

Klorheksidin u restaurativnoj dentalnoj medicini

Marija Klaić, Antonija Teskera¹

doc. dr. sc. Jurica Matijević²

¹ studentice pete godine

² Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Uvod

Klorheksidin (CHX) je kemijski spoj iz skupine bisbigvanida, poznat po svojim antimikrobnim svojstvima. Upotrebu u biomedicinskim znanostima pronašao je prvenstveno kao kemijska sol, pri čemu je najraširenija klorheksidin-glukonat. Djeluje baktericidno, denaturacijom proteina, ali je njegovo djelovanje također i bakteriostatsko (ovisno o dozi), osobito djelotvorno na gram-pozitivne bakterije. Učinak na gram-negativne bakterije i gljivice nešto je slabiji (1, 2). Klorheksidinska molekula je membranski aktivna tvar, a svoju aktivnost ostvaruje vežući se za unutarnju citoplazmatsku membranu mikroorganizma. Također, smanjuje mogućnost adherencije bakterija na tkiva. Pozitivno je nabijena molekula koju privlače negativno nabijene stanične membrane. Djelovanje na supstrat je izuzetno brzo, najčešće unutar 20 sekundi (3).

Osobita je vrijednost u produljenom djelovanju, koje može potrajati i do 12 sati. U stomatologiji se koristi kao antiseptik, za održavanje oralne higijene, te za dezinfekciju ruku. Također, vrlo je djelotvorno sredstvo za dezinfekciju korijenskih kanala prilikom endodontskog liječenja zuba. Danas se klorheksidin-glukonat u kliničkoj praksi izdvaja kao „zlatni standard“ te se prema njegovu djelovanju mjeri učinkovitost novih preparata protiv plaka koji se pojavljuju na tržištu. Kroz relativno dugo vrijeme djelovanja reducira broj bakterija na zubima i u usnoj šupljini općenito, sprječavajući nastanak plaka.

Higijenski preparat

Danas se higijena ruku i površina u zdravstvenim ustanovama nerijetko provodi preparatima koji sadržavaju klorheksidin. Neki od njih su PLIVA[®]sept tink-

tura (koža i površine); PLIVA[®]sept blue, pjenušavi, glukonat,...(koža, sluznice). Prilikom dezinfekcije širok je spektar djelovanja (MRSA, baktericid, fungicid, tuberkulocid, virucid...) tih preparata postignut kombinacijom nekoliko različitih antiseptika i dezinficijena. Tako su u sastav određene otopine uvršteni etanol, izopropanol, klorheksidin itd. Klorheksidin i izopropanol izravno pridonose visokoj kakvoći proizvoda, međusobno se nadopunjujući i pojačavajući u mikrobicidnom djelovanju. Klorheksidin na površini i koži nakon nanošenja stvara film koji sprječava prodor i adherenciju mikroorganizama. Time se postiže produljeno antimikrobno djelovanje (4, 5). Reakcija preosjetljivosti na klorheksidin vrlo je rijetka pojava, te je upotreba ovakvih preparata široka. Higijena ruku provodi se utrljavanjem ili pranjem, a površina dezinfekcijom nakon čišćenja. Kako bi upotreba dezinficijena bila sigurna, ne smiju doći u kontakt s očima, srednjim uhom, mozgom i moždanim ovojnicama.

Higijena usta

Mnoga istraživanja su pokazala kako je klorheksidin jedan od najučinkovitijih antimikrobnih sredstava za higijenu usne šupljine. Uz obaveznu mehaničku kontrolu nakupljenog zubnog plaka koja se provodi četkanjem zubnom četkicom, on služi kao izvrsno pomagalo za kemijsku kontrolu plaka jer uspješno sprječava rast i razvoj supragingivnog plaka (2).

Klorheksidin nalazi mnogobrojnu primjenu, ponajprije služi kao sredstvo za redukciju plaka na zubnim površinama, u prevenciji gingivitisa, u sekundarnoj prevenciji nakon raznih kirurških zahvata, u terapiji rekurentnih aftoznih stomatitisa i halitoze, za prevenciju nastanka stomatiti-

sa nakon novog protetičkog nadomjestka te u potpornoj parodontološkoj terapiji kada je potrebna pojačana higijena usne šupljine. S obzirom na to da se pokazao djelotvornim i pri zarazi klicom *Candida albicans* rabi se kao dodatak ostalim preparatima za antimikotičnu terapiju usne šupljine i dezinfekciju mobilnih protetičkih nadomjestaka te uz to i za eradikaciju kliconoštva *S. aureus* pranjem kože 4%-tnom otopinom, ali i za redukciju klica u ždrijelu grgljanjem 0,05%-tne otopine. Isto tako rabi se u pacijenata koji su imunokompromitirani (npr. hematološki bolesnici, bolesnici oboljeli od HIV-a te bolesnici koji su pod imunosupresivnom terapijom) (1).

