Oralni mikrobiom i utjecaj *Streptococcus salivarius* K12: Nova perspektiva u očuvanju oralnog zdravlja

ANTE ORBANIĆ, MAG.PHARM., SPEC. KLINIČKE FARMACIJE

Oralno zdravlje

WHO definicija: „ Oralno zdravlje je stanje usta, zubi i orofacijalnih struktura koje omogućuje pojedincima obavljanje osnovnih funkcija poput jedenja, disanja i govora, te obuhvaća psihosocijalne dimenzije poput samopouzdanja, blagostanja i sposobnosti društvenog i radnog funkcioniranja bez bolova i nelagode”

Oralne bolesti su među najčešćim nezaraznim bolestima diljem svijeta, pogađajući oko 3,5 milijardi ljudi

Važnost oralnog zdravlja

Od 2013. na inicijativu Vijeća europskih doktora dentalne medicine – **Europski dan oralnog zdravlja**

Preventivni postupci u cilju edukacije i ranog otkrivanja oralnih oboljenja – usmjereno na najmlađe dobne skupine

Od 2017/2018 projekt „Zubna putovnica”

Svrha projekta:

- otkriti dentalne promjene u ranom stadiju
- motivirati učenike i njihov roditelje na nužnost kontinuiranog praćenja oralnog zdravlja
- demonstrirati pravilne tehnike održavanja oralne higijene

Oralni mikrobiom

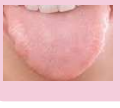
- preko 700 vrsta mikroorganizama kolonizira usnu šupljinu čovjeka
- jedinstven ekosistem specifičan za svaku osobu
- Imaju različite funkcije, uključujući:
  - održavanje mikrobiološke ravnoteže
  - pomoć u probavi i apsorpciji hranjivih tvari
  - podršku imunološkom sustavu
  - pridonose sveukupnoj stabilnosti oralne okoline
- Mikrobni sastav varira i unutar usne šupljine, te je drugačiji na površini zuba, jezika ili bukalnoj sluznici

Oralna mikroflora u različitim fazama života

Faze života	Mikroorganizmi
Odmah po rođenju	Sterilno
Nekoliko sati nakon rođenja	*Streptococci, S. salivarius*
1 godina starosti	*Streptococci, .Staphylococci,Neisseriae, Lactobacillus & Fusobacteria*
Za vrijeme i nakon izbijanja zubića	*S.Mutans S.sanguisActinomyces,prevotella,porphyromonas, spirochaetes*
Tinejđeri	*Actobacillus ,Haemophilis, Capnocytophaga,Prevotella,Fusobaterium*
Starija životna dob	*Candida, Staphylococcus aureus,Lactobacillus*

Oralna mikrobiota kod zdravih pojedinaca – specifično za određene lokalitete

Zubi - *Mutans streptococci* and *S.Sanguis*



Jezik - *S. Salivarius*

Dentalni plak - Gram-pozitivne, posebno *Actinomyces spp*. i streptokoki; Gram-negativne bakterije poput *Veillonella* i *Haemophilus*

Homeostaza oralnog ekosistema

Stvaranje zubnog plaka inicirano taloženjem acelularnog proteinskog filma na novostvorenoj pelikuli

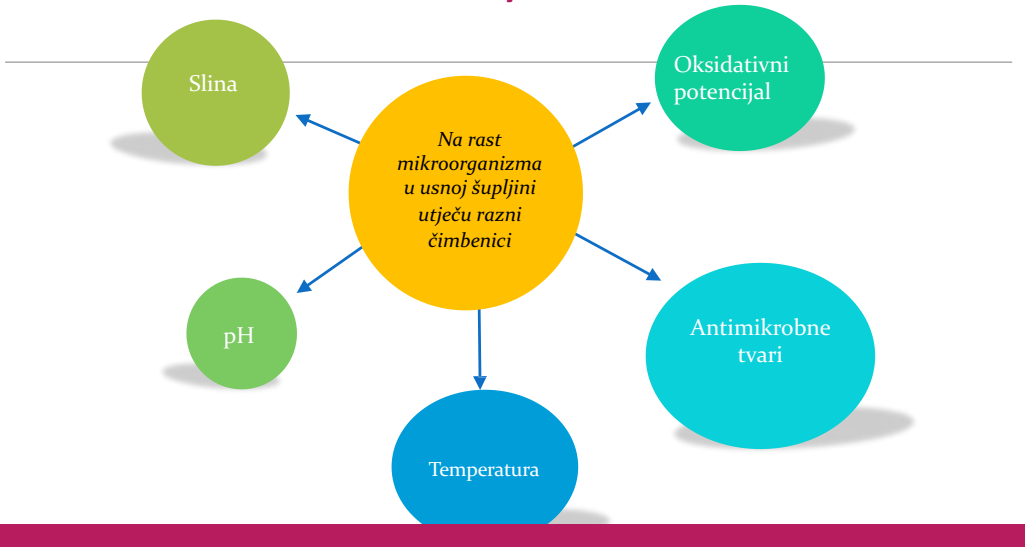
Mikroorganizmi koji koloniziraju površinu ugrađuje se u izvanstanični matriks

