

# Probiotyki w stomatologii

## Probiotics in dentistry

ANNA K. SZKARADKIEWICZ-KARPIŃSKA <sup>1/</sup>, IZABELA PRZYBYŁEK <sup>2/</sup>

<sup>1/</sup> Zakład Przedklinicznej Stomatologii Zachowawczej i Przedklinicznej Endodoncji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>2/</sup> Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Dobrze już udokumentowano korzystne działanie probiotyków na zdrowie człowieka. Zastosowanie probiotyków w profilaktyce i terapii nie budzi dziś wątpliwości. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy w zakresie wykorzystania szczepów probiotycznych z rodzaju *Lactobacillus* w stomatologii. Zanalizowano antagonistyczne oddziaływanie pałeczek *Lactobacillus* wobec kariopatogenów i periopatogenów oraz ich znaczenie w profilaktyce i terapii próchnicy oraz przewlekłego zapalenia przyzębia. Probiotyki zawierające pałeczki *Lactobacillus* produkujące nadtlenek wodoru mogą oddziaływać antagonistycznie wobec kariopatogenu (*S. mutans*), a także periopatogenów, co wydaje się ograniczać proces próchnicotwórczy i progresję przewlekłego zapalenia przyzębia. Probiotyki zapewniają utrzymanie prawidłowego stanu mikroflory człowieka, jak również mają wpływ na stan zdrowia jamy ustnej. W stomatologii najczęściej stosowane są następujące gatunki probiotyczne: *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* oraz *Bifidobacterium lactis*. Wyniki badań *in vitro*, jak i klinicznych mają istotne znaczenie, gdyż motywują konieczność dalszych badań dla wdrożenia nowej strategii profilaktyki i terapii w próchnicy zębów i chorób przyzębia.

**Słowa kluczowe:** probiotyki, *Lactobacillus*, próchnica zębów, przewlekłe zapalenie przyzębia, zdrowie jamy ustnej

The beneficial effects of probiotics on human health have already been well documented. No one today doubts their effectiveness in prevention and therapy. This study presents the current state of knowledge on the use of probiotic strains of the *Lactobacillus* genus in dentistry. The antagonistic effect of *Lactobacillus* bacilli on cariogenic pathogens and perio pathogens and their importance in the prevention and treatment of dental caries and chronic periodontitis has been analyzed. Probiotics containing *Lactobacillus* bacilli producing hydrogen peroxide may interact antagonistically with the cariogenic pathogen (*S. mutans*), as well as perio pathogens, which seems to limit the cariogenic process and the progression of chronic periodontitis. Probiotics ensure the maintenance of the normal human micro flora as well as affecting oral health. The following probiotic strains are most commonly used in dentistry: *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium lactis*. The results of *in vitro* and clinical tests are important as they stress the need for further research in order to implement a new strategy of prevention and therapy with regard to tooth decay and periodontal diseases.

**Key words:** probiotics, *Lactobacillus*, dental caries, periodontitis, oral health

© Hygeia Public Health 2018, 53(3): 262-268

www.h-ph.pl

Nadesłano: 13.06.2018

Zakwalifikowano do druku: 30.07.2018

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n. med. Anna K. Szkaradkiewicz-Karpińska  
Zakład Przedklinicznej Stomatologii Zachowawczej  
i Przedklinicznej Endodoncji, Uniwersytet Medyczny  
ul. Bukowska 70, 61-812 Poznań  
tel. 61 854 70 27, e-mail: aniaszk@op.pl

Zgodnie z aktualną i obowiązującą definicją FAO/WHO probiotyki są to żywe drobnoustroje, które podane doustnie człowiekowi wykazują korzystne działanie zdrowotne, niezależnie od podstawowego pożywienia [1]. Probiotyk nie może działać chorobotwórczo lub być toksyczny dla organizmu człowieka, niewykazującego zaburzeń odpornościowych. Szczep probiotyczny musi zatem posiadać status GRAS (*generally recognized as safe*), a bezpieczeństwo jego stosowania musi być potwierdzone w badaniach *in vitro* i *in vivo* [1, 2]. Pozytywną rolę probiotyków wykazano w wielu aspektach, potwierdzając ich korzystny wpływ na zdrowie, co stało się podstawą do wprowadzenia probiotykoterapii, a więc stosowania ich w terapii, jak

