### Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry [Dovepress](http://www.dovepress.com/)

open access to scientific and medical research

otevřený přístup, úplný text článku

Původní výzkum

Výstup Cariogramu po 90 dní orální léčby pomocí *Streptococcus salivarius* M18 u dětí s vysokým rizikem zubního kazu: výsledky randomizované kontrolované studie

*Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry, staženo z* [*https://www.dovepress.com/*](http://www.dovepress.com/) *by 185.46.87.175 on 06-Sep-2018. Pouze pro osobní použití.*

Tento článek byl publikován v tomto odborném periodiku vydavatelství DovePress:

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry

3. října 2015

Počet zhlédnutí tohoto článku:

#### Francesco Di Pierro1

Alberto Zanvit2 Piero Nobili2 Paolo Risso3

Carlo Fornaini4

1Katedra přírodních věd, výzkum Velleja

 2Stomatologický ústav, Milano, Itálie,

 3Katedra zdravotní péče, Univerzita v Janově, Itálie; 4Laboratoř Teleo, Fakulta zubního lékařství, Univerzita v Nice, Nice, Francie

Korespondence: Francesco Di Pierro Scientific Department, Velleja Research, Viale lunigiana 23, 20125 Milano, Itálie

Tel 39 34 9552 7663

email f.dipierro@vellejaresearch.com

**Abstrakt:** Zubní kaz je nejčastějším chronickým onemocněním u dětí. Cariogram je uznávaný počítačový software pracující na bázi algoritmů. Zakládá se na různých rizikových faktorech vztahujících se ke kazům a je určen pro klinické lékaře, jež podporuje v provádění objektivnějších a více konzistentních hodnoceních rizika zubního kazu. Tento typ přístupu předchází diagnóze zubního kazu a umožňuje dentistům identifikovat ohrožené pacienty a pak přijmout vhodná preventivní opatření ještě dříve, než se kaz dále rozvine. Jedním z etiologických faktorů, který je příznivý pro rozvoj zubních kazů, je bakterie Streptococcus mutans. Proti těmto acidogenním obyvatelům zubního plaku lze účinně působit aktivitou bakteriocinů, jež uvolňuje probiotická kultura *Streptococcus salivarius* M18 (*salivarius* M18). Kromě toho *salivarius* M18, poté co osídlí sliznici ústní dutiny člověka, produkuje enzymy dextranázu a ureázu, které jsou schopny potírat vytváření plaku a kyselost slin. Náhodně bylo vybráno šedesát šest subjektů vysoce ohrožených zubním kazem a pak po dobu 90 dní buď ošetřováno, nebo neošetřováno ústním přípravkem s obsahem ústního probiotika *salivarius* M18 (Carioblis®). Výsledky indikují, že použití probiotika *salivarius* M18 zvyšuje šanci předcházet novým zubním kazům u dětí a jeho aplikaci lze navrhnout jako nový nástroj ve vybavení dentistů, který může být použit u subjektů považovaných za vysoce ohrožené zubním kazem na základě jejich výstupu Cariogramu.

**Klíčová slova:** BLIS M18, predikce zubního kazu, dextranáza, ureáza, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus*

*sobrinus*, plak, pH slin, bakteriociny

zzzzzzz

# Úvod

Zubní kaz je nejobvyklejším chronickým onemocněním u dětí, které se stále více šíří v mnoha světových populacích.1,2 Jde o multifaktoriální onemocnění, které je zejména způsobeno interakcemi mezi bakteriemi Streptococcus mutans, zejména *Streptococcus mutans* a *Streptococcus sobrinus*, a individuálními rizikovými faktory pro vznik zubního kazu, jako jsou složení slin, expozice fluoridům a stravovací návyky.3 Bez ohledu na to, že zubnímu kazu lze předcházet a bez ohledu na mnoho významných technologických zlepšení v oboru zubního lékařství v posledních letech4 zůstává kazivost zubů velmi difuzním a neřešeným medicínským problémem. Protože jde o patologii udržovanou patogenními mikroby, léčba využívající konvenční antibiotika účinná proti streptokokům může být účinná pouze krátkodobě k tomu, aby snížila hladinu dentálního plaku a počet bakterií Streptococcus mutans.

Nicméně protože většina antibiotik vykazuje relativně širokospektrální účinnost, bez rozlišení ničí jak komenzální, tak i potenciálně škodlivé bakterie, a tím vytvářejí nevyváženost v mikroflóře. 5 Tento výstup by mohl být následkem používání dobře známých přírodních nebo syntetických antibiotik a také používání nových léčiv na

**submit your manuscript** | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com/)

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 2015:7 107–113

**107**

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

[**http://dx.doi.org/10.2147/CCIDE.S93066**](http://dx.doi.org/10.2147/CCIDE.S93066)

© 2015 Di Pierro a kol. This work is published by Dove Medical Press Limited, and licensed under Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0)

License. The full terms of the License are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the License are administered by Dove Medical Press Limited. Information on how to request permission may be found at: <http://www.dovepress.com/permissions.php>