Vanjske promjene

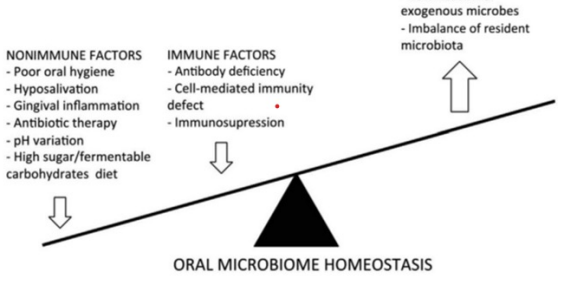
Rast drugih skupina bakterija . Takav međuodnos bakterija dovodi do koagregacije, proizvodnje antibakterijskih tvari koje doprinose povećanju raznolikosti bakterijske zajednice

Disbalans ekosistema

Homeostasis of the Oral Ecosystem



Narušavanje homeostaze – razvitak bolesti



Važnost mikroorganizama u usnoj šupljini

Dokazano je da mikroorganizmi u usnoj šupljini uzrokuju niz oralnih bolesti, uključujući:

- ✓karijes
- ✓periodontitis
- ✓endodontske infekcije
- ✓alveolar osteitis
- ✓tonsillitis

Halitoza

Može biti **uzrokovana** različitim čimbenicima kao što **su oralna higijena, oralne bolesti, sistemske bolesti i životne navike**.

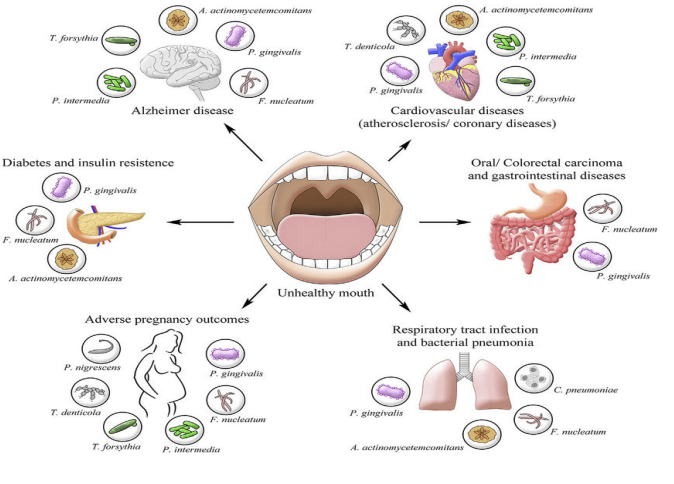
Proizvodnja **oralnih hlapivih sumpornih spojeva (VSC)** usko je povezana s halitozom, a **proizvode ih bakterije** u usnoj šupljini, osobito na dorzumu jezika.

Korištenje probiotika, **posebno Streptococcus salivarius K12 i Lactobacillus salivarius WB21**, pokazalo se obećavajućim u smanjenju neugodnog zadaha iz usta inhibicijom proizvodnje VSC-a i poboljšanjem oralnog zdravlja.

Utvrđeno je da je **mehaničko čišćenje jezika učinkovito** u smanjenju neugodnog zadaha i naslage na jeziku uklanjanjem bakterija i otpadaka s jezika.

Psihološki čimbenici, **poput tjeskobe i stresa, mogu utjecati** na proizvodnju VSC-a i pridonijeti halitozi.

