vrijednost pritiska koja na 1 mm² gingive izaziva hemoragiju. Na taj način intenzitet pritiska postaje indikator fragiliteta kapilara gingive. Fragilitet je to veći što je manji apsolutni limen pritiska potreban da se izazove hemoragija.

Testiranje nivoa askorbinske kiseline vršeno je metodom po Cheraskinu i Ringsdorfu (13), a sastojalo se od lingvalne aplikacije 2,6, diklorphenolindofenola u koncentraciji od 1 mg/1 ml, pri čemu se u sekundama mjerilo vrijeme nestanka kolorizacije jezika na mjestu aplikacije tekućine. Što je dulje vrijeme bilo potreb-

no za diskolorizaciju, to je nivo askorbinske kiseline u krvnoj plazmi bio manji.

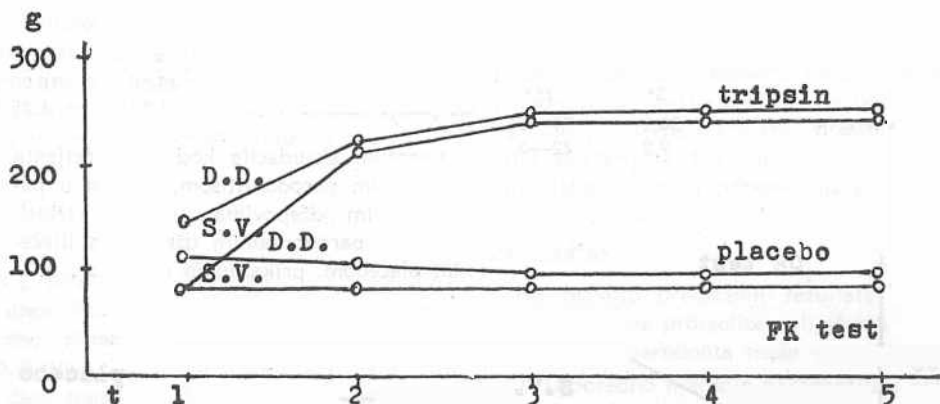
Kvantum eksudacije parodontalnih džepova registriran je metodom imbibicije eksudata u specijalni filter-papir (14), a izražavan je brojem kvadratnih milimetara imbibiranog eksudata.

pH testiranje sline i sadržaja parodontalnih džepova obavljano je »Spezial-Indikatorpapier-om Merck pH 6,4—8«, a očitavanje pH vrijednosti vršeno je pomoću pripadajuće kolorimetrijske skale (15).

Osim navedenih testiranja vršene su prigodice i biopsije, izrađivani mikrobiološki razmazi i nasadivane kulture bakterija iz parodontalnih džepova, obavljano fotografiranje apliciranih regija u color dijapozitivima, a sve u svrhu što objektivnijih ustanovljavanja efekata terapije parodontalnog oboljenja proteolizom.

REZULTATI

a) Promjene fragiliteta kapilara



Sl. 1. — Rezultati testiranja fragiliteta kapilara gingive pacijenta D. D. i S. V. na gornjoj čeljusti u toku tretmana tripsinom i na donjoj čeljusti u toku tretmana placeboom. Ordinata: pritisak izražen gramima, apscisa: vremenski period izražen danima.

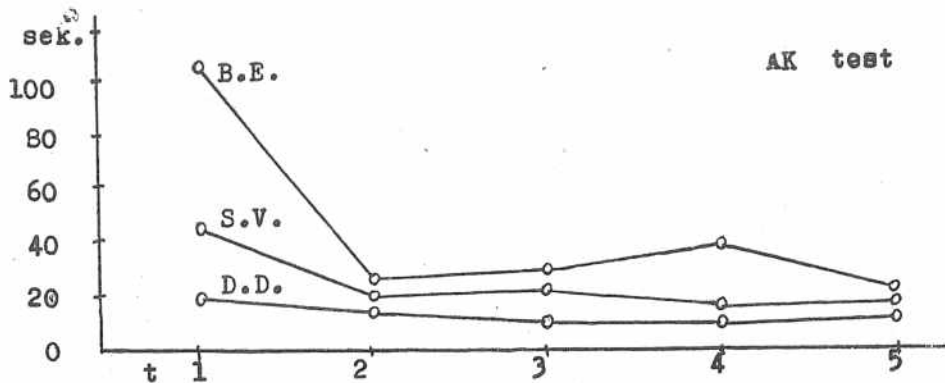
Na slici 1 prikazani su rezultati stanja fragiliteta kapilara kod 2 pacijenta sa jače izraženom upalom parodonta, kod kojih je

gornja čeljust bila liječena kroz 5 dana tripsinom, a donja placeboom.

b) Stanje nivoa askorbinske kiseline

liječenja kroz 5 dana. Kod pacijenata S. V. i D. D. radi se o ozbiljnom parodontitisu, dok se kod pacijenta B. E. radi o lakšoj formi istog oboljenja.