Preparate klorheksidina možemo naći u raznim oblicima i koncentracijama, a primjenjuju se ovisno o zahtjevima pacijenta. Najučinkovitije se pokazalo ispiranje 10 ml 0,2% otopinom u trajanju od jedne minute dva puta dnevno. Takve otopine tj. tekućine za ispiranje koriste se u koncentracijama od 0,05% do 0,2%, a uz njih imamo i preparate u obliku gela (0,02%-1%), spreja (0,1%-0,2%), tableta (5mg/tbl), čipova (2,5mg), lakova i žvakaćih guma (10mg) (12). Dostupni su i koncentracije klorheksidina, 10% (Plak-Out) te 20% (prašak, CHX-HCl) (14). Klorheksidin se teško priprema u pastu za zube jer se smatra da sastojci zubne paste, o kojima će kasnije biti riječ, inaktiviraju djelovanje klorheksidina.

Dulja upotreba i velike koncentracije klorheksidina mogu dovesti do neželjenih nuspojava u području usne šupljine kao npr. žuto-smeđih obojenja zubi i stražnjeg dijela jezika („crni jezik“), obojenja proteza i kompozitnih ispuna, promjena okusa u ustima, eritematozno-deskvamativnih lezije mukoze, oticanja parotida te otpor-

nosti na neke lijekove (12). Iako reverzibilne, njihova se pojava nastoji izbjeći racionalnom promjenom odgovarajućih koncentracija preparata klorheksidina.

Pojačana higijena usta u parodontologiji i kirurgiji

Uspjeh parodontalnih kirurških zahvata može se poboljšati primjerenim prije- i postoperativnim postupcima u kojima važnu ulogu ima klorheksidin. Preporuča se da pacijent prijeoperativno, jedan dan prije operacije svakih 12 sati ispiru usta otopinom klorheksidina u koncentraciji 0,1-0,2% (14).

Klorheksidin kod parodontoloških pacijenata pridonosi poboljšanju gingivnog zdravlja nakon profesionalnog odstranjenja i čišćenja plaka. Iako klorheksidin može „maskirati“ nedostatke mehaničkog čišćenja u fazi praćenja pacijenta, njegova primjena održava razinu i indeks plaka blizu nule (13).

Postoperativno se klorheksidin rabi u situacijama kada je pacijentu teško koristiti mehanička sredstva za čišćenje zubi sve dok ne bude u mogućnosti provoditi svoje uobičajene mjere oralne higijene.

Iako se može koristiti i kod subgingivnog ispiranja u tijeku liječenja parodontitisa (struganje, poliranje korijenova), takva primjena nije pokazala dodatni korisni učinak (13). Veću učinkovitost pokazalo je punjenje parodontnih džepova klorheksidinskim gelom (2%), osobito ako je riječ o „full mouth therapy“ – terapiji cijelih usta. (14)

Kod otvorenih interdentalnih prostora (nakon zatvorenog parodontalnog liječenja) pacijent zajedno s interdentalnim četkicama ili čačalicama u pravilnim razmacima može upotrebljavati fluoridne ili klorheksidinske gelove. Primjena tih gelova sprječava karijes u prostorima između zuba ili rekolonizaciju rezidualnih džepova.

U parodontnoj kirurgiji mogu se umjesto parodontnih zavoja koristiti otopine koje sadržavaju klorheksidin jer poboljšavaju cijeljenje i zarastanje rane (13, 14).

Prije kirurških zahvata kada se moraju upotrijebiti ultrazvučni instrumenti ili instrumenti velike brzine, primjena klorheksidina smanjuje količinu bakterija u

usnoj šupljini, incidenciju bakterijemije te kontaminaciju operacijskog stola, kirurga i pomoćnog osoblja (13).

