

Upotreba probiotika u parodontologiji – trend ili lijek?

Bose Antonia Šodan, Antonina Španje¹
dr.sc. Larisa Musić²

[1] studentice pete godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] Zavod za parodontologiju, Sveučilište u Zagrebu Stomatološki fakultet

Oralna šupljina ljudi sadrži više od 700 različitih vrsta bakterija (filotipova), koji kontinuirano stupaju u interakciju sa svojim domaćinom dok rastu i tvore raznoliku mikrobiotu. Unatoč postojanju zajedničkih obilježja humane oralne mikrobiote, svaki čovjek ima vlastitu, jedinstvenu oralnu mikrobiotu, koja je u zdravih pojedinaca stabilna, a njen sastav ovisi o genotipu domaćina, stilu života te zdravstvenom i fiziološkom stanju domaćina, uključujući i urođena i stečena svojstva imunološkog sustava koji je pod utjecajem okolišnih čimbenika. Zdravu oralnu šupljinu obično naseljavaju vrste *Gemella*, *Granulicatella*, *Streptococcus* i *Veillonella*.

Socransky i sur. su prvi definirali bakterijske komplekse uključene u parodontnu bolest (1). Podjela po kompleksima temelji se na sličnim svojstvima i patogenosti pridruženih bakterija. Bakterije zelenog kompleksa (npr. *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga gingivalis*) i kompleks povezan s narančastim kompleksom (npr. *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*) su „rani kolonizatori“ i čine osnovu za kasniju kolonizaciju.

Bakterije narančastog kompleksa (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus micros*, *Eubacterium nucleatum* i dr.) su tranzicijske vrste (engl. bridging species, „mostne“ vrste) koje predstavljaju vezu između ranih i kasnih kolonizatora. Bakterije crvenog kompleksa (*Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* i *Treponema denticola*) su „kasni kolonizatori“ jer njihova pojava karakterizira kulminaciju stvaranja biofilma.

Narančasti i crveni kompleksi te *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotip b uvelike su povezani s kliničkim pokazateljima parodontitisa – prisutnošću dubokih parodontnih džepova i krvarenja gingive kao indikatora aktivne upale (1,2). Važno je istaknuti da se navedeni patogeni mogu, iako u daleko manjim koncentracijama, pronaći i u zdravih osoba te na supragingivnim mjestima. Stoga je u modelu parodontitisa kao multifaktorijalne bolesti predloženo da u podložnog pacijenta promjena iz simbiotske (aerobnu) u patogenu (anaerobnu) mikrofloru pokreće snažni imunološki odgovor koji rezultira destrukcijom tkiva i gubitkom alveolarne kosti. Nekirurška parodontološka terapija fokusirana je na redukciju patogena te se stoga i naziva antimikrobnom, antiinfektivnom ili kauzalnom terapijom.

Subgingivno struganje i poliranje korjenova primjer je minimalno invazivnog konzervativnog zahvata koji eliminira kritičan broj patogena s površine korijena i dovodi infekciju pod kontrolom (3).

Nekirurška terapija značajno smanjuje broj patogena, ali se ponovno uspostavljanje mikrobiološke flore koja je postojala prije tretmana može dogoditi ubrzo nakon završetka terapije. Manje patogene bakterije mogu rekolonizirati u roku od nekoliko tjedana, a patogene bakterije u roku od nekoliko mjeseci, čak i kada se antiseptici i antibiotici koriste kao adjuvantna terapija (4,5). Uporaba probiotika se stoga smatra jednom od adjuvantnih terapijskih opcija.

Pro bios – „za život“

Ime koje se veže uz početke istraživanja probiotičkih bakterija jest ono ruskog biologa i zoologa Ilje Mečnikova. Početkom dvadesetog stoljeća je promatrao i bilježio pozitivne učinke zakiseljenog mlijeka pripremljenog s miješanim kulturama bakterija koje proizvode mliječnu kiselinu ili čistom kulturom bakterije *Lactobacillus bulgaricus* na zdravlje gastrointestinalnog sustava čovjeka.

