

# Primjena oralnih probiotika u parodontologiji

Nikolina Vihnanek, dr. med. dent.<sup>1</sup>

Dr. sc. Ivan Puhar<sup>2</sup>

[1] Diplomirala u akademskoj godini 2014./2015.

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

## Otkriće probiotika

Najmanje će se svaka druga osoba u odrasloj dobi susresti sa simptomima gingivitisa (1). Važnost prepoznavanja ranih znakova gingivitisa sastoji se u prevenciji razvoja parodontitisa koji vodi do gubitka kosti i zuba (2). Danas se smatra kako je parodontitis multifaktorska bolest kod koje su patogeni mikroorganizmi primarni etiološki faktor (3).

Zbog ključne uloge bakterija u nastanku gingivitisa i parodontitisa nameće se pitanje kojim sredstvima na njih djelovati. Antibakterijsko djelovanje probiotika prvi je uočio nobelovac Elie Metchnikoff 1907. godine. Danas, nakon više od 100 godina od njegove ideje, znamo da su probiotici živi mikroorganizmi koji, konzumirani u dovoljnoj mjeri, imaju korisno djelovanje

na ljudsko zdravlje (4). Moderni higijenski standardi i promjena prehrambenih navika, doveli su do smanjenja broja tih bakterija. Uzimanjem oralnih probiotika moguće je ponovno postići prirodnu ravnotežu i modificirati biofilm. Takvu terapiju nazivamo bakterioterapijom (5).

## Probir probiotika

U oralnoj mikroflori nalazimo više stotina sojeva bakterija od kojih su mnoge korisne za čovjeka i drže patogene bakterije pod kontrolom. Neke od njih nazivamo probioticima. Naziv dolazi od grčkog „pro bios“ što znači „za život“, a nastao je kao antonim terminu antibiotici (5). Da bi se bakterijska kultura mogla nazvati probiotikom, mora zadovoljiti kriterije koji se tiču sigurnosti, proizvodnje, prim-

jene, preživljavanja i kolonizacije unutar domaćina. Osim toga, njen genom i vrsta moraju biti u potpunosti opisani (6).

## Mehanizam djelovanja

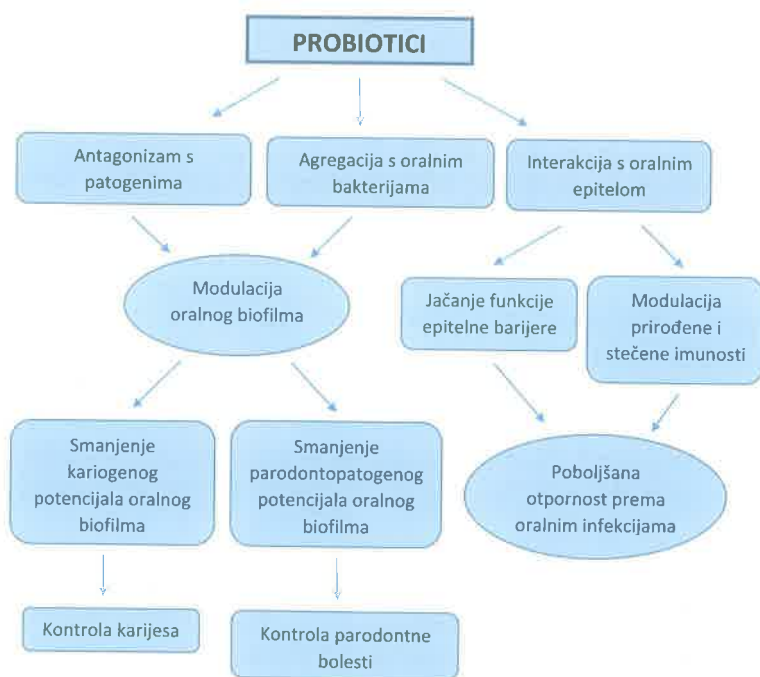
Do sada je opisano nekoliko mehanizama djelovanja probiotika. Mnoštvo različitih stanja i bolesti na koje probiotici mogu pozitivno djelovati, govore u prilog velikog broja mehanizama koji bi mogli biti uključeni u njihovo djelovanje. Na ljudskim stanicama postoje receptori za molekularne strukture patogena i komenzalnih bakterija, što bi značilo da djeluju kompetitivno s patogenima na mjestu svezivanja. Osim toga, spomenuti su receptori temelj „komunikacije“ između limfoidnih elemenata crijevne sluznice i kolonizirajućih bakterija.