Prilikom stomatoloških zahvata kod kojih postoji rizik od bakterijemije (svi zahvati prilikom kojih nastupa krvarenje) pacijenti moraju biti zaštićeni antibiotikom profilaksom. Takvi zahvati su: vađenje zuba, resekcija vrha korijena, mijenjanje zavoja i odstranjivanje konaca, uklanjanje zubnog kamena, parodontno sondiranje te primjena intraligamentarne anestezije. Pacijentima koji imaju lošu oralnu higijenu, a s time i povećani udio anaerobnih bakterijskih vrsta u usnoj šupljini preporuča se ispiranje usne šupljine klorheksidinom 30 minuta prije navedenih kirurških zahvata (14).

Klorheksidin u restaurativnoj dentalnoj medicini

Uporaba kompozitnih materijala temelj je moderne restaurativne dentalne medicine. U svezivanju i retenciji kompozitnih materijala za tvrda zubna tkiva važnu ulogu imaju caklinsko-dentinski adhezivski sustavi. Za optimalnu adheziju potrebno je prethodno pripremiti zub tj. kavitat da bi se postiglo prijanjanje adheziva i adherenda. Caklina se jetka, najčešće 30-40% ortofosforom kiselinom 30 sekundi čime se razaraju kristali hidroksilapatita, uklanjanje glikoproteinska ovojnice i zaostatni sloj te povećava reaktivna površina. Zbog kompleksne strukture dentina koji sadrži manji udio minerala od cakline, jetkanje ortofosforom kiselinom traje 15 sekundi. Jetkanjem dentina dolazi do izlaganja kolagene mreže, tj. „čupava mreža“ kolegenih niti viri iz intertubulusnog dentina. Priprema dentinske površine važna je jer omogućuje stvaranje hibridnog sloja tj. interdifuzijskog područja smole, kolagenih niti i demineraliziranog intertubulusnog i intratubulusnog dentina (15).

Da bi prevenirali kolabiranje kolagene strukture dentina nakon demineralizacije, što bi onemogućilo prodiranje adhezivnog sredstva kroz kolagenu mrežu, istraživanje koje su proveli Kanca i Gwinnett (17) preporučuje tzv. „tehniku rehidracije“ („wet bonding“) kolagene mreže 2%-tnom otopinom klorheksidina uz primjenu visokoviskoznih adhezivnih sustava.

Za razliku od natrijevog hipoklorita koji ometa stvaranje hibridnog sloja i čija se primjena ne preporuča za dezinfekciju kaviteta nakon nanošenja kiseline, preparati klorheksidina ne djeluju nepovoljno na stvaranje hibridnog sloja, štoviše, klorheksidin pridonosi stabilizaciji hibridnog sloja.

Razgradnja kolagenih fibrila u dentinu odvija se pod utjecajem proteaza (proteinaza) koje potječu od domaćina i mikroorganizama. Proteaze su enzimi koji djeluju tako da cijepaju bjelančevine hidrolizom peptidne veze. Ovisno o mjestu aktivnosti na supstratu mogu se podijeliti na endogene i egzogene proteaze. Endopeptidaze cijepaju veze unutar polipeptidnog lanca, a egzopeptidaze cijepaju supstrat samo blizu kraja polipeptidnog lanca.

Matriksne metaloproteaze (MMP) odgovorne su za remodelaciju i razgrađivanje komponenata matriksa te se može zaključiti da je njihova aktivnost usko povezana sa razaranjem kolagene mreže dentina što je i pokazalo istraživanje provedeno na 12 ispitanika sa restauracijama klase I po Black-u. Ispitivani zubi su bili par trećih molara. Dok je kavitat jednog molara obrađen jetkanjem, stavljanjem adheziva i kompozita, kavitat molara kontralateralne strane je nakon jetkanja dentina tretiran 2%-tnom otopinom klorheksidina. Prije stavljanja adheziva i kompozitne smole suvišak klorheksidina odstranjen je sušenjem, tzv. „blot-dry“ metodom.

Nakon 14 mjeseci, restauracije koje nisu bile tretirane otopinom klorheksidina su pokazale značajan gubitak kolagenih fibrila. Te mikroskopske promjene uzrokovane su endogenim kolagenazama, tj. matriksnim metaloproteinazama koje su sastavni dio zdravog, mineraliziranog dentina i vezane za kolageni matriks. Istraživanje zagovara tezu da sama adhezija koja se odvija u hibridnom sloju promovira aktivnost MMP enzima koji pritom razaraju okolni kolagen (16).