SYSTEMIC DISEASES AND CONDITIONS CAUSED BY ORAL FLORA



Raznolikost oralne mikrobiote

- **Raznolikost oralne mikrobiote** ovisi o :
  - Zdravoj prehrani (**pH-value**)
  - rast posebno jakih sojeva (**otpornost na kolonizaciju**)
  - brzo ubijanje patogena (**probiotička obrana**)

Najvažniji **oralni** soj:

→ ***Streptococcus salivarius* K12**

Streptococcus salivarius K12

- važan u održavanju homeostaze oralnog mikrobioma
- gram-pozitivna, anaerobna bakterija koja je često prisutna u usnoj šupljini i gornjem respiratornom traktu ljudi
- aktivan protiv *Streptococcus pyogenes* i *Streptococcus pneumonia*, koji su uzroci faringealne infekcije i pneumonije
- Ova antagonistička aktivnost posljedica je produkcije bakteriocina salivaricin A2 i salivaricin B, koji mogu opstati u ljudskoj usnoj šupljini, posebno na dorzumu jezika i drugim sluznim površinama.
- Bakteriocini ciljaju i uništavaju patogene bakterije u usnoj šupljini te na taj način smanjuju rizik od oralnih infekcija, ali i sprječava ponovljene napade faringitisa kod odraslih i djece.

Streptococcus salivarius K12 – mehanizam djelovanja

1. Proizvodi bakteriocine, salivaricin A2 i salivaricin B.
2. Ima veliku sposobnost koloniziranja, te se natječe s drugim patogenima.
3. Smanjuje proizvodnju toksičnih spojeva od strane patogenih mikroorganizama.
4. Ometa imunološki odgovor inhibirajući kaskadne upalne putove koje pokreću patogeni.

Streptococcus salivarius K12 – mehanizam djelovanja

- Proizvodi bakteriocine, salivaricin A2 i salivaricin B.
- Ima veliku sposobnost koloniziranja, te se natječe s drugim patogenima.
- Smanjuje proizvodnju toksičnih spojeva od strane patogenih mikroorganizama.
- Ometa imunološki odgovor inhibirajući kaskadne upalne putove koje pokreću patogeni.

Studija učinka probiotika *Streptococcus salivarius* K12 na parametre halitoze

Cilj - utvrditi utječe li doziranje *Streptococcus salivariusom* K12 nakon antimikrobne tekućine za ispiranje usta na parametre oralnog neugodnog mirisa i sastav oralne mikrobiote kod ispitanika s halitozom.

23 ispitanika s halitozom podvrgnuto je **trodnevnom režimu ispiranja usta klorheksidinom**, nakon čega je uslijedila uporaba pastila koje su sadržavale **ili *S. salivarius* K12 ili placebo**.

Procjena razina hlapljivih sumpornih spojeva (VSC) 1 tjedan nakon početka liječenja pokazala je da je **85% skupine liječene K12 i 30% placebo skupine imalo značajna (>100 ppb) smanjenja.**

Testiranje in vitro pokazalo je da ***S. salivarius* K12 suzbija** rast bakterija u uzorcima sline i u različitim referentnim sojevima bakterija uključenih u halitozu.

Burton, J.P. *et al.* (2006) 'A preliminary study of the effect of probiotic streptococcus salivarius K12 on oral malodour parameters', *Journal of Applied Microbiology*, 100(4), pp. 754–764. doi:10.1111/j.1365-2672.2006.02837.x.

Učinak *Streptococcus salivarius* K12 na halitozu: dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje

28 ispitanika s halitozom

→

Test grupa je **30 dana** primjenjivala tablete *S. salivarius* K12 **dva puta dnevno**, dok je kontrolna grupa primjenjivala placebo tablete.

→

Sudionici nisu poduzeli nikakav fizički (struganje jezika) ili kemijski (antiseptičko ispiranje usta) predtretman usne šupljine prije upotrebe tableta.

He, L. *et al.* (2020) 'The effect of streptococcus salivarius K12 on halitosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial', *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(4), pp. 1321–1329. doi:10.1007/s12602-020-09646-7.

Učinak *Streptococcus salivarius* K12 na halitozu: dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje

Praćeno nekoliko parametara kako bi procijenili učinak *S. salivarius* K12 na halitozu

Organoleptički test (OLT): Rezultati OLT-a procijenjeni su na početku i 1., 7. i 14. dana nakon završetka ciklusa uzimanja tableta. OLT rezultati pokazuju ozbiljnost halitoze na ljestvici od 0 do 5.

Razine hlapljivih sumpornih spojeva (VSC): Razine VSC mjerene su na početku i 1., 7. i 14. dana nakon završetka ciklusa uzimanja tableta. VSC su spojevi povezani s halitozom.

Parodontni parametri: Istraživači su također procijenili indeks plaka (PLI), dubinu sondiranja (PD), indeks krvarenja (BI) i postotak mjesta s krvarenjem pri sondiranju (BOP%). Ovi su parametri zabilježeni na početku i na završetku ispitivanja.