Na slici 2 prikazani su rezultati mjerenja nivoa askorbinske kiseline u periodu



Sl. 2. — Rezultati testiranja nivoa askorbinske kiseline kod pacijenata B. E., S. V. i D. D. u toku proteolitske terapije. Ordinata: brzina nestanka kolorizacije izražena sekundama, apscisa: vremenski period izražen danima.

c) Kvantum eksudacije parodontalnih džepova

Mjerenje kvantuma eksudacije iz parodontalnih džepova prije i poslije liječenja tripsinom kod 11 pacijenata prikazano je na tab. 1.

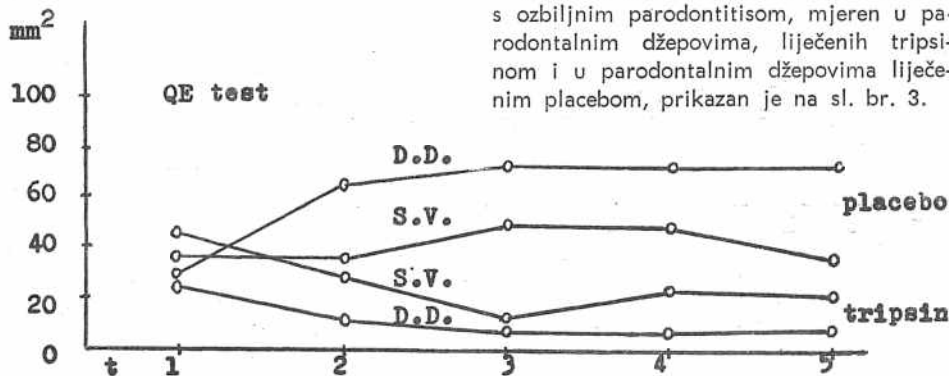
Kvantum eksudacije prije i nakon terapije tripsinom kod 6 pacijenata, čija je konačna eksudacija bila manja od 10 mm/3 min., prikazan je na tab. 2.

Tab. 1.

	S*	r**
QE prije terapije	50,2	79—25
QE poslije terapije	9,2	32—3

Tab. 2.

	S	γ^{***}
QE prije terapije	45,00	18,00
QE poslije terapije	6,20	1,25



Sl. 3. — Rezultati testiranja kvantuma eksudacije parodontalnih džepova kod pacijenata D. D. i S. V. tretiranih tripsinom (gornja željust) i placebo (donja željust). Ordinata: kvantum eksudacije izražen mm² imbibiranog eksudata; apscisa: vremenski period izražen danima.

Na tabeli br. 3 prikazan je kvantum eksudacije mjeren kroz 5 dana na pacijentu sa gingivitisom, kod kojeg je nakon prve aplikacije tripsina u gornjoj čeljusti i placeba u donjoj čeljusti bilo izvršeno uklanjanje zubnog kamenca.

Tab. 3.

	1	2	3	4	5
Terapija tripsinom	21	22	3	4	5
Terapija placebom	20	20	4	5	5

* S = srednja aritmetička vrijednost

** r = raspon rezultata

*** δ = kvadratno raspršenje

d) Mjerenje pH eksudata parodontalnih džepova

Mjerenje pH vrijednosti eksudata parodontalnih džepova prije liječenja i nakon 4-dnevne terapije tripsinom prikazani su na tabeli 4.

Tab. 4.

	S	δ	N
Prije terapije	7,11	0,002	12
Nakon terapije	6,85	0,002	8

Usporedni rezultati mjerenja pH sline i eksudata parodontalnog džepa liječenog tripsinom i eksudata parodontalnog džepa liječenog placebom kod tri pacijenta u toku pet dana prikazani su na tab. 5.

Tab. 5.