Suprotno djelovanju proteaza, inhibitori proteaza služe kao modulatori funkcije proteaza te smanjuju upalnu reakciju. Sintetski inhibitori proteaza razmatraju se kao potencijalna terapijska sredstva u terapiji i/ili prevenciji oralnih bolesti.

Istraživanja su pokazala da preparati klorheksidina direktno inhibiraju aktivnost MMP-a što uz njegovo antimikrobno djelovanje predstavlja još jednu korisnu osobinu tog spoja u terapiji (15, 18). Osim predtretiranja kaviteta klorheksidinom prije samog stavljanja adheziva, u novije vrijeme mogu se naći i adhezivi koji u sebi već sadrže klorheksidin, poput Peak® Universal Bond (0.12%) (20). Takvi dentinski adhezivi omogućuju dugotrajnost sveze između dentina i kompozitnih smola, a mogu se primijeniti zasebno nakon jetkanja (adhezijski sustavi temeljeni na potpunom jetkanju) ili se primjenjuju kao samojekajući adhezijski sustavi koji se temelje na istodobnom kondicioniranju i infiltriranju demineralizirane caklinske i dentinske površine adhezivom.

Osim u tijeku same preparacije zuba, odnosno kaviteta, prilikom završne obrade caklinskih rubova i čišćenja, tzv. toalete kaviteta, za dezinfekciju se može koristiti i 2%-tna otopina klorheksidina, a ispiranje se obavlja fiziološkom otopinom.

Klorheksidin i ostali antimikrobni preparati

U usporedbi s najčešće korištenim sredstvom za ispiranje korijenskih kanala u endodonciji, natrijevim hipokloritom, klorheksidin je netoksičan, djeluje fungicidno i protiv *E. faecalis*, ima nižu površinsku napetost što olakšava upotrebu, ali nema sposobnost otapanja organskog pulpnog tkiva i neutralizacije endotoksina. Izuzevši *E. faecalis*, antimikrobno djelovanje ovih dvaju preparata jednako je. Kao što je ranije spomenuto, antimikrobno djelovanje klorheksidina je produženo u usporedbi s ostalim preparatima jer ima sposobnost vezanja za tvrda i meka tkiva.

MTAD (antibiotik doksiciklin + kiselina + detergent) se za ispiranje kanala koristi u kombinaciji s NaOCl, jer tako izrazito učinkovito djeluje na *E. faecalis*. Spoj je biokompatibilan, širokog spektra i produženog djelovanja – slično klorheksidinu.

Preparat octenidin (OCT) koji se dugo u medicini koristi kao antiseptik širokog spektra, predmet je istraživanja u svrhu zamjene za klorheksidin. Istraživanja su pokazala da vodice za ispiranje usta s

octenidinom imaju sličan antimikrobni učinak kao i CHX. Razlika je vjerojatno još manja toksičnost te čak niža učestalost alergijskih reakcija (10) od zabilježenih 2-4% za CHX. Također, popratne pojave su manje zastupljene pa je preparat moguće koristiti duže vrijeme. Malhotra i suradnici (11) svojim su eksperimentom pokazali da u usporedbi 0,1%-tnog OCT i 0,2%-tnog CHX, oba u vodicama za ispiranje usta, jaču je aktivnost protiv *E. faecalis* i *S. aureus* na agarima pokazuje OCT. U njegovoj je prisutnosti broj bakterija smanjen na 0. Sudeći po ovom, ali i mnogim drugim pokusima, u budućnosti se otvara mjesto OCT-u u mnogim granama stomatologije. Međutim, za dokazivanje octenidina kao sigurnog i biokompatibilnog sredstva, te za isključivanje neželjenih estetskih nuspojava potrebno je provesti još mnogo istraživanja.

Za razliku od klorheksidina, alkohol kao antiseptik djeluje pri mnogo većim koncentracijama. Tako etilni alkohol vrhunac antimikrobnog djelovanja postiže pri koncentraciji od 70%. Alkoholi (etilni, propilni, izopropilni) djeluju baktericidno, a taj je učinak jači u kombinaciji s CHX, jodom, kvarternim amonijevim spojevima i heksaklorfenom (1). Alkohol ne djeluje na spore i većinu virusa, a služi za dezinfekciju instrumenata i radne površine, kao antiseptik za ruke, za dezinfekciju i sušenje kaviteta prije ispuna itd.