Mečnikov je i sam slijedio taj tip prehrane te je ostavio zabilježeno kako je „veoma zadovoljan rezultatima“. Termin „probiotik“ koji se danas široko koristi upotrijebljen je prvi put tek 1965. godine. Tu, tada novokovanicu, autori Lilly i Stillwell u svome su radu upotrijebili da opišu supstance koje proizvode pojedini mikroorganizmi, a koji potiču rast drugih mikroorganizama (6,7). Prema današnjoj definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, probiotici su živi mikroorganizmi koji u primjerenom količini imaju povoljne učinke na zdravlje domaćina (8).

Da bi se mikroorganizmi smatrali probioticima moraju se zadovoljiti sljedeći kriteriji: (i) rod i vrsta probiotičkog soja mora biti identificirana, (ii) mehanizam probiotičkog učinka mora biti provjeren in-vitro screeningom, (iii) sigurnost treba biti procijenjena in-vitro i (iv) temeljni ishod učinkovitosti probiotika treba utvrditi in-vivo istraživanjima na životinjskim i ljudskim uzorcima.

Predložena su tri glavna mehanizma djelovanja probiotika u usnoj šupljini: 1. izravna interakcija (tj. inhibicija adhezije patogena, kolonizacija i stvaranje biofilma, inhibicija kolagenaza i dr.), 2. kompetitivno isključivanje (tj. proizvodnja kemijskih spojeva za inhibiciju patogenih bakterija, sudjelovanje u stvaranju biofilma i metabolizmu substrata i dr.) i 3. neizravna interakcija (tj. učinak na lokalni imunitet, regulacija permeabilnosti mukoze, učinak na neimunološke obrambene mehanizme) (5,9).

Zašto bi probiotici bili korisni u parodontološkom liječenju?

Istraživački interes i, posljedično, klinička upotreba probiotika u dentalnoj medicini usmjereni su prema prevenciji, liječenju i upravljanju bolesti i stanja oralne šupljine kao što su karijes, gingivitis, parodontitis i halitoza te mogućnosti razvoja „dizajnerskih“ probiotika za buduću primjenu u zdravstvenoj skrbi (10).

U kontekstu upalnih patologija parodonta, Teughels i sur. predložili su teoriju „rekolonizacije povoljne mikrobne flore“ kao mehanizam povoljnog djelovanja probiotika. Kao što je već u uvodu spomenuto, upalne bolesti parodonta imaju multifaktorijalnu patogenezu tj. postojanje patogena kao primarnog uzročnika bolesti, podložnog domaćina, i smanjenje fiziološke, korisne mikrobne flore. S obzirom na nemogućnost utjecanja na prva dva čimbenika, nadoknada domaćinovog nedostatka korisnim bakterijama putem primjene probiotika predložena je kao moguća varijanta liječenja (11–14). Među najčešće istraživanim probioticima u kontekstu parodontološkog liječenja jesu vrste *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *Streptococcus*. Ti su se probiotici u najvećem broju do sada objavljenih istraživanja primjenjivali kao dodatna terapija nekirurškoj parodontološkoj terapiji i profesionalnom mehaničkom uklanjanju plaka. Po završetku aktivne terapije (mehaničkog čišćenja, tj. supra i/ili subgingivnog uklanjanja biofilma) i smanjenju broja patogenih bakterija, dodatna primjena probiotika ima ulogu naseljavanja instrumentiranih područja i restituciju „zdravije“ mikrobne flore.

Probiotici koji se primjenjuju u svrhu poboljšanja oralnog zdravlja i svojim oblikom aplikacije moraju biti tome prilagođeni. Tako za razliku od probiotika u tabletama ili kapsulama za gastrointestinalnu primjenu koje se gutaju, probiotici za usnu šupljinu dolaze u obliku sredstava koja omogućuju njihovo zadržavanje u usnoj šupljini. Tako je, npr. jedan od probiotika za oralnu primjenu najprisutnijih na tržištu u obliku pastila koje se polako otapaju u usnoj šupljini, a u istraživačke svrhe se koriste i pripravci poput probiotičkih otopina za ispiranje usne šupljine ili subgingivnu primjenu u parodontne džepove (15).