	Dani				
	1	2	3	4	5
B. E., slina	7,0	7,0	6,7	6,7	6,7
džep: tripsin	7,2	7,5	7,0	7,0	7,2
džep: placebo	7,0	6,2	6,5	7,0	7,0
D. D., slina	7,6	6,8	6,5	6,5	6,9
džep: tripsin	7,4	7,2	6,7	7,0	7,0
džep: placebo	7,2	7,2	7,5	7,2	7,3

DISKUSIJA

Rezultati o promjeni fragiliteta kapilara gingive u toku terapije potvrđuju efikasnost upotrebe proteolitskog fermenta tripsina u odnosu na placebo. Činjenice, da

je smanjenje fragiliteta kapilara proteolitskom medikacijom veće kod pacijenata s jačom inflamacijom ukazuju na intenzivnije djelovanje tripsina direktno na elemente inflamacije koji uvjetuju pojavu pojačanog fragiliteta kapilara. Isto tako kao što kod inflamatornih procesa dolazi do povećanja potrebe za askorbinskom kiselinom, tako i kod upala parodonta dolazi do opadanja nivoa askorbinske kiseline. Ovdje prikazane individualne razlike u nivou askorbinske kiseline kod pacijenata s različitim stupnjem parodontitisa još ne dozvoljavaju izvođenje zaključaka s obzirom na stanje nivoa askorbinske kiseline kod toga oboljenja, jer se radi o premaloj grupi.

Kvantum eksudacije, kao indikator intenziteta inflamacionog procesa u parodontu, znatno se smanjuje prilikom terapije ozbiljnog parodontitisa. Nasuprot tome, kod bonalnih gingivitida, proteolitski ferment je djelovao na nivo eksudacije slično onome kod aplikacije placeba. Može se pretpostaviti da je tome uzrok premala količina destruiranog tkiva na koje bi djelovao proteolitski ferment.

Kod tretiranja parodontalnih džepova tripsinom pokazalo se je i smanjenje pH vrijednosti u smislu zakiseljenja područja. Tu činjenicu treba vjerojatno pripisati promjeni bakterijske flore u samome džepu, koja također ima i odraza i na pH sline.

ZAKLJUČAK

Na temelju prikazanih rezultata ispitivanja primjene proteolize u liječenju upalnih procesa parodonta može se zaključiti:

1. Usporedno liječenje parodontitisa proteolitskim fermentom i placebom pokazalo je smanjenje fragiliteta kapilara gingive u području koje je liječeno proteolitskim fermentom.

2. U toku liječenja parodontitisa proteolitom lagano se povisuje nivo askorbinske kiseline u tkivu u skladu sa smanjivanjem simptoma upale.

3. Kvantum eksudacije parodontalnih džepova također se smanjuje u toku primjene proteolitskog fermenta u skladu sa smanjivanjem ostalih simptoma upale.

4. pH vrijednosti eksudata gingivalnih džepova terapijom tripsina neznatno se snižuju.

S a d r ž a j

PRIMJENA PROTEOLIZE U TERAPIJI UPALNIH PROCESA KOD PARADENTOPATIJA

U ovom članku autor prikazuje rezultate svojih istraživanja o djelovanju proteolitske terapije na upalne forme parodontalnog tkiva.

U tu svrhu selekcionirani su pacijenti sa gingivitisom odn. parodontitisom na obim čeljustima. Terapija tripsinom primijenjena je na jednoj čeljusti, dok je na drugoj kod istog pacijenta primijenjen placebo.

Rezultati su pokazali:

1) Testiranja fragiliteta kapilara gingive su pokazala da proteolitski ferment, u usporedbi sa placeboom, djeluje na smanjenje fragiliteta kapilara.

2) Ispitivanja nivoa askorbinske kiseline lingvalnim testom pokazalo je da se tokom liječenja proteolitskim fermentom lagano povisuje nivo askorbinske kiseline u tkivu u skladu sa smanjenjem upale.

3) Mjerenja kvantuma eksudacije iz parodontalnih džepova u slučaju parodontitisa, pokazuje, da se primenom tripsina eksudacija značajno smanjuje.

4) Testiranje pH vrijednosti eksudata parodontalnih džepova pokazuje da se terapijom tripsina eksudat neznatno zakiseljuje.