Stimulacija i modulacija imunog sistema sluznice idu u smjeru smanjenja proizvodnje proupalnih citokina i povećanja proizvodnje protuupalnih. Proizvodnjom baktericida, organskih kiselina, peroksida i drugih antimikrobnih spojeva, smanjuju ili zaustavljaju rast patogena (7-9).

Bitno je imati na umu da su svi opisani mehanizmi bazirani na *in vitro* istraživanjima ili kratkim kliničkim pilot studijama te da je potrebno još kliničkih studija kako bi ovi potencijalni mehanizmi potvrdili svoju ulogu u poboljšanju zdravlja usne šupljine (Slika 1) (10).

## Oralna primjena

Kada se primjenjuju oralno, probiotici osim na želučane i žučne kiseline, moraju biti rezistentni i na enzime u usnoj šupljini. Nedokumentirani probiotici ne smiju se koristiti u formulacijama. Kombinacije više sojeva smatraju se uspješnijima u



Slika 1. Potencijalni mehanizmi djelovanja probiotika u usnoj šupljini. Preuzeto iz: (8).

odnosu na samo jedan (6).

Danas probiotike možemo konzumirati u namirnicama, poput hrane i pića s koncentriranom kulturom, fermentiranih mliječnih proizvoda, te u obliku nadomjestaka prehrani gdje su isušene i koncentrirane stanice pakirane u kapsule ili tablete. U novije vrijeme probiotici su se počeli intenzivnije primjenjivati i u dentalnoj medicini, i to u sklopu pasti za zube, guma za žvakanje, tableta, kapi i antiseptičnih otopina (2,11,12).

### Probiotici kao dio adjuvantne terapije parodontitisa

Zahvaljujući dokumentiranim pozitivnim učincima na ljudsko zdravlje, *Lactobacillus reuteri* prepoznata je kao bakterija koja zadovoljava sve kriterije koji se

postavljaju pred probiotike. *Lactobacillus reuteri* Prodentis je patentirana kombinacija dva komplementarna soja *L. reuteri* izvorno izoliranih iz ljudskog mlijeka i sline. Sojevi su izabrani zbog svoje sposobnosti koloniziranja usne šupljine, protuupalnih učinaka, kompetitivnosti s patogenima, i proizvodnje reuterina, snažne antibakterijske tvari koja u drugim bakterijama dovodi do oksidacijskog stresa. Pretpostavlja se da je upravo reuterin odgovoran za snažne inhibitorne učinke na rast parodontnih bakterija (2,12).

Istraženo je djelovanje *L. reuteri* na pacijente s kroničnim parodontitisom. Rezultati su pokazali kako je značajno veća redukcija dubine džepova i dobitak pričvrstka primijećena kod skupine koja je dobivala *L. reuteri* Prodentis. Kod njih je 53% manje dubokih džepova bilo indi-