Problematika istraživanja probiotika i kritika njihove upotrebe u parodontologiji

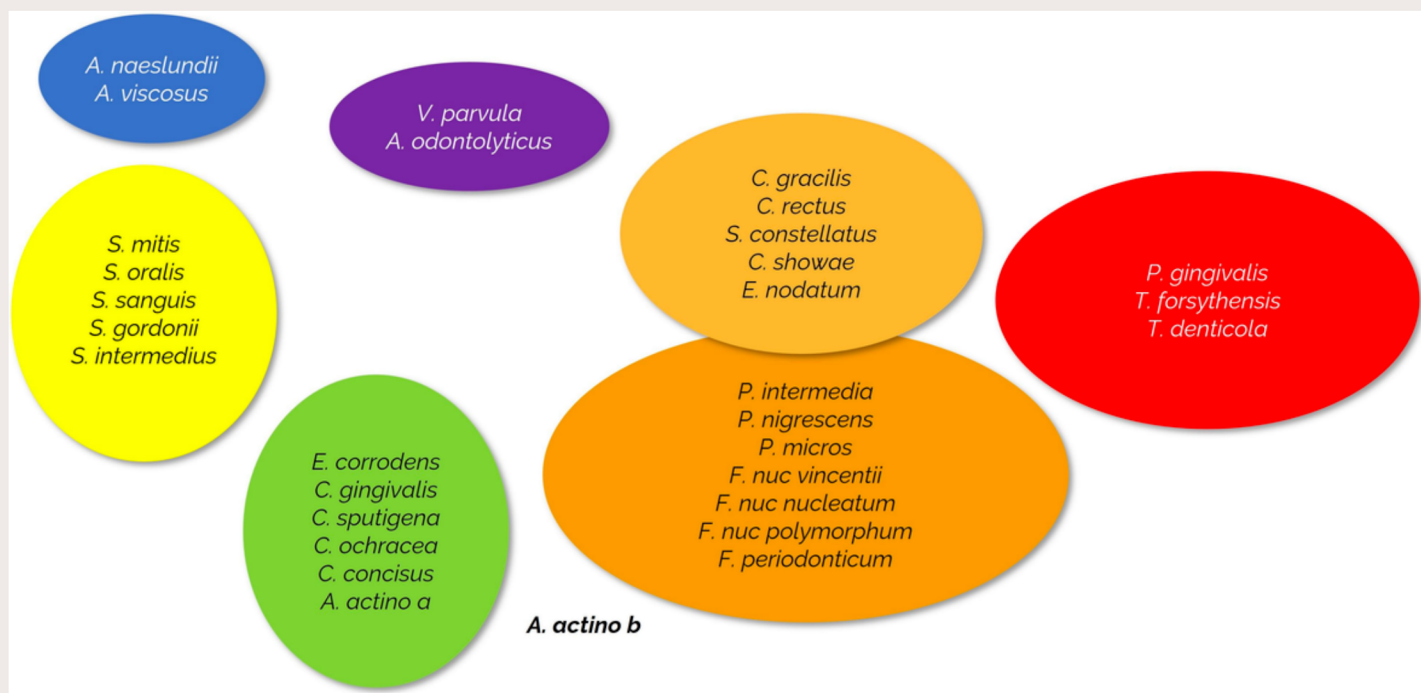
Upotreba i korisnost probiotika kao dodatka parodontološkom liječenju pomalo je kontroverzna tema, trenutno veoma aktualna u svijetu parodontologije. Značajan doprinos problematiki donošenja jasnog zaključka o korisnosti upotrebe probiotika posljedica je nepostojanja konsenzusa o vrsti probiotika koji je najpogodniji za primjenu u parodontološkom liječenju, djelotvornoj koncentraciji i najprikladnijem načinu njihove primjene. Ili vremenskom periodu korištenja.

Nadalje, dosadašnja klinička istraživanja provedena su na različitim populacijama pacijenata – zdravima, pacijentima s gingivitisom, parodontitisom i periimplantitisom. Također postoje velike varijacije u mjerenim parodontološkim parametrima.