Di Pierro et al

bázi bylinek, vybavených antibiotickou aktivitou.6,7 Nyní se stává zřejmým, že závažnost některých ústních patologií včetně kazivosti zubů, zánětu středního ucha, zápachu z úst a streptokokální faryngotonsilitidy lze vztáhnout na rozvoj nerovnováhy ústní mikroflóry. Aplikace orálních probiotik s cílem pomoci obnovit rovnováhu mikroflóry a tím zlepšit zdravotní stav ústní dutiny je relativně nový koncept.8 Některé domnělé komenzální bakterie jsou hodnoceny pro jejich schopnost podporovat prevenci zubního kazu. Některé počáteční studie, které se zakládaly na používání intestinálních probiotik, hovořily o snížení hladin *S. mutans* a zjevně nižším počtu zubních kazů.9,10 Nicméně, protože tyto kmeny mají své meze, co se týče jejich osídlení tkání ústní dutiny, byla docela nedávno vyvinuta nová generace probiotických kmenů, které pocházejí z lidské ústní dutiny a které patří ke komenzálním kmenům, o nichž je známo, že mají extrémně nízký patogenní potenciál. V tomto ohledu je klíčovým druhem *Streptococcus salivarius* a nejzevrubněji bylo zkoumáno orální probiotikum identifikované jako kmen K12. Toto probiotikum bylo zkoumáno co do jeho produkce bakteriocinu, kolonizace ústní dutiny, persistence v ústní dutině a také co do jeho účinnosti v potírání zápachu z úst, orální kandidózy, faryngotonsilitidy a akutního zánětu středního ucha.11–22 *Streptococcus salivarius* M18 (*salivarius* M18) (klasifikace IDA: DSM 14865),23 kmen původně izolovaný ze zdravé dospělé ženy během specifického vyhledávání orálního komenzálního kmene, který by byl schopen blokovat bakterie Streptococcus mutans, následně ukázal, že má relativně široké spektrum činnosti inhibitorní látky, která je podobná bakteriocinu (BLIS), proti *S. mutans* a *S. sobrinus* a že produkuje enzymy dextranázu i ureázu, jejich aktivita by potenciálně mohla pomoci omezit progresi zubního kazu tím, že zredukuje akumulaci a acidifikaci zubního plaku.24–26 Celý genom kmene *salivarius* M18 byl publikován nedávno a jeho repertoár bakteriocinů zahrnuje megaplasmidem kódovaný salivaricin A2, salivaricin MPS, salivaricin 9 a chromozomálně kódovaný salivaricin M.23,24,27 Nedávné pokusy odhalily, vedle bezpečnosti a snášenlivosti, schopnost kmene *salivarius* M18 osídlovat ústní dutinu člověka a přetrvávat v ní,28 snižovat vytváření plaku, redukovat počet bakterií *S. mutans* usídlených v dutině ústní u dětí mladšího školního věku29 a snižovat mírnou i těžkou gingivitidu a periodontitidu u dospělých.30 Na základě těchto biochemických, mikrobiologických a klinických nálezů určujeme, zda orální a každodenní užívání kmene *salivarius* M18 ovlivňuje nebo modifikuje výstup Cariogramu po 90 dnech léčby u dětí s vysokým rizikem vzniku nových zubních kazů. Cariogram je software na bázi algoritmu, který byl [Dovepress](http://www.dovepress.com/)

 vyvinut ve Švédsku v roce 1997 na Univerzitě v Malmö, na základě devíti rozdílných

rizikových faktorů vztahujících se k zubnímu kazu, spolu s úsudkem lékaře, a je určen pro klinické lékaře pro provádění objektivnějších a více konzistentních hodnocení rizika zubního kazu.31 Efektivita programu se potvrdila u dětí předškolního věku, dětí školního věku, mladistvých a dospělých jedinců.32–38

# Materiály a metody

## Subjekty a kritéria

Do této randomizované kontrolované studie bylo zahrnuto sedmdesát šest dětí (ve věku 6–17 let), jejichž rodiče se studií udělili informovaný souhlas a které byly klasifikovány jako vysoce ohrožené na základě výsledku Cariogramu provedeného v den 0 (šance předejít novým zubním kazům < 25). Kritériem pro vyloučení byla diagnóza srdeční, respirační, renální, jaterní a intestinální choroby nebo probíhající léčba antibiotiky a/nebo kortikosteroidy z důvodů prevence/léčby opakujících se bakteriálních patologií, jako je cystitida, faryngotonsilitida či akutní zánět středního ucha, nebo k potření alergických reakcí a/nebo astmatu. Podle protokolu bylo povoleno příležitostné užívání acetaminofenu nebo ibuprofenu ke zvládnutí horečky a/nebo bolesti a antibiotik předepsaných lékařem. Při užívání antibiotik byly ošetřované děti požádány, aby přestaly užívat produkt na bázi *salivarius* M18. Protože nedošlo k výpadkům, všech 76 dětí (38 dětí v ošetřované skupině a 38 dětí v kontrolní neošetřované skupině) podstoupilo následující vyšetření provedené po 90 dnech a bylo zahrnuto do statistické analýzy.