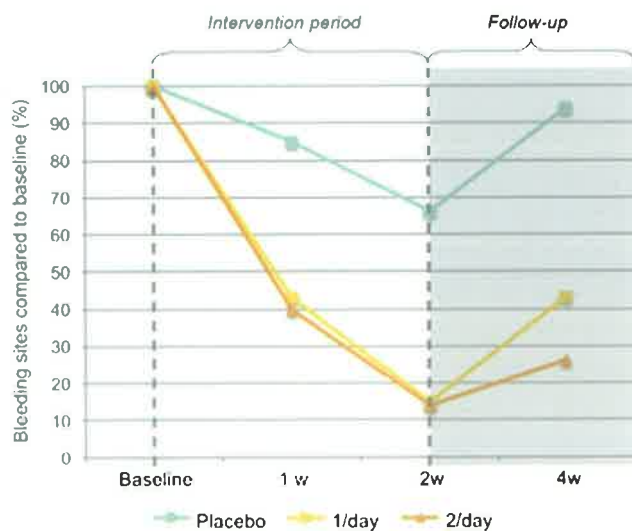
cirano za kiruršku terapiju (13). U drugoj studiji utvrđeno je kako se broj krvarećih mjesta smanjio za 85%, volumen sulkusne tekućine za 43%, te su se razine TNF $\alpha$  i IL-8 se značajno smanjile (Slike 2 i 3) (14). Utvrđeno je i kako isti probiotici snažno zaustavljaju ili usporavaju rast glavnih parodontopatogena, što je pripisano proizvodnji reuterina (15). Provedeno je i istraživanje koje uspoređuje uspjeh same mehaničke terapije, kombinacije mehaničke terapije i *L. reuteri* Prodentis i samih probiotika. Kombinacija dviju terapija je pokazala najbolje rezultate, a isključivo mehanička terapija je bila najmanje uspješna. Zaključeno je kako se ispitani probiotici mogu preporučiti tijekom faze održavanja, te kao dodatak ili alternativa standardnom liječenju kada je struganje i poliranje korjenova kontraindicirano (16).

Zanimljivo istraživanje proveli su Shah i suradnici, koji su pokušali procijeniti učinke samih probiotika (*L. brevis*), njihovu kombinaciju s doksiciklinom i samog doksiciklina, na pacijente s agresivnim parodontitisom. Istraživači zaključuju kako bi probiotici mogli biti potencijalna alternativa antibioticima u liječenju agresivnog parodontitisa, s obzirom da se uspješno smanjio broj *A. actinomycetemcomitans*, poput doksiciklina, a ne djeluju negativno na korisnu mikrofloru i ne stvaraju rezistenciju (Slike 4 i 5) (17).

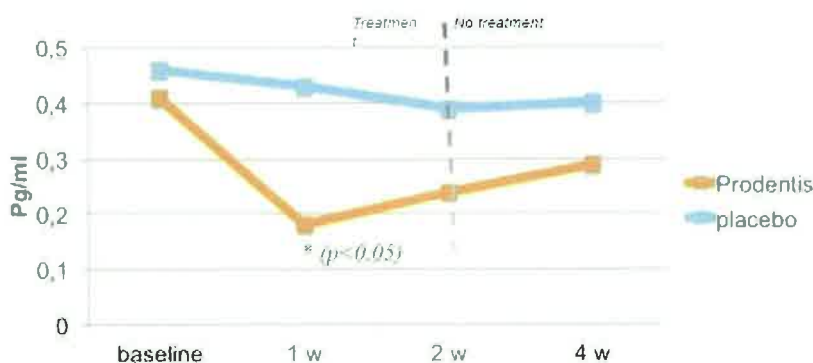
Otkriveno je i kako *L. helveticus* in vitro djeluje na osteoblaste, povećavajući njihovu aktivnost i izgradnju kosti, te kako *L. casei* može odgoditi stadij remisije za 10 – 12 mjeseci (18,19). Pokušalo se i s genetičkim inženjeringom gdje su *L. paracasei* dodana antitijela pomoću kojih se veže na površinu parodontopatogena (10).