i profilaktyce. Do szczepów probiotycznych zalicza się głównie pałeczki kwasu mlekowego z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdże *Sacharomyces boulardii*. *Lactobacillus* są obecne w jogurcie, serze, kawie i wielu różnych fermentowanych produktach. Wiele różnych gatunków *Lactobacillus* obecnych w jamie ustnej występuje także w produktach spożywczych, np. *L. casei/paracasei*, *L. rhamnosus* i *L. plantarum* są obecne w nabiale; *L. fermentum*, *L. plantarum* i *L. pentosus* – w azjatyckich fermentowanych owocach i warzywach. Stwierdzono, że różne szczepy bakterii, mimo iż należą nawet do tego samego gatunku, mogą mieć różnicowany wpływ na organizm. Dlatego przy doborze bakterii stosowanych w probiotykach, należy wybrać

te, które wykazują dobre działanie kliniczne [3, 4]. Bakterie kwasu mlekowego (*lactic acid bacteria* – LAB), np. szczepy *Lactobacillus*, a także bakterie z rodzaju *Bifidobacterium*, są najczęściej używanymi probiotykami. LAB zawiera ok. 135 gatunków i 27 podgatunków [5] izolowanych z ludzkich i zwierzęcych błon śluzowych, zwłaszcza w jamie ustnej i jelicie. U zdrowego dorosłego człowieka *Lactobacillus* występują w jamie ustnej w ilości  $10^3$ - $10^7$  jednostek tworzących kolonie CFU/ml [6]. Stwierdzono, że probiotyczne bakterie pobudzają endogenne mechanizmy obronne gospodarza. Wpływają one nie tylko na stabilność mikrobiomu jelita, ale również działają na odpowiedź humoralną i komórkową, a tym samym pobudzają układ odpornościowy gospodarza [7]. Pałeczki *Lactobacillus* wykazują dużą zdolność kolonizacji śluzówki człowieka, zwłaszcza przewodu pokarmowego za pośrednictwem adhezji do receptorów błony śluzowej. Jest to adhezja skuteczniejsza aniżeli bakterii chorobotwórczych co oznacza, że umożliwia trwałe zasiedlanie błony śluzowej.

Sposób działania probiotyków nie został jeszcze w pełni dobrze poznany. Bakteriostatyczne i bakterio-bójcze działanie probiotyków oparte jest na produkcji metabolitów o działaniu antagonistycznym wobec patogenów, konkurencji w kolonizacji ścian jelit oraz stymulacji układu odpornościowego do wzmożonej produkcji przeciwciał. Mikroorganizmy probiotyczne wytwarzają wiele substancji antybakteryjnych, m.in. kwasy organiczne, bakteriocyny, nadtlenek wodoru, reuterynę, związki systemu laktoperoksydazy, enzymy lityczne oraz wiele innych niezidentyfikowanych substancji [8]. Większość tych metabolitów, mimo że jest wytwarzana w małych ilościach, silnie wzmacnia działanie innych czynników antybakteryjnych.

Mechanizm działania bakterii probiotycznych w jamie ustnej jest analogiczny do działania w jelicie [7, 9]. Polega głównie na wytwarzaniu bakteriocyn, stymulacji lokalnej odporności, modulowaniu odpowiedzią zapalną oraz konkurowaniu z patogenem o miejsce wiązania, składniki odżywcze i receptory umożliwiające adhezję bakterii do nabłonka błon śluzowych [7]. Ponadto w badaniach klinicznych stwierdzono, że szczepy *Lactobacillus* spp. mają zróżnicowaną zdolność do indukcji syntezy cytokin przez komórki odczynu zapalnego. Niektóre z nich indukują głównie syntezę cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-12), inne – cytokin hamujących procesy zapalne (IL-10). Zakres syntezy cytokin zależy od szczepu probiotyku. Wykazano również, że probiotyki pobudzają syntezę przeciwciał klasy IgA, szczególnie śluzówkowych S-IgA [10]. Obecnie uważa się, że regulacja przez probiotyki poziomu cytokin pro- i przeciwzapalnych w wydzielinach błon śluzowych decyduje o ich efekcie terapeutycznym [11]. Konieczne są do utrzy-