## Schéma studie

Tato randomizovaná kontrolovaná byla prováděna v oblasti rutinní klinické praxe v oblasti města Milán (Itálie) v době od března do září 2014 a v souladu s kritérii stanovenými Helsinskou deklarací. Studii schválila Etická rada města Milán. Rodiče všech dětí zúčastněných ve studii byli o metodách pokusu informováni a podepsali souhlas a dokumenty týkající se ochrany soukromí, čímž udělili souhlas s publikací výsledků. Jak je zobrazeno na Obr. 1, ze sta analyzovaných dětí jich bylo sedmdesát šest považováno za způsobilé k začlenění; tyto děti byly náhodně rozděleny tak, že po dobu tří měsíců užívaly jednou denně testovaný produkt (ošetřovaná skupina; n=38), nebo nedostávaly žádnou léčbu (kontrolní skupina; n=38). Randomizace byla provedena za použití metody zalepené obálky. Po 90 dnech sedmdesát šest dětí přišlo na následné vyšetření a postoupilo svůj druhý test dle Cariogramu. Za dobu trvání studie byli všichni začlenění jedinci každých 15 dní v kontaktu se zubními lékaři, kteří byli odpovědní za to, aby v rámci studie podávali zprávu o

##### 108

**submit your manuscript** | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com/)

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 2015:7

[Dovepress](http://www.dovepress.com/) role of BlIs M18 in Cariogram

Bez léčby

Cariogram test n=38

Den 0:

1. Cariogram test proveden na n=100
2. Začleněné subjekty, vysoc ohrožené (n=76)
3. Postup randomizace (n=76)

Den 30

Den 60

Den 30

Den 60

*Streptococcus salivarius* M18



Den 90

*Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry downloaded from* [*https://www.dovepress.com/*](http://www.dovepress.com/) *by 185.46.87.175 on 06-Sep-2018 For personal use only.*

N=38

Den 90

N=38

Cariogram test n=38

**Obr. 1 Schéma studie**.

jejich zdravotním stavu a parametrech studie, jako je snášenlivost probiotik a dodržování dávkování, a aby umožnili dokumentaci výskytu jakýchkoliv vedlejších účinků, které by se případně mohly k léčbě vztahovat. Subjektům byl rovněž umožněn každodenní přístup k lékařům odpovědným za studii.

## Testovaný produkt

*Salivarius* M18 (klasifikace IDA: DSM 14865), který výrobce rovněž nazývá BLIS M18 (BLIS Technologies, Dunedin, Nový Zéland), byl společností SIIT (Trezano S/N, Itálie) vyroben jako pomalu rozpustné orální tablety a italské ministerstvo zdravotnictví jej dne 19. července 2013 (číslo registrace 69163) zaregistrovalo jako doplněk stravy Carioblis® firmy Omeopiacenza (Pontenure, Itálie), a to podle ustanovení zákona č. 169 z roku 2004. Preparát Carioblis® používaný v našem výzkumu obsahoval minimálně 1 miliardu koloniformních jednotek (CFU)/ tabletu kmene *salivarius* M18.

## Protokol o léčbě

Počínaje dnem 0 po den 90 byla každému subjektu každý večer těsně před spaním podána jedna tableta preparátu Carioblis® . Tableta se měla nechat pomalu rozpustit v dutině ústní bez kousání či polknutí. Ve večerních hodinách se typicky snižuje množství slin a to zlepšuje účinnost kolonizace v dutině ústní. Pouze na samém začátku léčby byla před podáním tablety, asi 30 minut, použita ústní voda na bázi chlorhexidinu (0.2%). Tento postup zlepšuje účinnost orální kolonizace ze strany BLIS M18 tím, že v tkáni ústní dutiny vytváří niky se spotřebovanými bakteriemi. Aby bylo možno posoudit, jak se subjekt drží vyhotoveného protokolu, byly subjekty požádány, aby vracely nepoužité krabičky a tablety.

Za akceptovatelné dodržování se považovalo podání alespoň 95% přidělených tablet.

## Mutans, sliny a plak

K vyhodnocení přítomnosti *S. mutans* byl použit test GC Saliva-Check Mutans (monoklonální na bázi protilátek). Pokud se týká slin, k posouzení pH a množství byl použit test GC Saliva-Check Buffer. Aby mohly být získány vzorky slin k analýze bakterií ze skupiny Streptococcus mutans a zjištěna míra sekrece slin (mL/min) a obranná schopnost, byly všem dětem odebrány sliny stimulované parafinem. Přítomnost zubního plaku byla vyhodnocena pomocí testu GC Plaque Indicator (indikátor zubního plaku). Všechny sady dodává společnost GC Europe, Leuven, Belgie.

## Cíle studie

Zásadními cíli pro studii byly 1) stanovit profily bezpečnosti a snášenlivosti produktu na bázi *salivarius* M18 u dětí s vysokým rizikem vzniku nového zubního kazu a 2) u týchž dětí posoudit, zda se po 90 dnech léčby produktem na bázi *salivarius* M18 objevily nějaké modifikace Cariogramu.

