Benzidamin hidroklorid kao sredstvo za kontrolu dentalnog plaka

Paleško, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:923631

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Tina Paleško

BENZIDAMIN HIDROKLORID KAO SREDSTVO ZA KONTROLU DENTALNOG PLAKA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb,srpanj 2015.

DIPLOMSKI RAD JE IZRAĐEN JE NA ZAVODU ZA PARODONTOLOGIJU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA U ZAGREBU

Mentor: dr. sc. Ivan Puhar, dr. med. dent., Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor za hrvatski jezik:Martina Matijašević, profesoricahrvatskog i engleskog jezika.

Mob: 098 161 0336

Lektor za engleski jezik: Martina Matijašević, profesorica hrvatskog i engleskog jezika.

Mob: 098 161 0336

Diplomski rad sadrži: 30 stranica

2 slike

1 CD

Zahvaljujem mentoru dr.sc. Ivanu Puharu koji me usmjeravao tijekom rada i pomagao brojnim savjetima i konzultacijama.

Također, zahvaljujem svim djelatnicima Zavoda za parodontologiju, a posebno prof. dr. sc. Dariju Plančaku pod čijim mentorstvom je istraživački dio proveden.

Zahvaljujem predstavništvu tvrtke CSC-Pharmaceuticals na ustupljenim otopinama Tantum Verde i Placebo.

Hvala Ženskoj općoj gimnaziji pod vodstvom ravnateljice č.s. Elizabete Ivanke Peršić, prof., kao i Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na dobrovoljnoj suradnji ispitanica.

Hvala prof. dr. sc. Lajosu Szirovicziu na stručnim savjetima prilikom statističke obrade podataka.

Hvala Martini Matijašević, prof. na lektoriranju.

Hvala mojim prijateljima i kolegama, a nadasve obitelji što ste uvijek bili uz mene te mi pružili veliku podršku.

Sadržaj:

1. Uvod 1

2. Svrha rada 6

3. Ispitanici i postupci 7

3.1. Ispitanici 7

3.2. Metode rada 8

3.3. Obrada podataka 9

4. Rezultati 11

5. Rasprava 18

6. Zaključak 20

7. Sažetak 21

8.Summary 22

9. Literatura 23

10. Životopis 30

Kratice

PI- plak indeks

BOP- krvarenje nakon sondiranja

B-HCl- benzidamin hidroklorid

CPC- cetilpiridinij klorid

CHX–klorheksidin diglukonat

1. Uvod

Dentalni plak označava pojam akumuliranih bakterija na tvrdoj površini zuba koja se ne ljušti i uronjena je u tekući medij, slinu (1). Nekoliko minuta nakon čišćenja zuba dolazi do stvaranja pelikule koja se sastoji od proteina i glikoproteina iz sline na koju adheriraju bakterije. Dio njih se opire odvajanju od pelikule te započinje proliferaciju i stvaranje mikrokolonija (2).U primarnoj kolonizaciji dominiraju fakultativno anaerobni gram-pozitivni koki među kojima je najvažniji *S. Sanguis*. U sljedećoj fazi postepeno raste broj gram-pozitivnih štapića kojih u početku ima malo, a kasnije nadvladaju količinu streptokoka. Među njima je najvažniji *Actinomyces spp.* Tako nataložene gram-pozitivne bakterije, koje na svojoj površini imaju receptore, omogućuju taloženje gram- negativnih bakterija koje imaju slabu sposobnost direktnog prijanjanja. Tu pripadaju *Veillonela*, fuzobakterije i ostale (4).Tijekom nekoliko dana nastanjuje se i raste velika količina različitih bakterija koje pridonose složenosti sastava plaka i žive od uzajamne koristi (3). Četvrtina količine plaka otpada na intermikrobni matriks čijem nastanku pridonose tri izvora: mikroorganizmi plaka, slina i gingivni eksudat. Taj matriks varira od područja do područja, a najveća pozornost pridaje se ugljikohidratima i polisaharidima u plaku i to fruktanima (levanima), glukanima i dekstranima koji služe kao izvor energije bakterijama dok se mutan ponaša kao kostur u matriksu (4). Pri ekspoziciji organizma zubnome plaku dolazi do promjena u krvožilnome sistemu gingive, staničnom dijelu vezivnoga tkiva i u spojnome epitelu (5). Takvo nakupljanje plaka uzrokuje upalu gingive – gingivitis, praćenu promjenom boje, oblika, konzistencije i veličine i sklona je krvarenju (6-8). Pacijenti se mogu žaliti na neugodan miris te krvarenje prilikom

četkanja, dok bol nije karakteristična iako se može pojaviti. Zubni plak može se nakupljati i zbog lokalnih faktora koji omogućuju retenciju u marginalnom i papilarnom području kao što su kamenac, odstojeći ispuni, hrapave površine, anatomske varijacije poput caklinskih bisera i sl.(9).Uklanjanjem navedenih iritansa gingivitis je reverzibilan. Neliječeni gingivitis može prijeći u bolest potpornih struktura zuba zvanuparodontitis. Taj prelazak također ovisi o količini, virulentnosti bakterija te odgovoru domaćina pri čemu važnu ulogu ima njegov imunološki status, prisutnost faktora rizika i genetika (10). Proporcionalan odnos plaka i gingivitisa jasno pokazuje povezanost između higijene usne šupljine i težine stupnja upale (11).