### Problemi

Široka uporaba probiotika u kliničkoj praksi i nije tako daleko. Ključni korak bit će potvrda njihove sigurnosti i pronalazak najadekvatnijih načina primjene. Kod parodontnih bolesti, općenito je bolji način putem pastila i žvakaćih guma koje prolongiraju kontakt s oralnim tkivom (5,



Slika 2. Usporedba parametra krvarenja pri sondiranju u različitim vremenskim intervalima. Preuzeto iz: (14).



Slika 3. Usporedba razine proupalnog citokina TNF $\alpha$  u različitim vremenskim intervalima. Preuzeto iz: (14).

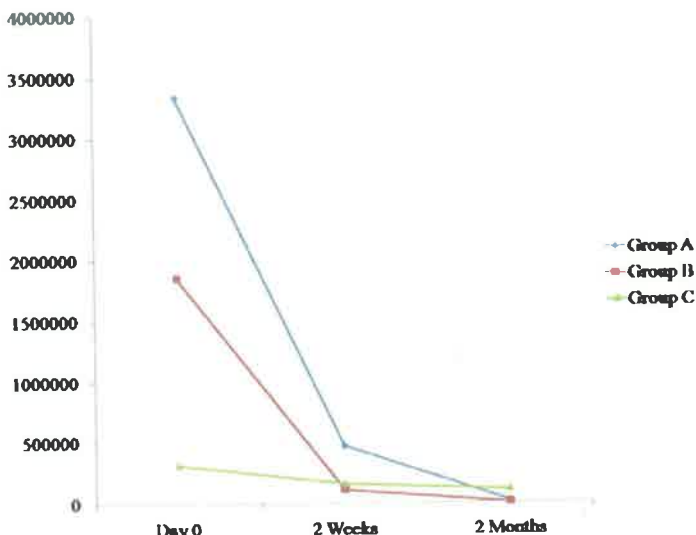
19). Čini se kako trajna kolonizacija usne šupljine nije izvjesna i trebali bi se uzimati redovito. Stabilna i trajna kolonizacija primijećena je jedino u djece, s obzirom da je njihova mikroflora manje stabilna i podložnija promjenama (7). Moguće je i kako ista vrsta nije optimalna za sva oralna stanja, pa je potrebno pažljivo biranje probiotičkih kandidata (10).

### Zaključak

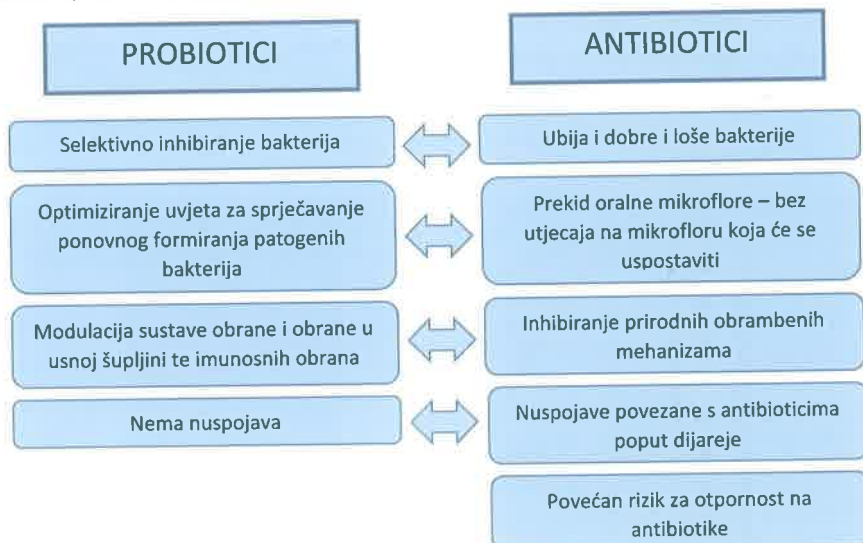
Godinama se probiotici uspješno koriste u kontroli gastrointestinalnih bolesti. S obzirom da je usna šupljina početak probavnog sustava, smatra se da bi mogli i u ustima iskazivati slične učinke i imati slične mehanizme djelovanja. Zbog rastućeg globalnog problema u vidu antimikrobne rezistencije, koncept probiotičke terapije čini se zanimljiv i značajan. Unatoč mnogim prikupljenim podacima o prednostima probiotika u parodontologiji, još uvijek kombinacija mehaničke terapije i probiotika, nije uvedena kao protokol za parodontološke pacijente. Znanstvenici se slažu kako su potrebna daljnja istraživanja na polju dentalne medicine. <sup>6</sup>