## Statistická analýza

Abychom mohli zkoumat nulovou hypotézu nulového účinku léčby preparátem Carioblis® pro každý klinický parametr a pro globální souhrn, aplikovali jsme dvouvýběrový Wilcoxonův test pro páry s označenými pozicemi. Abychom mohli zkoumat účinek terapie preparátem Carioblis® na bilanci Cariogramu při použití průměrovaných klinických parametrů, použili jsme dvouvýběrový Fischerův exaktní test. Byl použit statistický software JMP® 10 pro Mac OS X (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) a práh pro statistickou významnost byl 95%. Abychom mohli vypočíst riziko kazu u skupiny subjektů (výsledky jsou uvedeny v Tabulce 1 a na Obrázku 2), použili jsme průměrnou hodnotu

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 2015:7 **submit your manuscript** | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com/)

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

**109**

Di Pierro et al [Dovepress](http://www.dovepress.com/)

|  |
| --- |
| **Tabulka 1 Hodnoty** Cariogramu (v den 0 a den 90) vypočtené za pomocí průměrné hodnoty položek na seznamu  |
| **Léčba, doba** | **Aktuální šance zabránit novým kazům (%)** | **Strava (%)** | **Bakterie (%)** | **Náchylnost (%)** | **Okolnosti (%)** |
| *Salivarius* M18, den 0 | 20 | 17 | 29 | 23 | 11 |
| *Salivarius* M18\*, den 90 | 70 | 7 | 7 | 9 | 7 |
| Neléčení, den 0 | 20 | 17 | 29 | 23 | 11 |
| Neléčení, den 90 | 37 | 11 | 26 | 16 | 10 |
| **Poznámka:** \*Veškeré hodnoty M18, den 90, jsou signifikantní (*P<* 0.01) versus léčba M18, den 0.**Zkratka:** *Salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18. |

každé jednotlivé položky Cariogramu a považovali ji za rovnou 0, pokud desetinné hodnoty byly mezi 0.1 a 0.4, a rovnou 1, pokud desetinné hodnoty byly mezi 0.5 a 0.9. Software Cariogram používal verzi Java Internet 2004.

*Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry downloaded from* [*https://www.dovepress.com/*](http://www.dovepress.com/) *by 185.46.87.175 on 06-Sep-2018 For personal use only.*

# Výsledky

Tato randomizovaná a kontrolovaná studie byla provedena na 76 dětech vysoce ohrožených vznikem nových zubních kazů. Třicet osm těchto subjektů bylo po dobu 90 dní léčeno preparátem Carioblis® (výrobek na bázi *S. salivarius* M18) a ostatní sloužily jako kontrolní vzorek (neléčená skupina). Nedošlo k žádnému výpadku, proto všechny děti byly považovány způsobilé pro statistickou analýzu. Jak je ukázáno v Tabulce 2, mezi těmito dvěma skupinami neexistovaly v oblasti pohlaví a věku žádné rozdíly. Devadesát dní léčby kmenem M18 generovalo u léčené

skupiny statisticky významné snížení, o více než 30 %, u celkového výstupu Cariogramu. U kontrolní skupiny nebyl pozorován statistický rozdíl (Tabulka 3). Při analýze každého individuální parametru výsledků Cariogramu ve skupině léčené preparátem *salivarius* M18 (Tabulka 4) lze pozorovat, že jsou zlepšeny všechny parametry s výjimkou „zkušenost s kazivostí“, „související onemocnění“, a „klinický posudek“. Některá zlepšení lze pravděpodobně připsat lepší kontrole stravy (obsah a frekvence stravování) nebo změnám v ústní hygieně a/nebo profylaxi (fluoridový program) a nelze je jasným důkazem spojit s léčbou. Jiná, jako „objem plaku“, „bakterie skupiny Streptococcus mutans“, a „obranná schopnost“, by mohla být přímým důsledkem léčby, protože *salivarius* M18 uvolňuje bakteriociny schopné zabíjet bakterie skupiny Streptococcus mutans a enzymy dextranázu a ureázu,

***Salivarius* M18, léčená skupina (den 0) *Salivarius* M18 léčená skupina (den 90)**

šance předejít novým kazům okolnosti

11

20

23

17

29

7

9

7

70

7

náchylnost bakterie

7

strava

##### Neléčená skupina (den 0) Neléčená skupina (den 90)

11

20

23

17

29

10

16

37

26

11

**Obr. 2 G**rafické znázornění hodnot Cariogramu (%) vypočtených pomocí průměrných hodnot položek na seznamu.

**Zkratka:** *Salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18.

##### 110

**submit your manuscript** | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com/)

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 2015:7

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

|  |
| --- |
| **Tabulka 2** Charakteristika\* začleněných dětí  |
|  | ***Salivarius* M18 - léčená skupina (n38)** | **Neléčená skupina (n38)** |
| Chlapci, n | 25 | 21 |
| Věk chlapců  | 11.23.2 | 12.12.9 |
| Dívky, n | 13 | 17 |
| Věk dívek  | 11.53.6 | 11.83.8 |
| **Poznámky:** \*Nesignifikantní rozdíly mezi skupinami; věk vyjádřen v letech  standardní odchylka.**Zkratka:** *Salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18. |