mania prawidłowego stanu zdrowia, gdyż indukują wytwarzanie kationowych peptydów o aktywności przeciwbakteryjnej i mobilizują limfocyty *Treg* (tzw. regulatorowe) wobec patogenu, co zapewnia skuteczne funkcjonowanie odpowiedzi obronnej [12]. Ponadto drobnoustroje probiotyczne mogą modyfikować receptory dla toksyn bakteryjnych, stabilizować barierę jelitową oraz wpływać na zmniejszenie się stanu zapalnego. Obecność bakterii probiotycznych przyczynia się również do zwiększenia syntezy mucyn, aktywowania i wiązania się z receptorami *toll*-podobnymi, istotnymi dla pobudzenia układu immunologicznego. Ich zastosowanie w profilaktyce i terapii, przede wszystkim chorób zapalnych przewodu pokarmowego, nie budzi dziś wątpliwości.

Pałeczki *Lactobacillus* spp. kolonizujące błonę śluzową jamy ustnej i gardła mogą być również przyczyną bakteriemii i czynnikiem poważnych zakażeń oportunistycznych u pacjentów z osłabioną odpornością [13]. Szczególnie podatne na zakażenia bakteriami kwasu mlekowego są osoby z obniżoną odpornością, pacjenci z trwałą, utrzymującą się neutropenią [14-17] oraz przewlekle chorzy, zwłaszcza cukrzycy [14, 16-21]. Ishibashi do czynników zwiększających ryzyko zakażeń oportunistycznych, spowodowanych zakażeniem *Lactobacillus* spp. zalicza: uszkodzenia skóry, przewlekle choroby, nowotwory oraz nieprawidłowe stosowanie leków [16]. Caretto opisuje czynniki wpływające na rozwój lactobacillemii: przeszczep organu oraz immunosupresję [22]. Do czynników wpływających na podatność na zakażenie należą również: stosowanie antybiotyków o szerokim spectrum działania, w szczególności wankomycyny [14, 15, 17, 19, 23, 24], stan po transplantacji [14, 17, 19, 22, 23, 25], wady serca, zwłaszcza zastawek [22], nadmierne spożywanie mleka, produktów mlecznych [20, 23] i probiotyków [20, 24, 25], hamowanie układu immunologicznego pacjenta w trakcie transplantacji lub leczenia [15, 17-19, 24], zabiegi chirurgiczne oraz diagnostyczne procedury inwazyjne, szczególnie w układ oddechowy i pokarmowy [14, 22, 25], długi czas cewnikowania żylnego [17, 25]. Dlatego, w przypadku pacjentów bardzo obciążonych wskazanymi czynnikami, zwłaszcza kardiologicznie, należy z dużą rozważą podchodzić do stosowania probiotyków w postaci suplementów diety.

Celem tej pracy jest przedstawienie możliwości zastosowania bakterii probiotycznych, jako nowej strategii profilaktyki i terapii próchnicy zębów oraz chorób przyzębia.

Etiopatogeneza próchnicy jest wieloprzyczynowa i nadal nie została całkowicie wyjaśniona. Dobrze już udokumentowano, że zasadniczym czynnikiem etiologicznym zapoczątkowującym próchnicę zębów są bakterie próchnicotwórcze, tzw. kariopatogeny,

głównie *Streptococcus mutans*, *S. salivarius* i *S. sanguinis*. Te gatunki charakteryzują się swoistą adhezją do tworzącej się na powierzchni hydroksyapatytu szkliwa, tzw. błonki nabytej (*pellicle*). Bakterie te charakteryzują się zdolnością wytwarzania zewnątrzkomórkowych wielocukrów, które tworzą zrab powstającej płytki nazębnej [26, 27]. Jednocześnie kariopatogeny wytwarzają kwasy organiczne, które akumulowane są w płycie nazębnej, obniżają jej pH (<5,5), co w następstwie inicjuje powstawanie ogniska zmiany wczesnej. Dochodzi do zapoczątkowania demineralizacji szkliwa. Z kolei w rozwoju próchnicy zębów, dobrze jest znana rola innego kariopatogenu – pałeczek *Lactobacillus* spp., odpowiedzialnych za rozwój procesu chorobowego w zębinie [28, 29].