Mehaničko čišćenje zubi četkicom i pastom, kao i interdentalno odstranjivanje plaka najčešći je i potencijalno djelotvoran način provođenja oralne higijene u razvijenim zemljama (12,13). Profesionalna preporuka je da se četka dva puta dnevno iako je kliničkim eksperimentima dokazano da je spriječen nastanak gingivitisa ako se zubi četkaju jednom u dva dana (14-16). Izgled i dizajn četkice nisu od presudne važnosti za dobru oralnu higijenu, što je i više puta eksperimentalno dokazano već je najvažnija osoba koja se njome koristi (12,17). Rotirajuće četkice koje su se pojavile 60-ih i 70-ih godina prošloga stoljeća nisu pokazale veću djelotvornost u odnosu na manualne (12), dok današnje s novim dizajnom glave, dlačica i kretnji dokazano pokazuju bolju učinkovitost (18,19). Veliku važnost, uz mehaničko čišćenje zubi četkicom, korištenje zubnog konca i interdentalnih četkica, ima i primjena kemijskih preparata za ispiranje usne šupljine, koji imaju antiseptičko i protuupalno djelovanje (20-22).Antiseptička sredstva osiguravaju znatno veće preventivno djelovanje nego terapijsko jer inhibiraju stvaranje plaka i gingivitisa dok su usporenog i ograničenog

djelovanja kod već nastalog(29). Najdjelotvornija sredstva su ona koja pokazuju ustrajnost djelovanja u ustima koja se mjeri satima i takva postojanost djelovanja naziva se supstantivnost. Nju uvjetuju adsorpcija i produženo zadržavanje antimikorobnog sredstva na oralnoj površini, njegovo bakteriostatsko djelovanje protiv primarnih kolonizatora te spora neutralizacija antimikrobnog djelovanja u oralnoj sredini i desorpcija iz površine(23). Od sredstava za kemijsku kontrolu plaka do danas ispitivala su se i rabila sljedeća sredstva te su eksperimentalno dokazane njihove pozitivne i negativne osobine. Među njima su: antibiotici, enzimi, bisbigvanidni antiseptici, spojevi kvarternog amonijaka, fenolii esencijalna ulja, prirodni proizvodi, fluoridi, soli metala, oksigenirajća sredstva, deterdženti, aminski alkoholi, natrij kloriti te ostali antiseptici (29). Antibiotici se ne bi trebali uzimati sistemski ni lokalno kao sredstvo prevencije jer je omjer rizika i koristi prevelik (23). Enzimi nisu prava antimikrobna sredstva već sredstva koja razbijaju rani matriks plaka. Međutim, ovakva sredstva imaju lošu supstantivnost i lokalne nuspojave kao što su erozije (24). Bisbigvanidni antiseptici su skupina u koju pripada najproučavaniji klorheksidin o kojem će biti riječi kasnije. Fenoli i esencijalna ulja rabe se godinama. Tu pripada antimikrobni neionski antimikrobni triklosan. Povoljno djeluje u suzbijanju plaka i supstantivnost mu iznosi pet sati (25). Soli fluorida izvrsne su za suzbijanje karijesa dok nemaju nikakav učinak na razvoj plaka i gingivitisa. Međutim, aminofluorid u kombinaciji s kositrenim fluoridom je djelotvoran protiv nastajanja plaka i gingivitisa (26).

Potreba za upotrebom kemijskih sredstava proizlazi iz činjenice da se veliki dio populacije ne pridržava pravilnog četkanja zubi (zanemarivanje interdentalnih

prostora i lingvalnih ploha), manualno nespretni ljudi, pacijenti nakon oralno kirurških zahvata i oni koji ne provode redovitu oralnu higijenu, zbog čega veliki dio ploha zubi ostaje prekriven plakom koji kasnije uzrokuje upalu (27,28). Kemijska kontrola plaka bazira se na antimikrobnom djelovanju, tj. sprječavanju proliferacije bakterija prilikom nastanka plaka (23).

Nekoliko je studija pokazalo da pušači u odnosu na nepušače imaju više bakterijskih vrsta koje su povezane s parodontitisom (30), te isto tako mogu imati više plaka što može biti uzrokovano lošijom oralnom higijenom nego većom akumulacijom plaka (31,32). Eksperimentalnim modelom gingivitisa dokazano je da nema razlike u kumulaciji plaka kod pušača i nepušača, dok je razvoj upale u grupi pušača znatno smanjen s manjim brojem mjesta na gingivi koji pokazuju crvenilo i krvarenje pri sondiranju (33). Razlog tome pokazale su histološke usporedbe kod kojih pušači imaju manje krvnih žila u upalnim lezijama u odnosu na nepušače (34). Pušači imaju veću količinu T-limfocita, međutim, oni su manje sposobni migrirati u parodontni džep jer dolazi do funkcionalne nepodražljivosti T-limfocita i povećanog stvaranja protuupalnih citokina (35).

Benzidamin hidroklorid (B-HCl) je nesteroidni protuupalni lijek s anestetičkim djelovanjem(36). Inhibira proizvodnju i aktivnost posrednika upale,stabilizira biološku membranu trombocita i drugih upalnih stanica te smanjuje oslobađanje arahidonske kiseline iz fosfolipida (37,38). B-HCl koristi pacijentima sa sindromom pekućih usta (39), rekurentnim aftoznim stomatitisom (40), grloboljom (41), oralnim mukozitisom koji je nastao kao posljedica zračenja glave i vrata (42), pri liječenju

sekundarne upale kod vađenja trećih molara (43), liječenje ulkusa na oralnoj sluznici (44), postoperativno liječenje grla (45).

2. Svrha rada

Ovaj rad prikazuje rezultate čija je svrha bila dokazati da otopina Tantum Verde (benzidamin hidroklorid) ima povoljno djelovanje na reducirano *de novo* stvaranje plaka, kao i protuupalno djelovanje.

3. Ispitanici i postupci

3.1. Ispitanici

Kliničko istraživanje provedeno je na 50 ispitanica u dobnoj skupini od 16 do 27 godina iz Ženske opće gimnazije i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U istraživanju su sudjelovale osobe koje imaju minimalno 24 zdrava zuba kao i zdrav parodont (dubina sondiranja ≤3mm). Od ukupno 335 učenica koje pohađaju Žensku opću gimnaziju 40 ih je pristalo na dobrovoljno sudjelovanje te su zadovoljile navedene uvjete. Istraživanje je ponuđeno i studenticama treće godine Stomatološkog fakulteta u Zagrebu gdje ih je od ukupno 65 studentica 10 pristalo na dobrovoljno sudjelovanje te su također zadovoljile navedene uvjete. U istraživanje su uključene pušačice i nepušačice. Mlađima od 18 godina suglasnost su potpisali roditelji ili skrbnici.

Metodom slučajnog statističkog odabira mentora ispitanice su podijeljene u dvije skupine: ispitivanu i kontrolnu. S obzirom na to da se provodilo dvostruko slijepo istraživanje, ni ispitanice ni ispitivačice nisu znale u kojoj se skupini nalaze.