které jsou schopny potírat vytváření plaku a zvyšovat pH slin. Pozoruhodné je, že „kontrola plaku“ a “bakterie skupiny Streptococcus mutans” byly redukovány o 50%, případně 75%. Naopak, jak je uvedeno v Tabulce 5, neléčená skupina nevykazovala stejný typ zlepšení a jediné statisticky významné změny byly způsobeny lepší kontrolou stravy, ústní hygienou a profylaktickým přístupem. Software Cariogramu byl jedinečně implementován, aby vypočetl riziko zubního kazu u jednotlivých subjektů. Nicméně jsme využili algoritmu Cariogramu a použili průměrnou hodnotu každé jednotlivé položky Cariogramu, abychom vypočetli riziko kazu u skupiny subjektů. Tento nevalidovaný postup umožňuje konstrukci obrazu pravděpodobného dopadu, který léčba může mít na skupinu pacientů. Jak je ukázáno v Tabulce 1 a na Obrázku 2, léčba produktem na bázi kmene M18 podstatným způsobem zlepšuje „šanci na zabránění vzniku nových zubních kazů“ z 20 na 70, snižuje parametr „bakterie“ z 29 na 7 a snižuje „náchylnost“ z 23 na 9. U neléčené skupiny nebyly evidentní žádné relevantní varianty. Nakonec, v Tabulce 6, léčba na bázi M18 ukázala velmi dobrý profil bezpečnosti bez vedlejších účinků souvisejících s léčbou a žádný výpadek subjektů. Snášenlivost byly hodnocena jako „dobrá“ a „velmi dobrá“ u třiceti pěti z třiceti osmi subjektů a v souvislosti s dodržením podmínek bylo dosaženo překrývajících se výsledků.

*Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry downloaded from* [*https://www.dovepress.com/*](http://www.dovepress.com/) *by 185.46.87.175 on 06-Sep-2018 For personal use only.*

# Diskuse

Vyhodnocení rizika vzniku zubního kazu je důležitým nástrojem, který pomůže dentistům lépe pochopit profil pacienta. Klinicky se prokázalo, že software Cariogram jeÚloha BlIs M18 v Cariogramu

|  |
| --- |
| **Tabulka 4** Cariogram: výstup jednotlivých parametrů ve skupině léčené preparátem *salivarius* M18 (n38) |
|  | **Den 0\*** | **Den 90\*** | ***P*** |
| Zkušenost s kazivostí  | 2.70.5 (3) | 2.70.5 (3) | ns |
| Související onemocnění | 0.00.2 (0) | 0.10.2 (0) | ns |
| Stravování, obsah | 1.91.0 (2) | 1.40.7 (1) | ,0.05 |
| Stravování, frekvence | 1.40.8 (1) | 1.20.5 (1) | ,0.05 |
| Objem plaku | 2.00.8 (2) | 1.00.6 (1) | ,0.01 |
| Mutans streptococci | 2.70.5 (3) | 0.70.8 (0) | ,0.01 |
| Fluoridový program | 2.40.7 (2) | 1.80.5 (2) | ,0.01 |
| Sekrece slin | 1.70.9 (2) | 1.21.1 (1) | ,0.05 |
| Obranná kapacita | 0.00.2 (0) | 0.00.0 (0) | ,0.05 |
| Klinické posouzení | 1.10.4 (1) | 1.00.2 (1) | ns |
| **Poznámka:** \*Data vyjádřená jako střed  standardní odchylka (medián).**Zkratka:** ns, nesignifikantní, *salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18. |

při vyhodnocení takového rizika účinný.39 Cariogram se, kromě profesionálního úsudku odborného dentisty, zakládá na souboru devíti patologických a ochranných faktorů. Z těchto faktorů je v predikci rizika vzniku zubního kazu pravděpodobně nejrelevantnější „zkušenost s kazivostí“ a vlastně byl prokázán silný vztah mezi zkušeností s kazivostí a profilem rizika vzniku kazu.40,41 Nezdá se, že by mikrobiální testy zaměřené na posouzení přítomnosti bakterií skupiny Streptococcus mutans byly stejně relevantní. To by mohlo být způsobeno tím, že za přítomnosti fluoridu a spolu s vhodnou stravou co do množství a kvality může být tolerován vysoký počet bakterií skupiny Streptococcus mutans, aniž by zavinily podstatné poškození zubů.42 Fluorid není jediným potenciálně ochranným faktorem v přítomnosti velkého množství škodlivých streptokoků. V ústní mikroflóře mohou být populace bakterií skupiny Streptococcus mutans vyváženy přítomností bakterií působících proti nim. Má se za to, že zejména důležitou úlohu mezi nimi hraje *S. salivarius*, jedna z nejvíce převládajících komenzálních ústních bakterií. Ukázalo se, že různé kmeny

|  |
| --- |
| **Tabulka 5** Cariogram: výstup jednotlivých parametrů u neléčené skupiny (n38) |
|  | **Den 0\*** | **Den 90\*** | ***P*** |
| Zkušenost s kazivostí | 2.80.5 (3) | 2.80.6 (3) | ns |
| Související onemocnění | 0.10.2 (0) | 0.20.2 (0) | ns |
| Strava, obsah | 2.01.0 (2) | 1.30.4 (1) | ,0.01 |
| Strava, frekvence | 1.30.8 (1) | 1.10.7 (1) | ,0.05 |
| Objem plaku | 2.00.9 (2) | 2.10.7 (2) | ns |
| Bakterie skupiny Streptococcus mutans | 2.60.5 (3) | 2.50.6 (3) | ns |
| Fluoridový program | 2.30.7 (2) | 1.60.7 (1) | ,0.01 |
| Sekrece slin | 1.80.9 (2) | 1.41.2 (1) | ,0.05 |
| Obranná kapacita | 0.20.2 (0) | 0.20.2 (0) | ns |
| Klinický posudek  | 1.20.4 (1) | 1.20.1 (1) | ns |
| **Poznámka:** \* data vyjádřená jako střed  standardní odchylka (medián).**Zkratka:** ns, nesignifikantní |  |

|  |
| --- |
| **Tabulka 3** Obecný výstup Cariogramu v den 0 a den 90  |
|  | ***Salivarius* M18-léčená skupina (n38)** | **Neléčená skupina (n38)** |
| Den 0\*\* | 15.92.6 (16) | 16.32.9 (16) |
| Den 90\*\* | 11.12.0 (11)\* | 14.43.2 (14) |
|  % vs den 0 | 30.2 | 11.7 |
| **Poznámky:** \**P*<0.01 vs deny 0; \*\*data vyjádřená jako střed  standardní odchylka (medián).**Zkratka:** *Salivarius* M18, *Streptococcus salivarius* M18. |