He, L. *et al.* (2020) 'The effect of streptococcus salivarius K12 on halitosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial', *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(4), pp. 1321–1329. doi:10.1007/s12602-020-09646-7.

Učinak *Streptococcus salivarius* K12 na halitozu: dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje

Zaključci studije

Primjena tableta *Streptococcus salivarius* K12 dnevno tijekom duljeg vremenskog razdoblja može održati trajan učinak na uklanjanje neugodnog zadaha.

Liječenje probioticima *Streptococcus salivarius* K12 ima potencijal smanjenja halitoze

He, L. *et al.* (2020) 'The effect of streptococcus salivarius K12 on halitosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial', *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(4), pp. 1321–1329. doi:10.1007/s12602-020-09646-7.

Primjena *S. salivarius* K12 kod djece kod infekcije SARS-CoV-2

Studija provedena na djeci koja pohađaju školu u Milanu

128 djece koja su podijeljena u 2 skupine

33/64 testirano na Sars-CoV-2 kod djece koja su primala S. Salivarius K12

46/64 testirano na Sars-CoV-2 kod djece koja su primala placebo

DI PIERRO, F. and COLOMBO, M. (2021) 'The administration of S. salivarius K12 to children may reduce the rate of SARS-COV-2 infection', *Minerva Medica*, 112(4). doi:10.23736/s0026-4806.21.07487-5.

Primjena *S. salivarius* K12 kod djece kod infekcije SARS-CoV-2

REZULTATI

Skupina koja je primala *S. Salivarius* K12 – **nije bilo pozitivnih slučajeva**

Skupina koja je primala placebo – **24/46 pozitivnih slučajeva**

DI PIERRO, F. and COLOMBO, M. (2021) 'The administration of S. salivarius K12 to children may reduce the rate of SARS-COV-2 infection', *Minerva Medica*, 112(4). doi:10.23736/s0026-4806.21.07487-5.

Primjena *S. salivarius* K12 kod djece kod infekcije SARS-CoV-2

ZAKLJUČCI

- Davanje *S. salivarius* K12 djeci **može smanjiti stopu infekcije** SarS-cov-2.
- Analiza tekućine bronhoalveolarne lavaže (BALF) pacijenata s COVID-19 otkrila je **povišene razine komenzalnih bakterija u ustima i gornjim dišnim putovima**, što ukazuje na mogući odnos između mikrobiote pluća i usne šupljine.
- **Usna šupljina primarni je izvor** plućne mikrobiote, stečene aspiracijom i inhalacijom.
- Mikrobiota u plućima **doprinosi imunološkoj homeostazi** i potencijalno može promijeniti osjetljivost na virusnu infekciju.

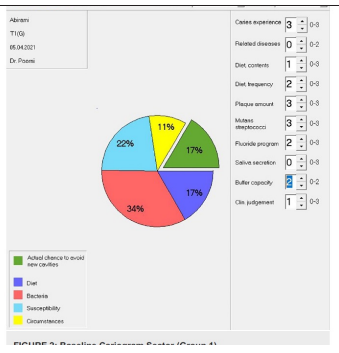
DI PIERRO, F. and COLOMBO, M. (2021) 'The administration of S. salivarius K12 to children may reduce the rate of SARS-COV-2 infection', *Minerva Medica*, 112(4). doi:10.23736/s0026-4806.21.07487-5.

Učinak probiotika *Streptococcus salivarius* K12 i M18 pastila na parametre kariograma pacijenata s visokim rizikom od karijesa

Studija je procijenjivala učinak probiotika *Streptococcus salivarius* K12 i M18 pastila na parametre kariograma pacijenata s visokim rizikom od karijesa.

42 ispitanika nasumično su raspoređena u tri skupine: Grupa 1 je primila soj K12, Grupa 2 je primila soj M18, a Grupa 3 (kontrola) nije primila probiotike.