Ispitivana skupina upotrebljavala je aktivnu supstancu,otopinu 0.15% benzidamin hidroklorida (Tantum Verde, Sanochemia Pharmazeutika AG, Neufeld/L, Austrija), dok je kontrolna skupina koristila placebo otopinu. Placebo je supstancakoja nema medicinsko djelovanje, ali dovodi do poboljšanja pacijentovog stanja zbog njegovog vjerovanja da je djelotvorna.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

3.2. Metode rada

Klinički tijek istraživanja uključivao je pregled ispitanica za vrijeme tri posjeta.U istraživanju su korištena dva indeksa. Plak indeks (*plaque indeks*, PI, O` Leary i sur.,1972.) koji se mjerio na četiri zubne površine te je ocjenjivao postojanje (+) ili ne postojanje (-) plaka. Krvarenje nakon sondiranja (*bleeding on probing*, BOP, Ainamo i Bay, 1975.), koje se također mjerilona četiri zubne površine, bilježilo je pojavljivanje krvarenja nakon sondiranja sulkusa(+/-). Indeksi su se očitavali vizualno, istraživačevom subjektivnom procjenom.

Prilikom pregleda ispitanika od instrumenata su korišteni stomatološko ogledalo, parodontna sonda te pinceta.

Prvi posjet (prvi dan)

Svakoj ispitanici je uzeta stomatološka i opća anamneza, proveden je pregled usne šupljine te su uklonjene sve meke i tvrde naslage na zubnim površinama. Dobile su jasne upute u pravilno održavanje oralne higijene, tehniku četkanja zubi kao i korištenje zubnoga konca.

Drugi posjet (četvrti dan)

Ispitanicama su napravljena dva gore spomenuta mjerenja – PI i BOP. Plak revelatorom obojene su sve površine zuba te su očitane PI vrijednosti te nakon toga BOP. Randomizirano su im podijeljene otopine te su dobile jasne upute za sljedeća tri dana. Nisu smjele četkati zube, koristiti se zubnim koncem, žvakati žvakaće gume ili upotrebljavati bilo koje sredstvo za održavanje oralne higijene. Smjele su se koristiti samo gore navedenom otopinom za mućkanje dva puta dnevno po 15 ml ujutro i navečer, 30-60 sekundi.

Treći posjet (sedmi dan)

Treće jutro nakon mućkanja ispitanice su došle na drugo mjerenje PI i BOP vrijednosti kojim je završen klinički dio istraživanja. Nakon toga su im uklonjene sve meke i tvrde naslage.

3.3. Obrada podataka

Kvalitativne varijable ovog istraživanja činile su pripadnost uzorku (Tatum Verde odnosno Placebo), vrijeme mjerenja (1. i 2.), navike pušenja (Da i Ne) i u svim su analizama bile nezavisne varijable. Kontinuirane varijable bile su plak indeks i krvarenje nakon sondiranja i u svim su analizama bile zavisne varijable. Deskripcija zavisnih varijabli provedena je za sve kombinacije nezavisnih varijabli. Polazne (nulte) hipoteze, definirane prema ciljevima istraživanja, u svim su analizama bile izostanak razlika zavisnih varijabli, a njihove negacije su predstavljale alternativne hipoteze. Budući da kontinuirane varijable nisu ispunjavale uvjet normalnosti distribucije, umjesto parametrijskih testova korišteni su neparametrijski - za razlike dvaju nazavisnih uzoraka (npr. Tatum Verde i Placebo) Mann-Whitneyev U-test, a za razlike dvaju zavisnih uzoraka (npr. 1. i 2. mjerenje) Wilcoxonov test ekvivalentnih

parova. Za prag odbacivanja nulte hipoteze uzet je $\alpha = 0,05$. Rezultati su prezentirani tablično i grafikonima. Statistička obrada provedena je pomoću programskog paketa IBM SPSS Statistics 18 (46).

4. Rezultati

Hipoteza o jednakosti prosjeka plak indeksa, kao i krvarenja nakon sondiranja 1. odnosno 2. mjerenja po uzorcima (Tatum Verde i Placebo) testirana je Mann-Whitney U-testom s plak indeksom i krvarenjem nakon sondiranja kao zavisnim varijablama. Deskripcija zavisnih varijabli i rezultati testova četiriju mogućih hipoteza navedeni su u Tablici 1.

Kako je uočljivo u tablici, plak indeks kod 1. mjerenja uzoraka Tatum Verde i Placebo ne može se smatrati statistički značajno različitima na razini pogreške od 5%. Budući da je vjerojatnost polazne hipoteze samo 6,8%, moguće je istaknuti da je plak indeks u prosjeku veći u uzorku Tantum Verde nego uzorku Placebo (u prosjeku je 19,2% odnosno 14,3%). Nakon drugog mjerenja odnos plak indeksa tih dvaju uzoraka značajno se promijenio: plak indeks uzorka Tantum Verde u prosjeku je dosegnuo 47,9%, a u skupini Placebo statistički značajno većih 73,8% ($p < 0,001$).

U slučaju krvarenja nakon sondiranja, odnos tih dvaju uzoraka suprotan je onom u slučaju plak indeksa. Nakon 1. mjerenja razlika krvarenja nakon sondiranja bila je statistički značajna ($p = 0,027$) i u Tantum Verde i u Placebo uzorku.Nakon 2. mjerenja krvarenje nakon sondiranja malo je poraslo, no više nije bilo statistički značajno različito ($p = 0,180$) (Tablica 1).

Promjena plak indeksa, odnosno krvarenja nakon sondiranja između 1. i 2. mjerenja testirana je Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova, pri čemu su polazne hipoteze bile da nema promjena ni u uzorku Tantum Verde ni u uzorku Placebo. Rezultati tih testova zajedno s deskripcijom plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja, kao zavisne varijable, navedeni su u Tablici 2.