Interakcije klorheksidina s ostalim antimikrobnim sredstvima

Natrij-lauril sulfat (Sodium-Lauryl Sulphate - SLS) je sastojak koji sadrži većina današnjih zubnih pasti dostupnih na tržištu. On djeluje tako da snižava površinsku napetost, razvija pjenu koja pomaže mehaničkom čišćenju zubne površine te ima antimikrobni učinak. S druge strane, mnoga istraživanja su pokazala da njegova interakcija s klorheksidinom dovodi do inaktivacije depo-efekta, tj. antibakterijskog djelovanja klorheksidina. S obzirom na to, pacijenti koji koriste tekućine za ispiranje usta s klorheksidinom trebali bi izbjegavati istovremenu upotrebu zubnih pasta koje sadrže NLS (1, 12).

Prema nekim istraživanjima, klorheksidin u kombinaciji s fluorom djeluje sin-


ergistički te pridonosi sveukupnoj učinkovitosti tekućina za ispiranje usne šupljine, pogotovo kod pacijenata koji imaju povećani rizik od nastanka karijesa (12).

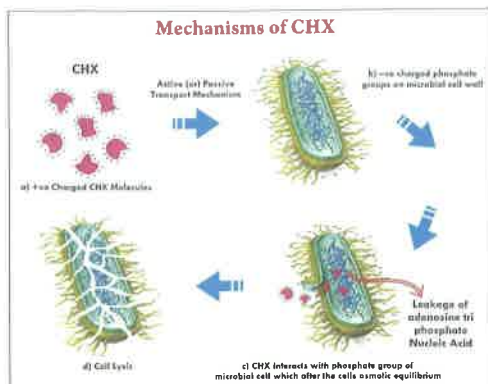
Utjecaj alkohola na klinički učinak klorheksidina još uvijek je upitan. Pripravci klorheksidina koji ne sadrže alkohol, tj. sadrže mali udio alkohola (7% zbog stabilnosti i konzerviranja) preporučuju se pacijentima koji su imunokompromitirani, koji su u tijeku radioterapije glave i vrata, pacijentima s gastritisom te alkoholičarima. Alkohol uzrokuje pečenje i isušivanje sluznice, omekšavanje kompozitnih ispuna te ima potencijalni kancerogeni učinak. (12).

U kombinaciji s natrijevim hipokloritom (koristi se u endodonciji) nastaje trenutna acido-bazna reakcija između ta sva spoja, izmjenjena protona te nastanak obojenih, netopljivih čestica – precipitata para-kloranilina (PCA).

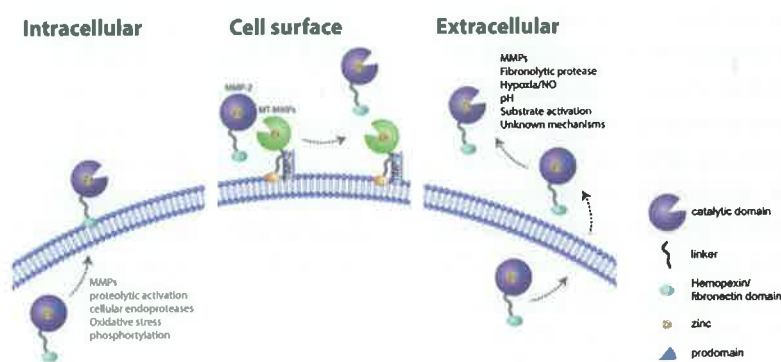
Zaključak

Iako je klorheksidin pokazao mnoge prednosti pri ispiranju korijenskih kanala, natrijev hipoklorit je još uvijek za mnoge liječnike nezamjenjiv. S obzirom na veliko zanimanje istraživača za CHX i rezultate koje pokazuje u borbi s bakterijama, izgledno je da će se u budućnosti sve više koristiti.

S druge strane, u higijeni usne šupljine koju pacijent provodi kod kuće, CHX je nezamjenjiv preparat u borbi protiv mikroorganizama. Aplikacija je jednostavna i ne zahtijeva puno vremena (2 puta dnevno 1 min). Međutim, s njegovom primjenom treba biti oprezan. Ukoliko se ne poštuju preporuke liječnika dolazi do brojnih neželjenih pojava. Ali, na kraju, svaki lijek prilikom pogrešnog rukovanja svojim nuspojavama daje do znanja korisniku da je pridržavanje uputa nužno. 