Kariogeny charakter *Lactobacillus* opiera się na zdolności wzrostu w środowisku o niskim pH. Obserwacje van Houte i wsp. [30] dowodzą, że *S. mutans* tworzą odpowiednią niszę ekologiczną, tzn. nierówności na powierzchni zębów, co jest niezbędne dla kolonizacji jamy ustnej przez *Lactobacillus*. *Streptococcus* odgrywa zatem krytyczną rolę dla kolonizacji jamy ustnej przez pałeczki kwasu mlekowego. Piwat i wsp. [31] przeprowadzając badania *in vitro* wykazali, że bakterie probiotyczne, silniej niż patogeny, przyczepiają się do powierzchni tkanek jamy ustnej. Kolonizacja jamy ustnej przez pałeczki kwasu mlekowego jest jednak niewystarczająca, aby uzyskać długoczasowy efekt, co może być związane z niską liczbą receptorów w płycie nazębnej [32, 33].

Z drugiej strony uważa się, że pałeczki *Lactobacillus*, poprzez wytwarzanie substancji o aktywności przeciwdrobnoustrojowej (kwasy organiczne, nad-tlenek wodoru, laktocyny), mogą ograniczać lub zapobiegać procesowi kolonizowania powierzchni zęba przez bakterie z rodzaju *Streptococcus*. Pałeczki *Lactobacillus* mogą zatem również ‘chronić’ szkliwo zęba przed powstawaniem próchnicy [34, 35]. Dla udokumentowania tej koncepcji przeprowadzono od 2001 r. wiele badań z zastosowaniem szczepów probiotycznych *Lactobacillus*, a także z użyciem modelu zwierzęcego. Jednak dotychczas nie uzyskano jednoznacznych wyników dokumentujących skuteczność bakterii *Lactobacillus* w profilaktyce próchnicy [36, 37]. Jednocześnie sprzeczne są rezultaty doświadczeń na zwierzętach [38]. Nadal nie jest jasna rola bakterii *Lactobacillus* spp. w aktywności próchnicy, co jest szczególnie ważne dla pełniejszego poznania etiopatogenezy tej choroby.

Dotychczasowe badania wskazują jednak na możliwość interferencji szczepów probiotycznych *Lactobacillus* z biofilmem nazębnym [39]. Jednocześnie zostało wykazane, że aktywność próchnicy jest związana z obecnością szczepów *Lactobacillus* spp., które nie produkują nadtlenu wodoru [34, 35]. Te

dane wskazują, że pałeczki wytwarzające nadtlenek wodoru oddziałują antagonisticznie wobec kariopatogenych *Streptococcus*, co może być związane z hamowaniem procesu próchnicotwórczego. Obecnie wskazuje się także na możliwość zastosowania w profilaktyce próchnicy szczepów probiotycznych *Lactobacillus* spp., które mogłyby spełniać funkcję doustnej ‘szczepionki’ [39].

Bardzo interesujące wydają się możliwości antagonisticznego oddziaływania pałeczek *Lactobacillus* spp. wobec *S. mutans*. Potencjalny efekt probiotycznych szczepów na kariopatogeny udokumentowano w wielu badaniach *in vitro* [40]. Badania zespołu Simark-Mattsson i wsp. wykazały, że występujący w jamie ustnej *Lactobacillus* spp. może znacznie hamować wzrost szczepów *S. mutans* [41]. W badaniach klinicznych Bafna i wsp. [42] uzyskano redukcję liczby *S. mutans* w ślinie pacjentów z wysokim ryzykiem próchnicy po regularnym spożyciu jogurtu z zawartością *L. acidophilus* i *Bifidobacterium*. Gruner i wsp. wykazali, że szczególnie *Bifidobacteria* istotnie redukują liczbę *S. mutans* [43]. Laleman [44], Nase [45] oraz Ashwin [46] udokumentowali, że stosowanie probiotyków może zredukować liczbę *S. mutans* w trakcie trwania kuracji, co może chronić przed rozwojem próchnicy zębów. Efekt ochronny koreluje ściśle z czasem trwania spożywania probiotyków. Stensson i wsp. [47] wykazał redukcję występowania próchnicy oraz zapalenia dziąseł u 9-letnich dzieci z uzębieniem mlecznym po regularnym spożyciu *L. reuteri* od dnia narodzin przez pierwszy rok życia. Z kolei *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 i *L. paracasei* F19 podawane od urodzenia dzieciom nie wpływają na występowanie próchnicy zębów [48, 49].