### LITERATURA

1. Albandar MA, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol* 2000. 2002;29:7-10.
2. Bio Gaia ProDentis lozenges. [Internet]. Stockholm: BioGaia AB; 2014 [cited 2014 Dec 8]. Available from: <http://www.biogaia.com>.
3. Wolff HF, Raiteischak-Plüss EM, Raiteischak KH. *Parodontologija*. 3. izdanje, Jastrebarsko: Naklada Slap; 2009.
4. Anukam K, Reid G. Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's Observation. In: Méndez-Vilas A, editor. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*. Paris: Pasteur Institute; 2007. p. 466-74.
5. Grover HS, Luthra S. Probiotics-the nano soldiers of oral health. *JACM*. 2012;13(1):48-54.
6. Dash SK. Selection criteria for probiotics. [Internet]. Panjim: Kala Academy; 2009 [cited 2014 Dec 18]. Available from: <http://newhope360.com>.
7. Devine DA, Marsh PD. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications. *J Oral Microbiol*. 2009;1:1-7.
8. Stamatova I, Meurmann JH. Probiotics: health benefits in the mouth. *Am J Dent*. 2009;22(6):329-31.
9. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2008;46(Suppl 2):87-91.



Slika 4. Usporedba broja *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* u različitim vremenskim intervalima između sve tri grupe (A-probiotik, B-probiotik + doksiciklin, C-doksiciklin). Preuzeto iz: (17).



Slika 5. Prednosti probiotika pred antibioticima. Preuzeto iz: (2).

10. Haukioja A. Probiotics and oral health. *Eur J Dent*. 2010;4(3):348-55.
11. Reddy JJ, Sampathkumar N, Aradhya S. Probiotics in dentistry: review of the current status. *Rev Clin Pesq Odontol*. 2010;6(3):261-7.
12. Jose JE, Padmanabhan S, Chitharanjan AB. Systemic consumption of probiotic curd and use of probiotic toothpaste to reduce Streptococcus mutans in plaque around orthodontic brackets. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;144(1):67-72.
13. Teughels W, Durukan A, Ozcelik O, Pauwels M, Quirynen M, Haytac MC. Clinical and microbiological effects of Lactobacillus reuteri probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo – controlled study. *J Clin Periodontol*. 2013;40(11):1025-35.
14. Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Steckslen-Blicks C. Short term effect of chewing gums containing probiotic Lactobacillus reuteri on the levels of

- inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand*. 2009;67(1):19-24.
15. Hedberg M, Karched M, Asikainen SEA. In vitro growth inhibition of periodontitis associated species by L. reuteri. Poster presented at: Anaerobe 2006, Boise, Idaho, USA.
16. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic Lactobacillus reuteri (ProDentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol*. 2010;2(2):5344.
17. Shah MP, Gujari SK, Chandrasekhar VS. Evaluation of the effect of probiotic (inersan®) alone, combination of probiotic with doxycycline and doxycycline alone on aggressive periodontitis – a clinical and microbiological study. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(3):595-600.
18. Bonifait L, Chandad F, Grenier D. Probiotics for oral health: myth or reality? *JCDA*. 2009;75(8):585-90.
19. Lawande S. Probiotics for management of periodontal disease: a novel therapeutic strategy? *IOSR J Pharm*. 2012;2(4):41-6.