Slika 1. Preuzeto iz: <http://kvabpharm.com/xlorheksidin-mexanizm-dejstvija.html>



Slika 2. MMP

Ljubaznošću prof. Irit Sagi, preuzeto iz:

Gaffney J., Solomonov I., Sagi I. Multilevel regulation of matrix metalloproteinases in tissue homeostasis indicates their molecular specificity in vivo. *Matrix Biol* (2015) 44–46, 191–199.



Slika 3. Proizvodi za oralnu higijenu koji sadržavaju CHX

LITERATURA

- Linčir I. i sur. Farmakologija za stomatologe. 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011
- Balogopal S. et al. Chlorhexidine: The Gold Standard Antiplaque Agent. *J. Pharm. Sci. & Res.* Vol 5(12), 2013, 270-274
- McDonnell, Gerald and A. Denver Russell. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action and Resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 12.1 (1999): 147-79
- <http://www.pliva-sept.hr/pliva-sept-tinktura.html>
- Lim, K. S., P. A. A. Kam. Chlorhexidine—pharmacology and Clinical Applications. *Anaesthesia and Intensive Care* 36 4 (2008)
- Paque´ F, Balmer M, Attin T, Peters OA. Preparation of oval-shaped root canals in mandibular molars using nickel-titanium rotary instrumentation: a micro-computed tomography study. *J Endod.* 2010;36:703–7
- Miladinovic M., Radić T. Suvremene tehnike ispiranja korijenskih kanala u endodonticiji. *Sonda* 2013; 14:62-65
- Mohammadi Z, Abbott PV. Et al, The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *Int Endod J.* 2009;42:288-302.
- M. Chandrappa. Disinfection of gutta-percha cones using three reagents and their residual effects. *J Conserv Dent.* 2014 Nov-Dec; 17(6): 571–574
- Roher N. et al. Antimicrobial Efficacy of 3 Oral Antiseptics Containing Octenidine, Polyhexamethylene Biguanide, or Citroxx: Can Chlorhexidine Be Replaced? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(7):733-739
- Malhotra A, Bali A and Bareja R: Anti-bacterial efficacy of octenidine as a mouth wash. *Int J Pharm Sci Res* 2016; 7(1): 340-44. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(1)340-44.
- Vražić D., Vrbanić I., Žužul I. Klorheksidinski preparati i njihova primjena danas. *Sonda* 2009; 19:83-85.
- Lindhe J., Karring T., Lang NP. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija*. 1st ed. Zagreb: Globus; 2004.
- Herbert F. Wolf, Klaus H. Rateitschak, Edith M. Rateitschak-Plüss. *Parodontologija: stomatološki atlas*. 1. Izdanje. Zagreb: Naklada Slap; 2009.
- Tarle Z., Knežević A. Caklinsko-dentinski adhezijski sustavi. *Sonda* 2005; 11:31-34
- M.R.O. Carrilho, S. Geraldelli, F. Tay, M.F. de Goes, R.M. Carvalho, L. Tjäderhane et al. In vivo preservation of the hybrid layer by chlorhexidine. *Journal of Dental Research*. [Internet] 2007; 86: 529: [about 6p.]. Available from: <http://journals.sagepub.com/home/jdr>
- Jayaprakash T., Srinivasan MR., Indira R., Evaluation of the effect of surface moisture on dentinal tensile bond strength to dentine adhesive: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry*. [Internet] 2010; Jul-Sep; 13(3): 116-118. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>
- Gendron R., Grenier D., Sorsa T., Mayrand D. Inhibition of the activities of matrix metalloproteinases 2, 8 and 9 by chlorhexidine. *Clinical and Vaccine Immunology*. [Internet] 1999; vol 6; no 3; 437-439. Available from: <http://www.asm.org/>
- Cheung H-Y, Wong MM-K, Cheung S-H, Liang LY, Lam Y-W, Chiu S-K Differential Actions of Chlorhexidine on the Cell Wall of *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli*. *Msadek T, ed. PLoS ONE*. 2012;7(5):e36659. doi:10.1371/journal.pone.0036659
- <https://www.ultradent.com/en-us/Dental-Products-Supplies/Bond-Etch/self-etch-bonding/peak-universal-bond/Pages/default.aspx>