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 2015:7 **submit your manuscript** | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com/)

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

**111**

Di Pierro et al

|  |
| --- |
| **Tabulka 6** Snášenlivost, shoda a vedlejší účinky u dětí (n38) léčených orálně po dobu 90 dní preparátem *Streptococcus salivarius* M18, jak o tom informovaly děti a/nebo jejich rodiče a stanovili dentisté odpovědní za studii  |
|  | **Snášenlivost** | **Shoda** | **Vedlejší účinky** |
| Velmi dobré | n30 | n32 | Žádné |
| Dobré | n5 | n6 | Žádné |
| Přijatelné | n3 | n0 | Žádné |
| Nepřijatelné | n0 | n0 | žádné |

bakterií S. *salivarius* jsou schopny působit proti růstu bakterií skupiny Streptococcus mutans8 a z nich nejsilnější klinický potenciál projevil kmen M18.29,30 Na tomto základě jsme se rozhodli otestovat schopnost *salivarius* M18 modifikovat výstup Cariogramu. Podle našich výsledků 90 dní léčby tímto orálním probiotikem zvýšilo šance předcházet vzniku nových zubních kazů u dětí. Tento výstup se dá připsat specifické protikazové charakteristice kmene M18, který je po kolonizaci ústní sliznice schopen uvolňovat bakteriociny, které omezují růst *S. mutans* a *S. sobrinus*, a enzymy dextranázu a ureázu, které jsou katalyzátorem rozpadu dextranu (napomáhajícího rozpustnosti plaku), a hydrolýzu urey (zvyšující pH slin). Předkládaná studie obsahuje některé odchylky: 1) není to zaslepená studie; 2) neexistuje skupina užívající placebo; 3) kontrolní skupinu tvoří neléčené subjekty; a 4) počet začleněných subjektů je poněkud nízký. Nicméně tato studie představuje jeden z pionýrských pokusů analyzovat významnost kmene *salivarius* M18 v dentální praxi. Pokud bude možno tyto předběžné výsledky potvrdit větším počtem subjektů a za dvojitě zaslepených klinických podmínek, bude možné v budoucnu navrhnout praktickou aplikaci kmene M18 jako nového nástroje ve vybavení dentistů, a to spolu s již dostupnými strategiemi (např. protikazová strava, fluorid a ústní hygiena), které mohou být přijaty pro subjekty považované na základě jejich Cariogramu za vysoce rizikové. Na základě vypočteného rizika vzniku nového zubního kazu jsou subjekty rozděleny do tří skupin: nízké, střední a vysoké. V závislosti na těchto skupinách jsou v různém rozsahu aplikovány základní aspekty primární prevence: lehké u skupiny s nízkým rizikem, mírné u skupiny se středním rizikem a důkladné a násobné u jednotlivců s vysokým rizikem. Samozřejmě v případě pacientů zařazených do vysoce rizikové skupiny, ale možná také u těch, kteří patří do skupiny vystavené střednímu riziku, by mohlo být rozhodující přidání protokolu zahrnujícího podání *salivarius* M18, a to k dalšímu snížení rizika receptivity pro kazivost zubů. Riziko vzniku zubního kazu se konfiguruje jako predispozice jednotlivce k tomu, aby byl postižen kazovou patologií bez ohledu na přítomnost kazu v době prohlídky

*Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry downloaded from* [*https://www.dovepress.com/*](http://www.dovepress.com/) *by 185.46.87.175 on 06-Sep-2018 For personal use only.*

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

u zubního lékaře. Tento typ diagnózy pak předchází diagnóze kazu, umožňuje dentistovi zachytit ohroženého pacienta a přijmout příslušná preventivní opatření k zachycení rozvoje kazivosti zubů.

# Poděkování

Autoři děkují dr. J. Taggovi za návrhy a recenzi studie.

# Zveřejnění

F Di Pierro je ředitelem pro výzkum u společnosti Velleja Research, která vyvinula finální výrobek testovaný v této studii. Ostatní autoři informují o tom, že v této práci neexistují žádné další střety zájmů.