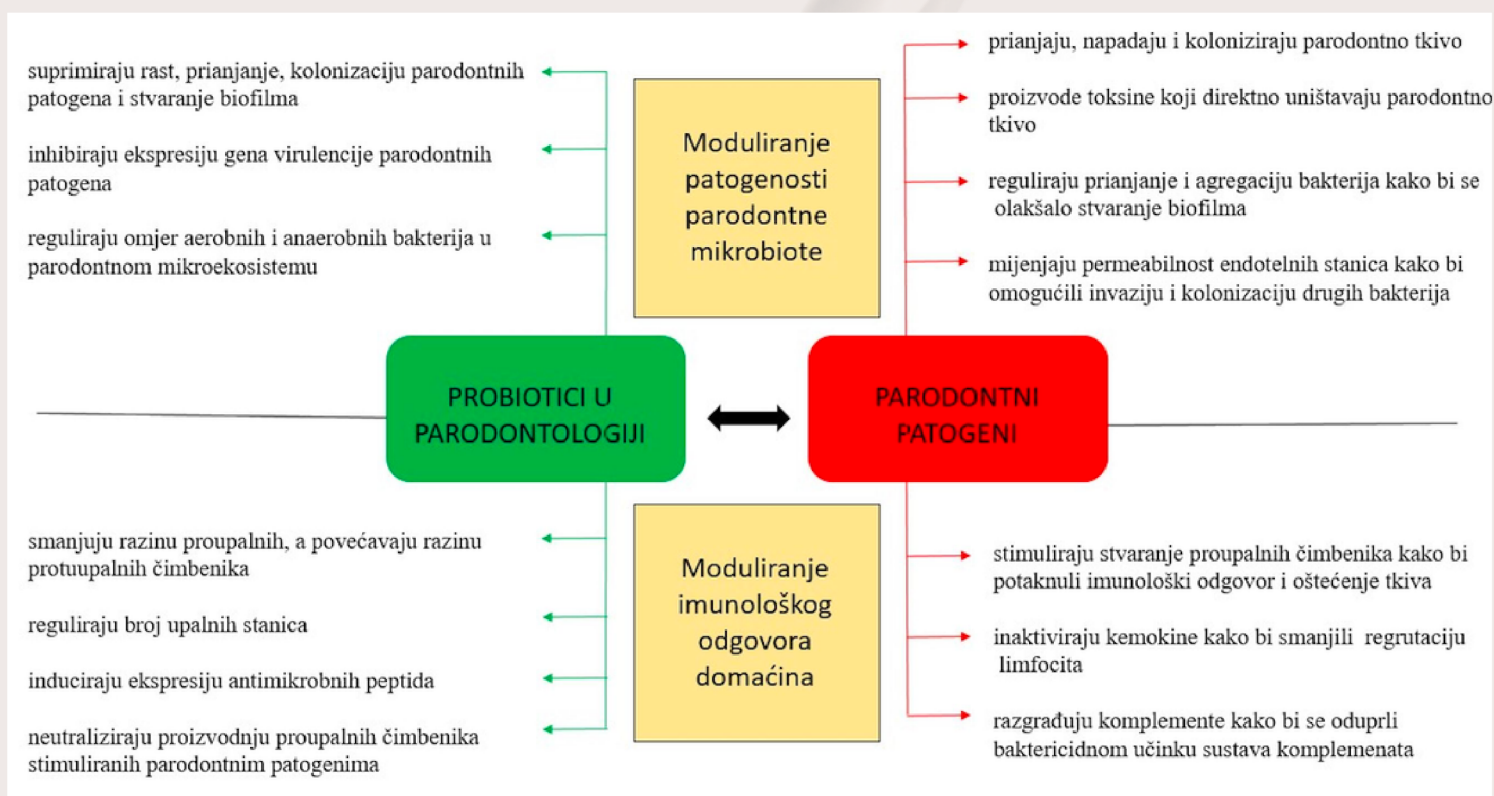
Posljednih nekoliko godina provedeno je nekoliko sustavnih preglednih članaka (16–19), od kojih su dva provedena 2020. Godine (20,21), s oprečnim (i pozitivnim, i negativnim) zaključcima i kliničkim preporukama. Važno je istaknuti da Smjernice za liječenje parodontitisa stadija I - III iz 2020. godine temeljene na sustavnom preglednom članku i meta-analizi Donosa i sur., ne preporučuju upotrebu probiotika kao dodatne terapije uz nekiruršku parodontološku (22). Autori su uključili 5 randomiziranih kontrolnih istraživanja s minimalnim 6-mjesečnim praćenjem u kojima su korišteni *L. rhamnosus* SP1, *L. reuteri* ili kombinacija *S. oralis* KJ3, *S. uberis* KJ2 i *S. rattus* JH145. Meta-analiza pokazala je da upotreba probiotika dodatno smanjuje dubinu sondiranja u usporedbi s placebom od 0,38mm (95% CI-0,14mm do 0,90mm), međutim ta se razlika ne smatra klinički relevantnom.