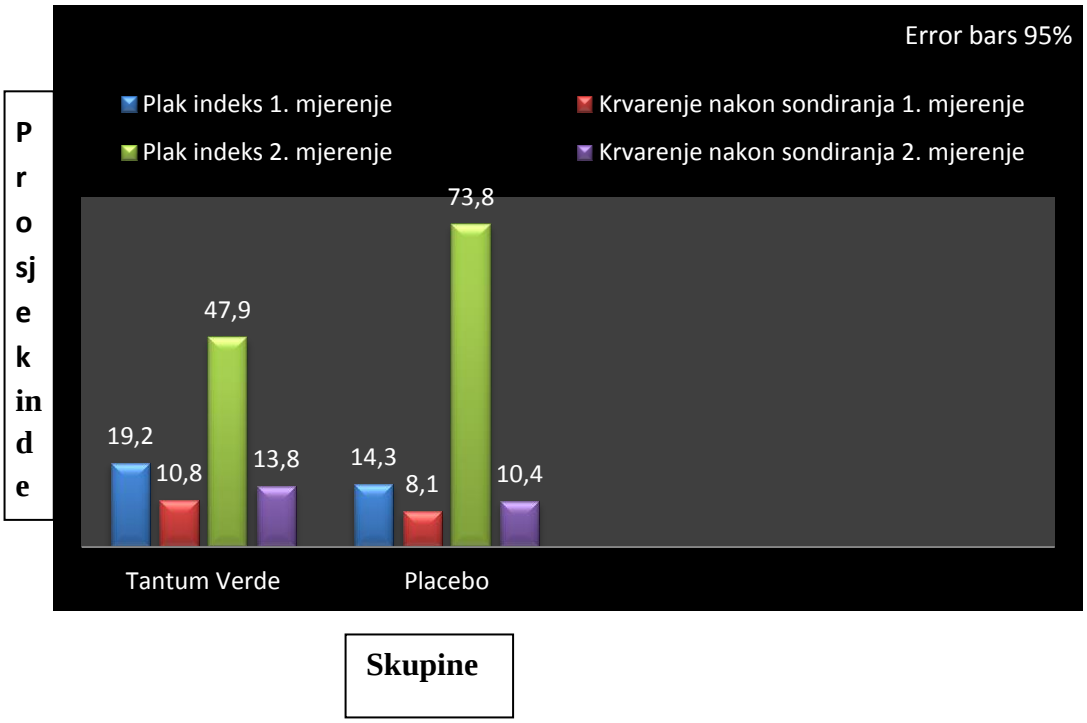
Kako je uočljivo u tablici, plak indeks u oba je uzorka statistički značajno porastao od 1. do 2. mjerenja. U uzorku Tatum Verde porast je bio gotovo 30% (sa 19,2% na

47,9%), a u uzorku Placebo još veći, oko 50% (sa 14,3% na 73,8%). Kada je riječ o krvarenju nakon sondiranja, porast od 1. do 2. mjerenja nije bio statistički značajan ni u uzorku Tatum Verde ni u uzorku Placebo, iako je vjerojatnost polazne hipoteze u zadnjem slučaju bila samo 6,1%, što se uz tu pogrešku može smatrati statistički značajnom (Tablica 2). Utvrđene razlike mogu se uočiti i na Slici 1.

Tablica 1. Razlika plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja 1. i 2. mjerenja po uzorcima – rezultati Mann-Whitney U-testa.

Varijabla	Mje-renje	Uzorak	n	Arit. sredina	Stand. devijacija	Mann- Whitney U-test		
						Prosjek rangova	U	P
Plak indeks	1.	Tantum Verde	25	19.2	9.64	29.3	218.5	0.068
		Placebo	25	14.3	6.37	21.7		
	2.	Tantum Verde	25	47.9	16.51	16.3	82.5	**<0.001**
		Placebo	25	73.8	17.16	34.7		
Krvarenje nakon sondiranja	1.	Tantum Verde	25	10.8	5.48	30.0	199.0	**0.027**
		Placebo	25	8.1	5.48	21.0		
	2.	Tantum Verde	25	13.8	7.65	28.3	243.5	0.180
		Placebo	25	10.4	5.05	22.7		

Prosjeci iz Tablice 1 prikazani su i na Slici 1 s pripadajućim intervalima 95-postotne pouzdanosti.



Slika 1. Razlike plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja 1. i 2. mjerenja po uzorcima

Tablica 2. Razlika plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja uzoraka po mjerenjima-rezultati Wilcoxonovog testa ekvivalentnih parova

Varijabla	Uzorak	Mje-renje	n	Arit. sredina	Stand. devijacija	Wilcoxonov test		
						Prosjek rangova	Z	P
Plak indeks	Tantum Verde	1. 2.	25 25	19,2 47,9	9,64 16,51	4,0 13,4	-4,26	<**0,001**
	Placebo	1. 2.	25 25	14,3 73,8	6,37 17,16	0,0 13,0	-4,37	<**0,001**
Krvarenje nakon sondiranja	Tantum Verde	1. 2.	25 25	10,8 13,8	5,48 7,65	10,9 13,4	-1,48	0,141
	Placebo	1. 2.	25 25	8,1 10,4	5,48 5,05	9,3 15,5	-1,87	0,061

Utjecaj navike pušenja na plak indeks i krvarenje nakon sondiranja provjeren je Mann-Whitneyevim U-testom, posebno za oba uzorka i odvojeno za 1. i 2. mjerenje. Rezultati testova odgovarajućih polaznih hipoteza o utjecaju pušenja na plak indeks i krvarenje nakon sondiranja navedeni su u tablici 3 zajedno s deskripcijom svih promatranih poduzoraka.