# Reference

1. Bagramian RA, Garcia-Godoy F, Volpe AR. Globální nárůst zubních kazů Hrozící krize veřejného zdraví. *Am J Dent*. 2009;22:3–8.
2. Vachirarojpisan T, Shinada K, Kawaguchi Y, Laungwechakan P, Somkote T, Detsomboonrat P.: Zubní kaz u dětí raného věku mezi 6 a 19 měsíci. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2004;32(2): 133–142.
3. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Zubní kazy. *Lancet*. 2007;369: 51–59.
4. Shah N, Bansal N, Logani A.: Poslední pokroky v oblasti zobrazovacích technik v zubním lékařství. *World J Radiol*. 2014; 6(10):794–807.
5. ten Cate JM, Zaura E. Četné mikrobiální druhy v orálních biofilmech: jak by mohla být antibakteriální terapie účinná? *Adv Dent Res*. 2012;24(2):108–111.
6. Silva JP, Castilho AL, Saraceni CH, Díaz IE, Paciencia ML, Suffredini IB. Antistreptokokální aktivita extraktů z rostlin z brazilských amazonských deštných pralesů ukazuje potenciál pro preventivní strategie v oblasti kazubního kazu. *J Appl Oral Sci*. 2014;22(2):91–97.
7. Brighenti FL, Salvador MJ, Delbem AC, a kol. Systematický screening extraktů z rostlin z brazilského Pantanalu s antimikrobiální aktivitou proti bakteriím s kariogenní relevancí. *Caries Res*. 2014;48(5):353–360.
8. Wescombe PA, Hale JD, Heng NC, Tagg JR. Vyvíjení orálních probiotik z *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol*. 2012;7(12): 1355–1371.
9. Caglar E, Sandalli N, Twetman S, Kavaloglu S, Ergeneli S, Selvi S. Účinek jogurtu s Bifidobacterium DN-173 010 na bakterie skupiny Streptococcus mutans a laktobacily ve slinách u mladistvých. *Acta Odontol Scand*. 2005;63:317–320.
10. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, a kol.: Účinek dlouhodobého konzumování probiotické bakterie *Lactobacillus rhamnosus* GG v mléce na zubní kaz a nebezpečí vzniku zubního kazu u dětí. *Caries Res*. 2001;35:412–420.
11. Tagg JR. Prevence streptokokální faryngitidy pomocí látek podobných bakteriocinu (BLIS) s blokací *Streptococcus pyogenes, produkovaných bakteriemi Streptococcus salivarius*. *Indian J Med*. 2004;119:13–16.
12. Hyink O, Wescombe PA, Upton M, Ragland N, Burton JP, Tagg JR. Salivaricin A2 a neobvyklé lantibiotikum salivaricin B jsou zakódovány v přilehlých místech na přenosném megaplasmidu o 190 tisících bází v orální probiotickém kmeni *Streptococcus salivarius* K12. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(4):1107–1113.
13. Sharma S, Verma KK. Infekce kůže a měkkých tkání. *Indian J Pediatr*. 2001;68(Suppl 3):S46–S50.
14. Wescombe PA, Burton JP, Cadieux PA, a kol. Megaplasmidy kódují rozlišovací kombinace lantibiotik v bakterii *Streptococcus salivarius*. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2006;90(3):269–280.

##### 112

**submit your manuscript** | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com/)

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 2015:7

[Dovepress](http://www.dovepress.com/) role of BlIs M18 in Cariogram

1. van Zon A, van der Heijden GJ, van Dongen TM, Burton MJ, Schilder AG. Antibiotika k léčbě zánětu středního ucha s výpotkem u dětí. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD009163.
2. Power DA, Burton JP, Chilcott CN, Dawes PJ, Tagg JR. Předběžný výzkum kolonizace tkání horních cest dýchacích u kojenců s použitím pediatrického přípravku z orálního probiotika *Streptococcus salivarius* K12. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(12): 1261–1263.

*Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry downloaded from* [*https://www.dovepress.com/*](http://www.dovepress.com/) *by 185.46.87.175 on 06-Sep-2018 For personal use only.*