Badania Beightona i wsp. [50] wskazują również na wysoce kariogenne cechy w porównaniu do MS niektórych *Lactobacilli* oraz *Bifidobacterium*. Badania *in vitro* potwierdzają, że *Lactobacillus* spp. obniża pH biofilmu, a tym samym może promować próchnicę zębów.

Z kolei w przeprowadzonych badaniach Szkaradkiewicz i wsp. wykazano, że występujące w jamie ustnej pacjentów z próchnicą aktywną izolaty *Lactobacillus* spp. nie wytwarzały nadtlenu wodoru. Natomiast w grupie pacjentów z próchnicą nieaktywną stwierdzono obecność w ślinie szczepów *Lactobacillus* spp. wytwarzających nadtlenek wodoru. Według autorów może to sugerować zależność rozwoju próchnicy zębów od zdolności *Lactobacillus* spp. do produkcji tego związku [34, 35]. Z drugiej strony wiadomo także, że pałeczki kwasu mlekowego mogą odgrywać istotną rolę w progresji próchnicy zębów, co głównie wiąże się z wytwarzaniem przez te bakterie kwasu mlekowego [27-29]. Wyniki badań są zgodne z powyższymi danymi, a ponadto po raz pierwszy dokumentują patogenetyczny związek próchnicy aktywnej z obec-

nością szczepów *Lactobacillus* spp. nieprodukcującymi nadtlenu wodoru. Te obserwacje potwierdzają zależność rozwoju próchnicy od zdolności *Lactobacillus* spp. do produkcji nadtlenu wodoru. Najprawdopodobniej bakterie wytwarzające nadtlenek wodoru oddziałują antagonistycznie wobec innych mikroorganizmów, szczególnie wobec *S. mutans*, gatunku bakterii związanych z inicjowaniem procesu próchnicowego. Wyniki dokumentują, że szczepy *Lactobacillus* spp. produkujące nadtlenek wodoru mogą odgrywać rolę w ograniczaniu procesu próchnicowego. Występowanie w ślinie pałeczek *Lactobacillus* spp. wytwarzających nadtlenek wodoru wykazano już wcześniej [30]. Jednak uzyskane wyniki nie były analizowane w odniesieniu do aktywności procesu próchnicotwórczego.

Kontynuacją badań nad rolą probiotyków w chorobach jamy ustnej jest zagadnienie antagonistycznego oddziaływania ważnych klinicznie periopatogenów i szczepów *Lactobacillus* spp. mikroflory jamy ustnej w przewlekłym zapaleniu przyzębia. Choroba ta może występować w różnych grupach wiekowych, jednak najczęściej dotyczy osób powyżej 21 r.ż. i charakteryzuje się umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem klinicznym. Rozwija się wolno, a zmiany chorobowe obejmują dziąsła, ozębną, kość wyrostka zębodołowego oraz cement korzeniowy. Badania epidemiologiczne potwierdzają, że przewlekłe zapalenie przyzębia należy do najczęściej występujących chorób przewlekłych u ludzi. W Polsce postać umiarkowaną przewlekłego zapalenia przyzębia rozpoznawano u ok. 32% osób, ciężką – u ok. 16% [51]. Badania mikrobiologiczne i doświadczalne na modelu zwierzęcym wykazały, że w etiopatogenezie przewlekłego zapalenia przyzębia podstawową rolę odgrywają wybrane patogenne gatunki bakterii beztlenowych określane, jako periopatogeny. Bakterie płytki wywierają szkodliwe działanie na fibroblasty, komórki nabłonka i śródbłonka oraz na składniki substancji pozakomórkowej. Mogą również oddziaływać na komórki układu immunologicznego, pobudzając je do wytworzenia mediatorów reakcji zapalnych [52, 53]. Dominującym periopatogenem jest *Porphyromonas gingivalis*. Wykazano, że *P. gingivalis* silnie stymuluje wytwarzanie cytokin prozapalnych przez neutrofile i monocyty/makrofagi. Jednocześnie szczepy tego gatunku wytwarzają egzozymy (tzw. gingipainy) o właściwościach podobnych do trypsyny, powodując niszczenie tkanek. Ponadto do istotnych czynników etiopatogenetycznych chorób przyzębia należą następujące gatunki: *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, a także *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [54-56].