Poorni S, Nivedhitha M, Srinivasan M, et al. (March 18, 2022) Effect of Probiotic Streptococcus salivarius K12 and M18 Lozenges on the Cariogram Parameters of Patients With High Caries Risk: A Randomised Control Trial. Cureus 14(3): e23282. DOI 10.7759/cureus.23282



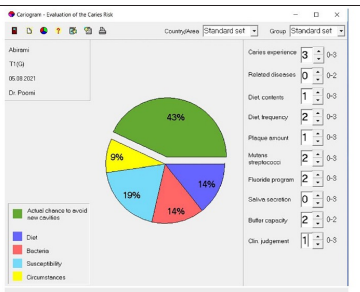


FIGURE 3: Post-intervention Cariogram Sector (Group 1)

Table 2 shows a pair-wise comparison of the mean percentage of chance to avoid new cavities. There is a

Chance to avoid new cavities	Mean ± SD; Median			p-value (between groups)
	Group 1	Group 2	Group 3	
Baseline	16.21 ± 2.665; 16.50	16.79 ± 5.618; 15.50	24.64 ± 10.34; 30.00	0.164*
Three months after the intervention	47.14 ± 6.837; 44.00	41.36 ± 16.05; 45.50	32.50 ± 14.54; 33.00	0.047*
p-value (within groups)	0.001#	0.001#	0.005#	

TABLE 1: Comparison of percentage of chance to avoid new cavities among the participants in intervention groups and control group

*Kruskal-Wallis (One-way ANOVA); # Wilcoxson signed-rank test

Učinak probiotika *Streptococcus salivarius* K12 i M18 pastila na parametre kariograma pacijenata s visokim rizikom od karijesa

Poorni S, Nivedhitha M, Srinivasan M, et al. (March 18, 2022) Effect of Probiotic Streptococcus salivarius K12 and M18 Lozenges on the Cariogram Parameters of Patients With High Caries Risk: A Randomised Control Trial. Cureus 14(3): e23282. DOI 10.7759/cureus.23282

Učinak probiotika *Streptococcus salivarius* K12 i M18 pastila na parametre kariograma pacijenata s visokim rizikom od karijesa

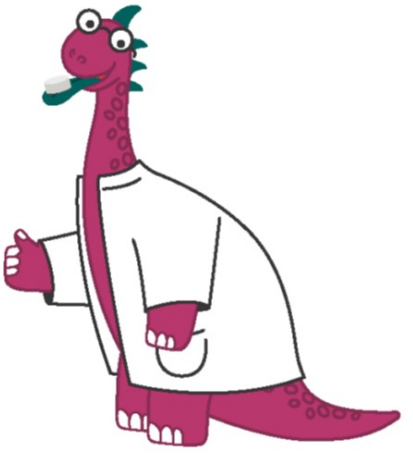
- Nakon tri mjeseca primjene probiotika došlo je do **značajnog smanjenja rizika od karijesa** u skupinama koje su primale probiotike u usporedbi s kontrolnom skupinom.
- Srednji postotak šanse za izbjegavanje novih karijesa je 47,14 ± 6,837 u skupini 1, 41,36 ± 16,04 u skupini 2 i 32,50 ± 14,54 u skupini 3.
- Dunnova usporedba parova pokazala je značajnu srednju postotnu razliku između Grupe 1 (BLIS K12) i Grupe 3 (kontrola), što ukazuje da je upotreba probiotika BLIS K12TM rezultirala **većim smanjenjem rizika od karijesa u usporedbi s kontrolnom skupinom.**

Poorni S, Nivedhitha M, Srinivasan M, et al. (March 18, 2022) Effect of Probiotic Streptococcus salivarius K12 and M18 Lozenges on the Cariogram Parameters of Patients With High Caries Risk: A Randomised Control Trial. Cureus 14(3): e23282. DOI 10.7759/cureus.23282

Učinak vitamina D na oralno zdravlje

- Nedostatak vitamina D može imati ozbiljne posljedice na oralno zdravlje, posebno kod djece.
- Teži nedostatak vitamina D može uzrokovati poremećaj mineralizacije zuba, što rezultira defektima dentina i cakline.
- Ovi defekti mogu povećati rizik od nastanka i progresije karijesa, što ukazuje na važnost održavanja odgovarajućih razina vitamina D tijekom rasta i razvoja.
- Nedostatak vitamina D povezan je s većom prevalencijom parodontitisa i gingivalne upale.
- Vitamin D smanjuje izražavanje proupalnih citokina u gingivi i regulira odgovarajuću mineralnu gustoću zuba.
- Suplementacija vitaminom D povezana je s boljim rezultatima u nekirurškom liječenju periodontitisa.

Sva ova istraživanja ukazuju na važnost vitamina D u promicanju oralnog zdravlja i potrebu za održavanjem odgovarajućih razina kroz suplementaciju, posebno kod osoba s poznatim nedostatkom vitamina D ili povećanim rizikom od oralnih bolesti.



Hvala!