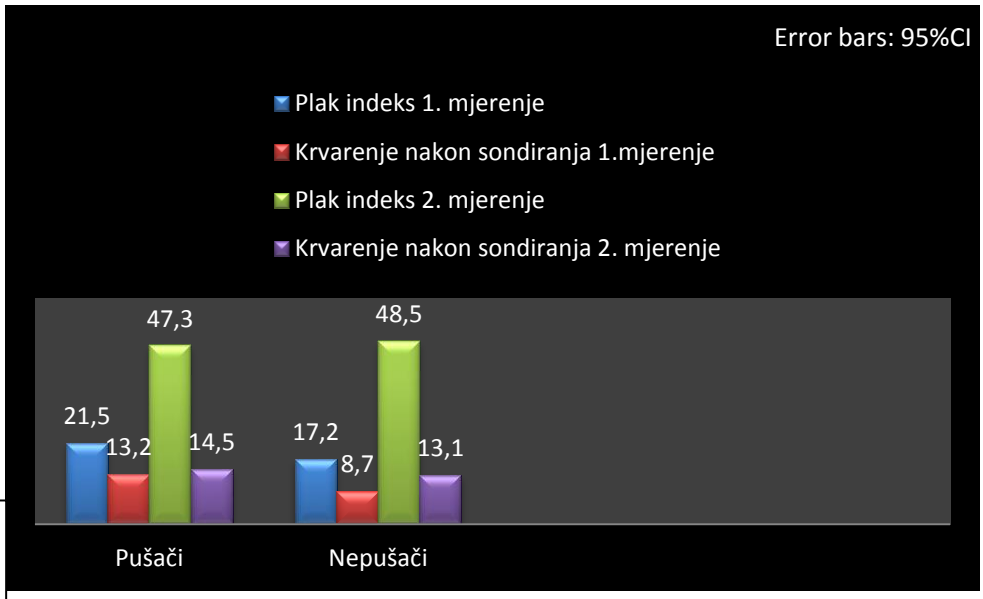
Tablica 3. Razlika plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja 1. i 2. mjerenja uzoraka prema navici pušenja- rezultati Mann-Whitney U-testa.

Varijabla	Uzorak	Mje-renje	Puše-nje	N	Arit. sredina	Stand. devijacija	Mann-Whitney U-test		
							Prosjek rangova	U	P
Plak indeks	Tantum Verde	1.	Da Ne	12 13	21,5 17,2	9,36 9,79	14,6 11,5	58,5	0,295
		2.	Da Ne	12 13	47,3 48,5	20,33 12,88	12,4 13,6	70,5	0,689
	Placebo	1.	Da Ne	7 18	16,8 13,3	7,49 5,83	15,4 12,1	46,5	0,326
		2.	Da Ne	7 18	81,6 70,8	18,90 15,96	16,4 11,7	39,0	0,158
Krvarenje nakon sondiranja	Tantum Verde	1.	Da **Ne**	12 13	13,2 8,7	6,36 3,54	16,5 9,8	36,5	**0,022**
		2.	Da Ne	12 13	14,5 13,1	6,71 8,65	14,5 11,7	60,5	0,347
	Placebo	1.	Da Ne	7 18	11,7 6,6	7,28 4,00	17,9 11,1	29,0	**0,041**
		2.	Da Ne	7 18	13,3 9,3	4,16 5,04	17,6 11,2	30,5	**0,047**

U većini slučajeva može se utvrditi da pušenje nije značajno utjecalo na formiranje prosječnih vrijednosti plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja. U uzorku Tantum Verde izuzetak je bilo samo krvarenje nakon 1. mjerenja, pri čemu je prosjek u skupini pušača iznosio 13,2%, a u skupini nepušača statistički značajno manje – 8,7% (p= 0,022). U skupini Placebo pušači i nepušači su se statistički značajno razlikovali i kod 1. i kod 2. mjerenja. Pri tome su pušači imali veće vrijednosti. Kod 1. mjerenja pušači su u prosjeku postigli 11,7%, a nepušači 6,6% (p=0,041). Kod 2. mjerenja krvarenje nakon sondiranja poraslo je u obje skupine pušača (za pušače na 13,3%, a za nepušače na 9,3%) i razlika je dalje ostala statistički značajna (p= 0,047).

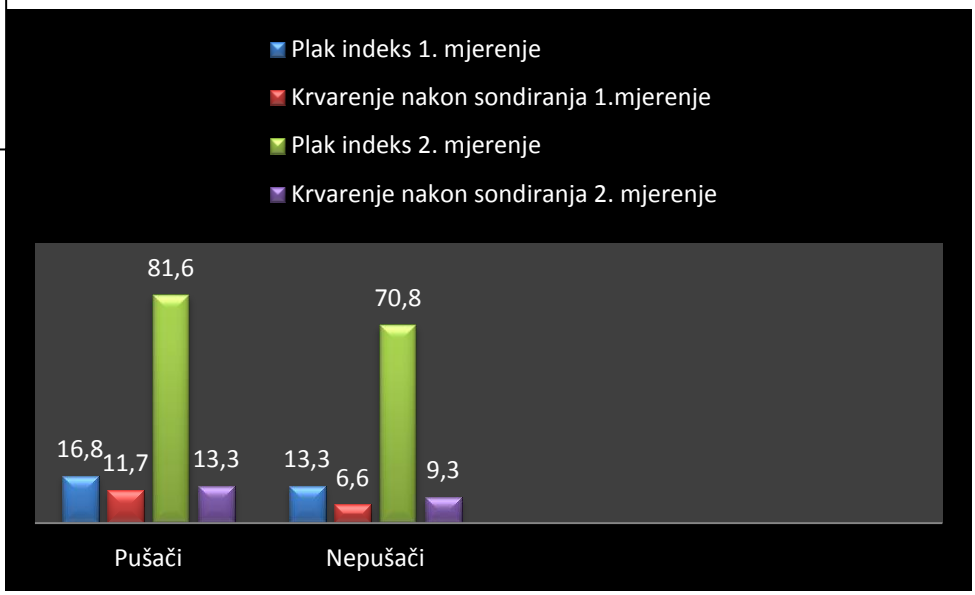
Prosjeci iz Tablice 3 su prikazani i na Slici 2 s pripadnim intervalima 95-postotne pouzdanosti.

Tantum Verde



Prosjek indeks

Placebo



Slika 2.Razlike plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja 1. i 2. mjerenja uzoraka prema navici pušenja.

Promjene plak indeksa, odnosno krvarenja nakon sondiranja između 1. i 2. mjerenja testirana je Wicoxonovim testom ekvivalentnih parova, pri čemu su polazne hipoteze bile da promjena nema ni za pušače ni za nepušače skupina Tantum Verde i Placebo.

Rezultati tih testova zajedno s deskripcijom plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja kao zavisne varijable navedeni su u Tablici 4. U slučaju plak indeksa, porast je bio značajan u svim poduzorcima pušača i nepušača oba uzorka ($p<0,05$). Za krvarenje nakon sondiranja nisu utvrđene statistički značajne razlike ni u jednom od poduzoraka.