Z u s a m m e n f a s s u n g

ANWENDUNG DER PROTEOLYSE ZUR BEHANDLUNG ENTZÜNDLICHER PROZESSE BEI PARODONTALERKRANKUNGEN

In der Arbeit berichtet der Autor über die Ergebnisse seiner Untersuchungen von der Wirkung proteolytischer Therapie auf entzündliche Formen von Parodontalerkrankungen.

Zu diesem Zwecke wurden Patienten mit Gingivitis bzw. Parodontitis an beiden Kiefern ausgewählt. Ein Kiefer wurde mit Trypsin behandelt, während beim anderen Kiefer des gleichen Patienten ein Placebo in Anwendung kam.

Aus den Ergebnissen geht folgendes hervor:

1) Bruchigkeitsprüfungen der Zahnfleischkapillaren ergaben, dass das proteolytische Ferment, im Vergleich zum Placebo, die Bruchigkeit herabsetzt.

2) Prüfung des Niveaus der Ascorbinsäure mittels Zungentest zeigte einen leichten Anstieg des Säureniveaus im Gewebe während der Behandlung mit proteolytischem Ferment, entsprechend dem Nachlassen der Entzündung.

3) Quantitätsmessungen des Exudates aus Parodontaltaschen bei Fällen von Parodontitis zeigten, dass bei Anwendung von Trypsin das Exudat bedeutend herabgesetzt war.

4) Messungen der pH Werte des Exudates aus Parodontaltaschen ergaben, dass Ersteres bei Behandlung mit Trypsin unbedeutend angesäuert wird.

Summary

THE APPLICATION OF PROTEOLYSIS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATION IN PARADENTOPATHY

The results of investigations in the effect of proteolytic treatment upon forms of inflammation of the paradontal tissues are presented.

Patients with gingivitis or paradontitis in both jaws were selected for the purpose. Trypsin treatment was applied on one jaw, the other one — in the same patient — was treated with placebo.

The results have shown that:

1) Testing capillary fragility in the gingives demonstrated that the proteolytic enzyme — in comparison with placebo — effected reduction of capillary fragility.

2) Examination of the ascorbic acid level by means of the fingual test indicated that the level of ascorbic acid was slightly raised in the course of proteolytic enzyme, in coordination with the subsiding inflammation.

3) Measurements of the quantity of exudation from the paradontal »pockets« in case of paradontitis showed exudation to be considerably reduced on application of trypsin.

4) Determination of pH values in the exudate from the paradontal pockets showed that the exudate was slightly acidified during trypsin treatment.

LITERATURA

1. Bill, N., Bronnestam R.: *Cta Odont. Scand.* 18 (95—10) 1960.
2. Madden, J. F., Ravits, H. G.: *Jama*, 149 (1616) Aug. 30, 1952.
3. Sorrin, S.: *The Practice of Periodontia*, Mc. Graw-Hill book Co., New-York—Toronto—London, 1960.
4. Olinger, A. M.: *J. A. D. A.*, vol. 49, Aug. (167—173) 1954,
5. Elzay, R. P., Hansen, N. M.: *Journ. of Periodont.*, Vol. 34., No 3 (290—292) 1963,
6. Miller, J. M., Long, P. H., Stafford, E. S.: *Jama*, 148, April 16, 1952.
7. Gabler, W. L., Fosdick, L. S.: *J. Dent. Res.* Vol. 43, No 5 (853) 1964,
8. Reiser, H. G., Roettig, C. C., Curtis, G. M.: *Am. J. Surg.* (85—376), March 1953,
9. Isto kao pod tač. 4.
10. Isto kao pod tač. 8.
11. Protasević, A. I., Magarill, E. S.: *Stomatologija* 1, (101), 1966.
12. Dobrenić, M.: *Bull. Sci. Conseil Acad. R. S. F. Yougosl. Cect, A, Zagreb, Tome5 No 4, 1960,*
13. Ringsdorf, W. M., Cherašin E.: *Amer. Acad. Gen. Pract.* Vol. XXV, No 6(105—108, June 1962.
14. Dobrenić, M.: *Bull. Sci. Conseil Acad. R. S. F. Yougosl., Cect, A, Zagreb, Tome 10, No 11, 1965,*
15. Isto kao pod tač. 13.

Zavod za oralnu patologiju
Stomatološki fakultet
Sveučilišta Zagreb

Doc Dr M. Dobrenić