Liczne publikacje przedstawiają właściwości oraz dokumentują wpływ pałeczek *Lactobacillus* spp. (*Lactobacillus salivarius*, *L. acidophilus*, *L. casei* oraz

*L. brevis*) na stan przyzębia jamy ustnej [57, 58]. Spadek wartości wskaźnika płytki nazębnej (*Plaque Index* – PI) u pacjentów z 23 chorobami przyzębia, po zastosowaniu probiotyku stwierdzono w badaniach zespołów Riccia [59], Shimauchi [60], Staab [61] oraz Vivekananda [62]. Wskaźnik dziąsłowy (*Gingival Index* – GI) był także obniżony w porównaniu do wartości początkowych w badaniach Riccia i wsp. [59] oraz Shimauchi i wsp. [60]. Shimauchi i wsp. wykazali, że suplementacja w postaci tabletek szczepem *L. salivarius* WB21 zmniejsza liczbę mikroorganizmów wywołujących *periodontitis*. Parametry chorób przyzębia: krwawienie z kieszonek przyzębnych oraz wartości PI poprawiły się znacznie po 8-tygodniowej suplementacji wśród pacjentów palących papierosy. Zmiany w głębokości kieszonek przyzębnych (*Periodontal Pocket Depth* – PPD) oraz obniżenie wartości średniej utraty klinicznego przyczepu łącznotkankowego (*Clinical Attachment Level* – CAL) były obserwowane w badaniach klinicznych Matsuoka i wsp. [63] oraz Vivekananda i wsp. [62]. Autorzy dokumentują całkowite wyeliminowanie lub wyraźną poprawę parametrów choroby przyzębia pod wpływem suplementacji probiotykiem. W badaniach Twetmana i wsp. [64] zastosowano szczep *L. reuteri* w postaci gum do żucia u pacjentów z umiarkowanym zapaleniem przyzębia. Uzyskano zmniejszenie poziomu zapalnych cytokin w płynie kieszonki dziąsłowej (*gingival crevicular fluid* – GCF). *Lactobacillus reuteri* jest jednym z dobrze już poznanych gatunków bakterii probiotycznych o udokumentowanym działaniu w wielu zakażeniach bakteryjnych [65, 66]. Jest pierwszym probiotykiem, którego formuła została opracowana w celu przywrócenia właściwej mikroflory jamy ustnej. Badania kliniczne wykazały synergistyczne właściwości *L. reuteri* w zmniejszaniu powstawania płytki nazębnej, halitozy, zapalenia dziąseł oraz zapalenia przyzębia. Reuteryna, którą produkuje, posiada szerokie spectrum działania przeciwbakteryjnego. Działa w szerokim zakresie pH i jest oporna na działanie enzymów lipo- i proteolitycznych. Oddziałuje także supresyjnie na produkcję cytokin prozapalnych. Reuteryna blokuje adhezję i zapobiega kolonizacji patogenów [67]. W badaniach Szkaradkiewicz i wsp. [68] pacjenci z umiarkowanym przewlekłym zapaleniem przyzębia stosowali tabletki probiotyczne do ssania zawierające szczep *L. reuteri*, produkujący nadtlenek wodoru. Po zakończeniu kuracji stwierdzono istotną poprawę kliniczną wyrażającą się zmniejszeniem wartości parametrów klinicznych: krwawienia ze szczeliny dziąsłowej (*Sulcus Bleeding Index* – SBI), PPD oraz CAL. Ponadto wykazano zmniejszenie poziomów oznaczanych cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  oraz IL-17). Wyniki te korespondują z wynikami Vivekanandy i wsp. [62] oraz Vicario i wsp. [69] dokumentujących redukcję wartości wskaźników u pacjentów z umiarkowanym

przewlekłym zapaleniem przyzębia stosujących tabletki probiotyczne oraz zabiegi higienizacyjne. Ponadto Twetman i wsp. [64] stosując w badaniach gumę do żucia zawierającą szczep *L. reuteri* także wykazali zmniejszenie wartości GI i SBI oraz redukcję poziomu cytokin TNF- $\alpha$  i IL-8. Z kolei inni autorzy udokumentowali poprawę wskaźników klinicznych u pacjentów z zapaleniem dziąseł [70, 71]. Ponadto Lin i wsp. wykazali, że *L. reuteri* hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych [72].