Tablica 4. Razlika plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja uzoraka pušača i nepušača po mjerenjima – rezultati Wilcoxonovog testa ekvivalentnih parova.

Varijabla	Uzorak	Puše-nje	Mjere - nje	n	Arit. sredina	Stand. devijacija	Wilcoxonov test		
							Prosjek rangova	Z	p
Plak Indeks	Tantum Verde	Da	1. 2.	12 12	21,5 47,3	9,36 20,33	2,0 6,9	-2,9	**0,004**
		Ne	1. 2.	13 13	17,2 48,5	9,79 12,88	0,0 7,0	-3,2	**0,001**
	Placebo	Da	1. 2.	7 7	16,8 81,6	7,49 18,90	0,0 4,0	-2,4	**0,018**
		Ne	1. 2.	18 18	13,3 70,8	5,83 15,96	0,0 9,5	-3,7	**<0,001**
Krvarenje nakon sondiranja	Tantum Verde	Da	1. 2.	12 12	13,2 14,5	6,36 6,71	5,4 7,6	-0,5	0,610
		Ne	1. 2.	13 13	8,7 13,1	3,54 8,65	6,0 6,7	-1,7	0,099
	Placebo	Da	1. 2.	**7** **7**	11,7 13,3	7,25 4,16	4,8 3,7	-0,8	0,446
		Ne	1. 2.	18 18	6,6 9,3	4,00 5,04	5,5 12,7	-1,8	0,070

5. Rasprava

Istraživanje provedeno na pedeset dobrovoljnih ispitanica dalo je statistički povoljne rezultate u korist otopine koja sadrži B-HCl. Nakon tri dana korištenja otopine u skupini Placebo znatno je porasla količina plaka u odnosu na Tantum Verde te je

time dokazana njegova učinkovitost u reduciranom *de novo* stvaranju plaka. Istraživanje nije pokazalo povoljno protuupalno djelovanje otopine Tantum Verde.

Do danas su u svijetu provedena svega dva istraživanja slične tematike koja su imala uključenu B-HCl skupinu, od kojih je prvo u Hrvatskoj. Herrera i suradnici ispitivali su cetilpiridinij klorid (CPC) i B-HCl te su dokazali da kombinacija B-HCl-a i CPC-a ima izražen i značajan učinak na redukciju plaka u odnosu na placebo i skupinu koja je koristila samo CPC (47). Kao i u našem istraživanju, ni u ovom nije pokazan klinički značaj u smanjenju upale gingive, dok je dokazano reducirano stvaranje plaka u oba istraživanja kod skupina koje su koristile B-HCl supstancu.

U drugom istraživanju uz B-HCl korišten je i klorheksidin (CHX). CHX je bisbigvanidni antiseptik koji je najproučavanije antiseptičko sredstvo u stomatologiji (48,49). Djeluje protiv velikog broja bakterija gram-negativnih, gram-pozitivnih, gljiva, kvasnica uključujući i kandidu, virusa među kojima su HBV, HIV (50). Međutim, kad se CHX rabi kao oralno sredstvo za ispiranje usta, pojavljuju se brojne lokalne nuspojave kao što su smeđa diskoloracija zuba, materijala za ispune, dorzuma jezika, promjena okusa, prvenstveno slanoga te hrana dobije bljutav okus (51,52). Također, dolazi do povećanog stvaranja supragingivnog kamenca jer pelikula koja se stvara pod utjecajem CHX-a ima ranu i visokokalcificiranu strukturu (53). Zbog ovakvih nuspojava ograničeno je njegovo korištenje.

Bozkurt i suradnici dokazali su da CHX i CHX/B-HCl imaju isti klinički učinak, ali da B-HCl nema toliku učinkovitost na redukciju plaka i upale gingive poput samog CHX-a (54). Također, i ovo istraživanje može se usporediti s našim jer je i u jednom

i u drugom istraživanju dokazano reducirano stvaranje plaka upotrebom otopine benzidamin hidroklorid.

Većina istraživanja koja uključuju mjerenja poput PI-a i BOP-a nisu uključivala skupinu pušača jer je dokazano da je kod pušača usporeni nastanak upale i smanjenaopskrba tkiva krvlju, međutim, nije dokazano da pušenje izaziva veće nakupljanje plaka (33). BOP treba u skupini pušača interpretirati s oprezom, zbog smanjenja opskrbe tkiva krvlju. U skupini pušača kod mjerenja BOP-a nisu utvrđene značajne razlike, ni u skupini koja je upotrebljavala otopinu Tantum Verde ni u skupini koja je upotrebljavala otopinu placeba, dok je u slučaju PI-a porast bio značajan u obje skupine ispitanika.

Ovi rezultati za mjerenje BOP-a mogu se objasniti na temelju relativno kratkog vremenskog razdoblja od tri dana istraživanja. S obzirom na to što je za stvaranje upale marginalne gingive, tj. pojavu gingivitisa potrebno minimalno 7 dana preporučuju se daljnja istraživanja protuupalnog djelovanja otopine B-HCl (29).

6.Zaključak

Rezultati ovog istraživanja dali su statistički značajne rezultate iz kojih možemo izvesti zaključak da otopina Tantum Verde, koja ima aktivnu supstancu benzidamin hidroklorid, povoljno djeluje na plak i može se koristiti kao dobra i zadovoljavajuća nadopuna oralnoj higijeni. Također, veliko mjesto upotrebe može naći kod pacijenata

nakon oralnokirurških zahvata i s bolnim ulceracijama u usnoj šupljini zbog anestetičkog djelovanja koje posjeduje te tako momentalno pružiti olakšanje. Ovaj protuupalni antireumatik nije pokazao svoje protuupalno djelovanje na gingivu zbog premalog broja dana u kojem je istraživanje provedeno, pa se preporučuju daljnja klinička istraživanja od minimalno sedam dana praćenja.

7. Sažetak

Tina Paleško

Benzidamin hidroklorid kao sredstvo za kontrolu dentalnog plaka

Svrha ovog istraživanja bila je dokazati učinkovitost otopine benzidamin hidroklorida u sprječavanju stvaranja dentalnog plaka i gingivitisa uzrokovanog plakom.