1. Horz HP, Meinelt A, Houben B, Conrads G. Distribuce a persistence probiotika *Streptococcus salivarius* K12 v ústní dutině člověka, jak je určena kvantitativní reakcí řetězce polymerázy v reálném čase. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22(2):126–130.
2. Burton JP, Wescombe PA, Moore CJ, Chilcott CN, Tagg JR. Vyhodnocení bezpečnosti probiotika *Streptococcus salivarius* K12 v ústní dutině. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(4):3050–3053.
3. Burton JP, Cowley S, Simon RR, McKinney J, Wescombe PA, Tagg JR. Posouzení bezpečnosti a tolerance orálního probiotika *Streptococcus salivarius* K12 u lidí: a randomizovaná dvojitě zaslepená studie s kontrolou placebem. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(9):2356–2364.
4. Di Pierro F, Adami T, Rapacioli G, Giardini N, Streitberger C. Klinické posouzení orálního probiotika *Streptococcus salivarius* K12 v prevenci opakující se faryngitidy a/nebo tonsillitidy způsobené bakterií *Streptococcus pyogenes* u dospělých. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(3):339–343.
5. Di Pierro F, Donato G, Fomia F, a kol. Předběžné pediatrické klinické posouzení orálního probiotika *Streptococcus salivarius* K12 při prevenci opakující se a/nebo tonsillitidy způsobené bakterií *Streptococcus pyogenes* a opakujícího se akutního zánětu středního ucha. *Int J Gen Med*. 2012;5:991–997.
6. Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, Risso P, Rottoli AS. Použití bakterie *Streptococcus salivarius* K12 v prevenci streptokokální a virové faryngotonsillitidy u dětí. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014;6:15–20.
7. Chilcott CN, Tagg JR. Antimikrobiální složení. Patent Spojených států US 7226590. 2007.
8. Heng NC, Haji-Ishak NS, Kalyan A, a kol. Sekvence genomu bakteriocinu produkujícího orálního probiotikum *Streptococcus salivarius* kmeneM18. *J Bacteriol*. 2011;193:6402–6403.
9. Chen YY, Clancy KA, Burne, RA. Ureáza *Streptococcus salivarius*: genetická a biochemická charakteristika a projev u streptokoka zubního plaku. *Infect Immun*. 1996;64:585–592.
10. Ohnishi Y, Kubo S, Ono Y, a kol. Klonování a sekvenování henového kódu dextranázy ze *Streptococcus salivarius*. *Gene*. 1995;156: 93–96.
11. Wescombe PA, Upton M, Renault P, a kol. Salivaricin 9, nové antibiotikum produkované bakterií *Streptococcus salivarius*. *Microbiology*. 2011;157: 1290–1299.
12. Burton JP, Wescombe PA, Macklaim JM, a kol. Persistence orálního probiotika *Streptococcus salivarius* M18 je závislá na dávkování a transfer megaplasmidem může zvýšit jejich produkci bakteriocinu a adhezi. *PLoS One*. 2013;8(6):e65991.
13. Burton JP, Drummond BK, Chilcott CN, a kol. Vliv probiotika *Streptococcus salivarius,* kmen M18, na index dentálního zdraví u dětí: randomizovaná dvojitě zaslepená studie, kontrolovaná placebem. *J Med Microbiol*. 2013;62(Pt 6):875–884.
14. Litty S, Nagarathna D, Merline V. Probiotika v periodontální léčbě.

*Int J Pharm Bio Sci*. 2015;6(1):242–250.

1. Bratthall D, Hänsel PG. Cariogram: model multifaktoriálního vyhodnocení rizika pro multifaktoriální onemocnění. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005;33:256–264.
2. Holgerson PL, Twetman S, Stecksèn-Blicks C. Validace programu vyhodnocení rizika vzniku zubního kazu (Cariogram) v závislosti na věku u předškolních dětí. *Acta Odontol Scand*. 2009;67:106–112.
3. Hänsel Petersson G, Twetman S, Bratthall D. Posouzení počítačového programu k vyhodnocení nebezpečí vzniku zubního kazu u dětí školního věku. *Caries Res*. 2002;36:327–340.
4. Campus G, Cagetti MG, Sale S, Carta G, Lingström P. Validita Cariogramu u dětí školního věku: dvouletá následná studie. *Caries Res*. 2012;46:16–22.
5. Petersson GH, Isberg PE, Twetman S. Vyhodnocení rizika vzniku zubního kazu u dětí školního věku s použitím redukovaného modelu bez testů slin. *BMC Oral Health*. 2010;19(10):5.
6. Zukanović A. Modely pro vyhodnocení rizika vzniku zubního kazu v predikci kazivosti zubů. *Acta Med Acad*. 2013;42:198–208.
7. Alian AY, McNally ME, Fure S, Birkhed D. Vyhodnocení rizika vzniku zubního kazu u starších pacientů s použitím modelu Cariogram. *J Can Dent Assoc*. 2006;72:459–463.
8. Celik EU, Gokay N, Ates M. Účinnost vyhodnocení rizika vzniku zubního kazu u mladistvých s použitím Cariogramu. *Eur J Dent*. 2012;6:270–279.
9. Tellez M, Gomez J, Ellwood R, Ismail AI. Důkaz o systémech vyhodnocení rizika vzniku zubního kazu: jsou prognostické v oblasti budoucí kazivosti? *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013;41(1):67–78.
10. Campus G, Cagetti MG, Sacco G, Benedetti G, Strohmenger L, Lingström P. Profily rizika vzniku zubního kazu u sardinských dětí školního věku s použitím Cariogramu. *Acta Odontol Scand*. 2009;67(3):146–152.
11. Hänsel Petersson G, Twetman S, Bratthall D. Posouzení počítačového programu pro vyhodnocení rizika vzniku zubního kazu u dětí školního věku. *Caries Res*. 2002;36(5):327–340.
12. Baehni PC, Guggenheim B. Potenciál diagnostické mikrobiologie pro léčbu a prognózu zubního kazu a periodontálních chorob. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1996;7(3):259–277.

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry

**Publikujte svou práci v tomto periodiku**

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry je mezinárodní recenzované otevřené online periodikum se zaměřením na nejmodernější klinický a experimentální výzkum v oboru zubního lékařství se specifickým důrazem na kosmetické zásahy. Zdůrazňovány budou inovativní vývoje v oblasti dentální materiálů, technologií a zařízení, které zlepšují výstupy a spokojenost pacientů.

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

Systém správy rukopisů je plně online a zahrnuje velmi rychlý a férový systém recenzování, jehož použití je velmi jednoduché. Abyste si přečetli skutečné citace publikovaných autorů, navštivte <http://www.dovepress.com/testimonials.php>

**Váš rukopis předložte zde::** <http://www.dovepress.com/clinical-cosmetic-and-investigational-dentistry-journal>

Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 2015:7 **submit your manuscript** | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com/)

[Dovepress](http://www.dovepress.com/)

**113**