Čini se da bi upotreba probiotika mogla imati pozitivan učinak na liječenje halitoze što sugeriraju i in-vitro i in-vivo istraživanja. Halitoza je primarno uzrokovana stvaranjem lako hlapljivih sumpornih spojeva koje ljudski nos detektira kao vonj, a koje proizvode anaerobne, gram-negativne bakterije, od kojih su neke uključene i u patogenezu upalnih bolesti parodonta. U in-vitro modelima pokazano je da *W. cibaria* inhibira VSC proizvodnju *F. nucleatum*(23). Također se pokazalo da *S. thermophilus* smanjuje halitozu inhibicijom rasta *P. gingivalis*, kao i neutraliziranjem lakohlapljivih sumpornih spojeva (24). *L. reuteri* povezan je s smanjenjem regulacije enzima *P. gingivalis* koji je povezan sa stvaranjem lakohlapljivih sumpornih spojeva. Posljednjih godina dva sustavna pregleda procijenila su učinak probiotika na parametre halitoze u kliničkim ispitivanjima. Autori su zaključili da primjena probiotika može imati koristi u liječenju zadaha iz usta, međutim, njihov potencijalni učinak ne može se u potpunosti razjasniti (25).

> NASTAVNA I STRUČNA SONDA



Slika 1. Bakterijski kompleksi - prilagođeno prema Socransky i sur. (1)



Slika 2. Dijagram prikazuje primarne mehanizme parodontopatogena i probiotika u regulaciji parodontne mikrobiote i imunološkog odgovora domaćina – prilagođeno prema Zhang i sur. (26)

Zaključak

Istraživanja o primjeni probiotika tek trebaju ukazati koji su probiotici, u kojoj dozi i načinom primjene najpogodniji za usnu šupljinu. Zbog popularizacije i sve šire dostupnosti probiotika, pacijenti sve više dolaze s upitima kod stomatologa za preporuke upotrebe, stoga su potrebne daljne edukacije i informiranje stomatologa radi ispravnog savjetovanja pacijenta. Važno je naglasiti da su probiotici u kontekstu liječenja parodontoloških bolesti i stanja tek pomoćno sredstvo, a ne zamjena za mehaničku oralnu higijenu ili kauzalno liječenje(14).

Zaključno, iako se čini da bi probiotici mogli imati pozitivni učinak na parodontno zdravlje, potrebna su daljnja istraživanja na kojima se može temeljiti njihova klinička upotreba.

Literatura

1. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998 Feb;25(2):134–44.
2. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Microbial composition of supra- and subgingival plaque in subjects with adult periodontitis: Supra- and subgingival microbiota. *J Clin Periodontol.* 2000 Oct;27(10):722–32.
3. Lindhe J, Lang NP, Karring T, Berglundh T. *Clinical periodontology and implant dentistry.* 5. ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008.
4. Mombelli A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2018;76(1):85–96.
5. Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee AD, Van Der Mei HC, Haake SK, et al. Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. *J Dent Res.* 2007 Nov;86(11):1078–82.
6. Mackowiak PA. Recycling Metchnikoff: Probiotics, the Intestinal Microbiome and the Quest for Long Life. *Front Public Health.* 2013 Nov 13;1:52.
7. Lilly DM, Stillwell RH. PROBIOTICS: GROWTH-PROMOTING FACTORS PRODUCED BY MICROORGANISMS. *Science.* 1965 Feb 12;147(3659):747–8.
8. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, editors. *Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation.* Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations: World Health Organization; 2006. 50 p. (FAO food and nutrition paper).
9. Bustamante M, Oomah BD, Mosi-Roa Y, Rubilar M, Burgos-Díaz C. Probiotics as an Adjunct Therapy for the Treatment of Halitosis, Dental Caries and Periodontitis. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020 Jun;12(2):325–34.
10. Mahasneh SA, Mahasneh AM. Probiotics: A Promising Role in Dental Health. *Dent J.* 2017 Sep 27;5(4):26.
11. Harper DS, Robinson PJ. Correlation of histometric, microbial, and clinical indicators of periodontal disease status before and after root planing. *J Clin Periodontol.* 1987 Apr;14(4):190–6.
12. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol.* 1984 Mar;11(3):193–207.