Ispitivanje je provedeno na 50 parodontno zdravih dobrovoljaca ženskog spola, pušača i nepušača, koji su podijeljeni u dvije skupine: kontrolna - placebo skupina i ispitivana –skupina Tantum Verde. Ispitanice tri dana nisu smjele četkati zube niti upotrebljavati bilo koje pomoćno sredstvo za oralnu higijenu, već samo jednu od navedenih otopina. Prvog i trećeg dana mjereni su im PI (plak indeks) i BOP (krvarenje nakon sondiranja).

Rezultati ovog istraživanja pokazali su statistički značajnu razliku za PI u svim podskupinama - pušača i nepušača te oba uzorka Tantum Verdea i placeba, dok mjerenjem BOP nije dokazana statistički značajna razlika ni u jednoj od podskupina. Ovim istraživanjem dokazano je antiseptičko djelovanje otopine Tantum Verde, dok njezin protuupalni učinak nije dokazan.

8. Summary

Tina Paleško

Effect of benzydamine hydrochloride on dental plaque formation

The aim of this research was to prove the efficiency of benzydamine hydrochloride solution in the preventionof dental plaque formationandgingivitisassociated with dentalplaque.

The study was carried out on 50 healthy volunteers, both smokers and non-smokers whowere divided intotwo groups: the control group – the placebo group and the test group – theTantum Verde group. The subjects were instructed not to brush their teeth for three days nor use any kind of remedies apart fromthesetwo solutions. TheirPI(plaque index) andBOP(bleeding onprobing)were measured on the first and the third day.

The results of this research have shown significantly lower PI values in all groups – smokersandnon-smokers, and both samples of TantumVerdeandplacebo. BOPmeasurements has notdemonstratedstatistically significant differencein any of thegroups. This research has managed to prove the antiseptic properties of Tantum Verde solution, but has failed to ascertain its anti-inflammatory effect.

9. Literatura

1. Wilderer PA, Charaklins WG. Structure and function of biofilms. In: Charaklins WG, Wilderer PA, editors. Structure and function of biofilms. Chichester: John Wiley; 1989. p. 5-17.

2. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science. 1999;284(5418):1318-22.

3. Listgarten MA, Ellegaard B.Electron microscopic evidence of a cellular attachment between junctional epithelium and dental calculus. J Periodontal Res. 1973;8(3):143-0.

4. Lindhe J, Thorkild K, Niklaus PL. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. p. 83-90.

5.Egelberg J. Permeabillity of the dento-gingivalblood vessels. I. Application of the vascular labelling method and gingival gluid measurements. J Periodontal Res. 1966;1(3):180-91.

6. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. J Periodontol. 1965;36:177-87.

7. Wolff LF, Koller NJ, Smith QT, Mathur A, Aeppli D. Subgingival temperature: relation to gingival crevicular fluid enzymes, cytokines, and subgingival plaque microorganisms. J Clin Periodontol. 1997;24(12):900-6.

8. Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Subgingival temperature (I). Relation to baseline clinical parameters. J Clin Periodontol. 1992;19(6):401-8.

9. Mariotti A.Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol. 1999;4(1):7-19.

10. Listgarten MA, Schifter CC, Laster L. 3-year longitudinal study of the periodontal status of an adult population with gingivitis. J Clin Periodontol.1985;12(3):225-38.

11. Koivuniemi J, Savoff K, Tateitschak KH. Gingivitis and plaque occurrence in school children in urban and rural communities. SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd. 1980;90(7):682-94.

12. Frandsen A. Mechanical oral hygiene practices. In: Löe H, Kleinman DV, editors. Dental Plaque Control Measures and Oral Hygiene Practices. Oxford: IRL Press; 1986. p. 93-116.

13. Hancock EB. Prevention. World workshop in Periodontics. Ann Periodontol. 1996;1(1):223-49.

14. Lang NP, Cumming BR, Lőe H. Toothbrush frequency as it`s related to plaque development and gingival health. J Periodontol. 1973;44(7):396-405.

15. Kelner RM, Wohl BR, Deasy MJ, Formicola AJ. Gingival inflammation as related to frequency of plaque removal. J Periodontol. 1974;45(5):303-7.

16. Mc Nabb H, Mombelli A, Lang NP. Supragingival cleaning 3 times a week. J Clin Periodontol. 1992;19(5):348-56.

17. Jepsen S. The role of manual toothbrushes in effective plaque control: advantages and limitations. In: Lang NP, Attstrőm R, Lőe H, editors. Proceeding of the European Workshop on Mechanical Plaque Control. Berlin : Quintessence Verlag; 1998.p. 121-37.

18. Egelberg J, Claffey N. Consensus Report of Group B: Role of mechanical plaque removal in the prevention and therapy of caries and periodontal disease. In: Lang NP,

Attstrőm R, Lőe H, editors. Proceeding of the European Workshop on Mechanical Plaque Control. Berlin-: Quintessence Publishing Company;1998.p.169-72.

19. Van der Weijden GA, Timmerman MF, Danser MM, Van der Velden U. The rhole of electric toothbrushes: advantages and limitations.In: Lang NP, Attstrőm R, Lőe H, editors. Proceeding of the European Workshop on Mechanical Plaque Control. Berlin-: Quintessence Verlag;1998.p. 138-55.

20. Hunter L, Addy M, Moran J, Kohut B, Hovliaras CA, Newcombe RG. A study of a pre-brushing mouthrinse as an adjunct to oral hygiene. J Periodontol. 1994;65(8):762-5.

21. Löe H, Schiött CR. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. J Periodontal Res. 1970;5(2):79-83.

22. Mann J, Wolnerman JS, Lavie G, Carlin Y, Garfunkel AA. Periodontal treatment needs and oral hygiene for institutionalized individuals with handicapping conditions. Spec Care Dentist. 1984;4(4):173-6.

23. Kornmann KS. Anti-microbial agents. In: Lőe H, Kleinman DV. Dental Plaque Control Measures and Oral Hygiene Practices. Oxford: IRL Press, 1986. pp.121-42.

24. Addy M. Clorhexidine compared with other locally delivered anti- microbials. A short review. J Clin Periodontol. 1986;13(19):957-64.

25. Mandel ID. Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. J Clin Periodontol. 1988;15(8):488-96.

26. Brecx M, Brownstone E, MacDonald L, Gelskey S, Cheaung M. Efficacy of Listerine, Meridol and chlorhexidine mouth rinses as supplements to regular tooth-cleaning measures. J Clin Periodontol. 1992;19(3):202-7.

27. De la Rosa M, Zacarias Guerra J, Johnston DA, Radike AW. Plaque growth and removal with daily tooth brushing. J Periodontol. 1979;50(12):661-4.

28. Macgregor ID, Rugg-Gunn AJ. A survey of tooth brushing sequence in children and young adults. J Periodontal Res. 1979;14(3):225-30.

29. Addy M. Upotreba antiseptika u parodnotnoj terapiji. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. p. 468-70.

30. Zambon JJ. Periodontal Diseases: Microbial factors. Proceedings of the 1996 World Workshop in Periodontics. Ann Periodontol. 1996;1(1):879-925.

31.Bergstrom J. Short- therm investigation on the influence of cigarette smoking upon plaque acumulation. Scand JDent Res. 1981;89(3):235-8.

32. Bergstrom J, Preber H. The influence of tobacco smoking on the development of experimental gingivitis. J Periodontal Res. 1986;21(6):668-76.

33. Bergström J, Persson L, Preber H. Influence of cigarette smoking on vascular reaction during experimental gingivitis. Scand J Dent Res. 1988;96(1):34-9.

34. Rezavandi K, Palmer RM, Odell EW, Scott DA, Wilson RF. Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. J Oral Pathol Med. 2002;31(1):59-64.

35. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, Tangada S, Hahn CL, Schenkein HA, et al. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. Crit Rev Oral Biol Med. 1997;8(4):437-60.

36. Fanaki NH, el-Nakeeb MA. Antimicrobial activity of benzydamine, a non-steroid anti-inflammatory agent. J Chemother. 1992;4(6):347-52.

37.Nettis E, Di Paola R, Napoli G, Ferrannini A, Tursi A. Benzydamine: an alternative nonsteroidal anti-inflammatory drug in patients with nimesulide-induced urticaria. Allergy. 2002;57(5):442-5.

38. Turnbull RS. Benzydamine Hydrochloride (Tantum) in the managment of oral inflammatory conditions. J Can Dent Assoc. 1995;61(2):127-34.

39. Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, Lodi G, Bez C, Carrassi A. Benzydamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999;88(6):683-6.

40. Matthews RW, Scully CM, Levers BG, Hislop WS. Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987;63(2):189-91.

41. Passàli D, Volonté M, Passàli GC, Damiani V, Bellussi L; MISTRAL Italian Study Group. Efficacy and safety of ketoprofen lysine salt mouthwash versus benzydamine hydrochloride mouthwash in acutepharyngeal inflammation: a randomized, single-blind study. Clin Ther. 2001;23(9):1508-18.

42. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Eur J Cancer Care (Engl). 2009;18(2):174-8.

43. Adame Sosa R, Gómez Pedroso A. Evaluation of benzydamine in treatment of secondary inflammation following extraction of third molars. Pract Odontol. 1990;11(7):29-34.

44. Karavana Hizarcioğlu SY, Sezer B, Güneri P, Veral A, Boyacioğlu H, Ertan G, etal. Efficacy of topicalbenzydaminehydrochloridegel on oralmucosalulcers: an in vivo animal study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40(9):973-8.

45. Chen CY, Kuo CJ, Lee YW, Lam F, Tam KW.Benzydamine hydrochloride on postoperative sore throat: a meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Anaesth. 2014; 61(3):220-8.

46. Petz B, Kolesarić V, Ivanec D. Petzova statistika. 7th ed. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2012.

47. Herrera D, Santos S, Ferrús J, Barbieri G, Trombelli L, Sanz M. Efficacy of a 0.15% benzydamine hydrochloride and 0.05% cetylpyridinium chloride mouth rinse on 4-day denovo plaque formation. J Clin Periodontol. 2005;32(6):595-603.

48. Albert A, Sargeant ER. In: Ionization Constants of Acids and Bases. London: Metheuen; 1962:p.173.

49. Jones CG. Clorhexidine: is it still the gold standard? Periodontol. 2000.1997;15:55-62.

50. Wade W, Addy M. In vitro activity of a chlorhexidine containing mouth-rinse against subgingival bacteria. J Periodontol. 1989;60(9):521-5.

51. Flotra L, Gjermo P, Rolla G, Waerhung J. Side effects of chlorhexidine mouthwashes. Scand J Dent Res. 1971;79(2):119-25.

52. Lang NP, Catalanotto PA, Knopfli RU, Antczak AAA. Quality specific taste impairment following the application of chlorhexidine gluconate mouthrinses. J Clin Periodontol. 1988;15(1):43-8.

53. Leach SA. Mode of action of chlorhexidine in the mouth. In: Lehner T. The bortherland between Caries and Periodontal Disease. London: Academic Press. 1977;p.105-28.

54. Bozkurt FY, Öztürk M, Yetkin Z. The effects of three oral sprays on plaque and gingival inflammation. J Periodontol. 2005;76(10):1654-60.

10.Životopis

Tina Paleško rođena je 2. travnja 1990. godine u Splitu. Žensku Opću gimnaziju upisala je 2004. godine gdje je i maturirala 2008. Stomatološki fakultet upisuje iste

godine. Tokom studiranja bila je demonstratorica na Zavodu za fiksnu i mobilnu protetiku Stomatološkog fakulteta. Godine 2014. nagrađena je Rektorovom nagradom za rad „Učinak otopine Tantum Verde (benzidamin hidroklorid) na dentalni plak i upalu gingive“. Iste godine s tim radom sudjeluje na 1. Međunarodnom kongresu studenata Dentalne medicine u Rijeci kao autor oralne prezentacije koja je tada inagrađena. U lipnju 2015. godine sudjeluje na svjetskom parodontološkom kongresu u Londonu EuroPerio8 kao jedan od autora na dvije poster prezentacije: „Oral health behaviour and self-perceived oral health in adult population in Rovinj area, Croatia“ i „The effect of benzydamine hydrochloride on dental plaque and gingival inflammation“. Tijekom studija radila je na mjestu asistenta u poliklinici Šlaj-Anić gdje i danas radi.