Przedstawione tu dane wskazują, że celowe jest stosowanie probiotyków w stomatologii, w szczególności w próchnicy zębów oraz przewlekłym zapaleniu przyzębia. Probiotyki zawierające pałeczki *Lactobacillus* produkujące nadtlenek wodoru mogą bowiem oddziaływać antagonistycznie wobec kariopatogenu (*S. mutans*), a także periopatogenów, co wydaje się

ograniczać proces próchnicotwórczy, jak również progresję przewlekłego zapalenia przyzębia. Jest to niezwykle ważne dla zdrowia jamy ustnej. Zdrowie jamy ustnej jest ściśle powiązane z całym organizmem, co Seymour i wsp. [73] określili w konkluzji następująco: „Nie można mieć dobrego zdrowia ogólnego bez dobrego zdrowia jamy ustnej”. Obserwacje te zatem mają istotne znaczenie, gdyż motywują konieczność dalszych badań dla wdrożenia nowej strategii profilaktyki i terapii w próchnicy zębów i chorób przyzębia.

*Źródło finansowania: Praca nie jest finansowana z żadnego źródła.*

*Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo / References

1. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition Paper 85. FAO/WHO 2006.
2. Fuller R. Probiotics in human medicine. Gut 1991, 32(4): 439-442.
3. Jach M, Łoś R, Maj M, Malm A. Probiotyki – aspekty funkcjonalne i technologiczne. Post Mikrobiol 2013, 52(2): 161-170.
4. Kubiszewska I, Januszewska M, Rybka J, Gackowska L. Bakterie kwasu mlekowego i zdrowie: czy probiotyki są bezpieczne dla człowieka? Postepy Hig Med Dosw 2014, 68: 1325-1334.
5. Bernardeau M, Vernoux JP, Henri-Dubernet S, Guéguen M. Safety assessment of dairy microorganisms: the Lactobacillus genus. Int J Food Microbiol 2008, 126(3): 278-285.
6. Gajewska J, Błaszczyk MK. Probiotyczne bakterie fermentacji mlekowej (LAB). Post Mikrobiol 2012, 51(1): 55-65.
7. Górska-Frączek S, Gamian A. Bakterie probiotyczne i ich wpływ na komórki układu odpornościowego. Zakażenia 2013, 13(1): 12-17.
8. Haukioja A. Probiotics and oral health. Eur J Dent 2010, 4(3): 348-355.
9. Grajek W, Sip A. Aktywność antagonistyczna mikroorganizmów probiotycznych wobec drobnoustrojów chorobotwórczych. Zakażenia 2006, 6(1): 49-54.
10. Van den Abbeele P, Van de Wiele T, Verstraete W, Possemiers S. The host selects mucosal and luminal associations of coevolved gut microorganisms: a novel concept. FEMS Microbiol Rev 2011, 35(4): 681-704.
11. Drakes M, Blanchard T, Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. Infect Immun 2004, 72(6): 3299-3309.
12. Jones SE, Versalovic J. Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. BMC Microbiol 2009, 9: 35.
13. Kłos M. Chorobotwórczość Lactobacillus sp. – czynniki ryzyka, identyfikacja, antybiotykooporność. Post Mikrobiol 2017, 56(2): 180-186.
14. Antony SJ. Lactobacillemia: an emerging cause of infection in both the immunocompromised and the immunocompetent host. J Natl Med Assoc 2000, 92(2): 83-86.
15. Harty DW, Oakey HJ, Patrikakis M, et al. Pathogenic potential of lactobacilli. Int J Food Microbiol 1994, 24(1-2): 179-189.
16. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. Am J Clin Nutr 2001, 73(2 Suppl): 465S-470S.
17. Kulkarni HS, Khoury CC. Sepsis associated with Lactobacillus bacteremia in a patient with ischemic colitis. Indian J Crit Care Med 2014, 18(9): 606-608.
18. Duprey KM, McCrea L, Rabinowitch B, Azad KN. Pyelonephritis and bacteremia from Lactobacillus delbrueckii. Case Rep Infect Dis 2012, 2012: 745743.
19. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. BMJ 2006, 333(7576): 1006-1008.
20. Russo A, Angeletti S, Lorino G, et al. A case of Lactobacillus casei bacteraemia associated with aortic dissection: is there a link? New Microbiol 2010, 33(2): 175-178.
21. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. Clin Infect Dis 2002, 35(10): 1155-1160.
22. Carretto E, Barbarini D, Marzani FC, et al. Catheter-related bacteremia due to Lactobacillus rhamnosus in a single-lung transplant recipient. Scand J Infect Dis 2001, 33(10): 780-782.
23. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of Lactobacillus: a retrospective review of over 200 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005, 24(1): 31-40.
24. Harty DW, Patrikakis M, Hume EB, et al. The aggregation of human platelets by Lactobacillus species. J Gen Microbiol 1993, 139(12): 2945-2951.
25. Gouriet F, Million M, Henri M, et al. Lactobacillus rhamnosus bacteremia: an emerging clinical entity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012, 31(9): 2469-2480.
26. Bradshaw DJ, Lynch RJ. Diet and the microbial aetiology of dental caries: new paradigms. Int Dent J 2013, 63(Suppl 2): 64-72.

27. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* 2007, 369(9555): 51-59.
28. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers* 2017, 25(3): 17030.
29. Caufield PW, Schön CN, Saraithong P, et al. Oral Lactobacilli and dental caries: a model for niche adaptation in humans. *J Dent Res* 2015, 94(9 Suppl): 110S-118S.
30. Van Houte J, Aasenden R, Peebles TC. Lactobacilli in human dental plaque and saliva. *J Dent Res* 1981, 60(1): 2-5.
31. Piwat S, Sophatha B, Teanpaisan R. An assessment of adhesion, aggregation and surface charges of Lactobacillus strains derived from the human oral cavity. *Lett Appl Microbiol* 2015, 61(1): 98-105.
32. Comelli EM, Guggenheim B, Stingle F, Neeser JR. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *Eur J Oral Sci* 2002, 110(3): 218-224.
33. Ravn I, Dige I, Meyer RL, Nyvad B. Colonization of the oral cavity by probiotic bacteria. *Caries Res* 2012, 46(2): 107-112.
34. Szkaradkiewicz AK, Stopa J. Lactobacillus spp. of oral cavity microflora in pathogenesis of dental caries. *Pol J Environ Stud* 2007; 16(2C Pt 1): 114-116.
35. Szkaradkiewicz AK, Stopa J. Oral lactobacilli in dental caries. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(Suppl 1): A1232.
36. Twetman S, Keller MK. Probiotics for caries prevention. *Adv Dent Res* 2012, 24(2): 98-102.
37. Matsumoto M, Tsuji M, Sasaki H, et al. Cariogenicity of the probiotic bacterium Lactobacillus salivarius in rats. *Caries Res* 2005, 39(6): 479-483.
38. Madhwani T, McBain AJ. Bacteriological effects of a Lactobacillus reuteri probiotic on in vitro oral biofilms. *Arch Oral Biol* 2011, 56(11): 1264-1273.
39. Twetman S. Are we ready for caries prevention through bacteriotherapy? *Braz Oral Res* 2012, 26 (Suppl 1): 64-70.
40. Philip N, Suneja B, Walsh LJ. Ecological approaches to dental caries prevention: paradigm shift or shibboleth? *Caries Res* 2018, 52(1-2): 153-165.
41. Simark-Mattsson C, Emilson CG, Håkansson EG, et al. Lactobacillus-mediated interference of mutans streptococci in caries-free vs. caries-active subjects. *Eur J Oral Sci* 2007, 115(4): 308-314.
42. Bafna HP, Ajithkrishnan CG, Kalanthurakath T, et al. Effect of short-term consumption of amul probiotic yogurt containing Lactobacillus acidophilus La5 and Bifidobacterium Lactis Bb12 on Salivary Streptococcus mutans count in high caries risk individuals. *Int J Appl Basic Med Res* 2018, 8(2): 111-115.
43. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2016, 48: 16-25.
44. Laleman I, Yilmaz E, Ozcelik O, et al. The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2015, 42(11): 1032-1041.
45. Näse L, Hatakka K, Savilahti E, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001, 35(6): 412-420.
46. Ashwin D, Ke V, Taranath M, et al. Effect of probiotic containing ice-cream on salivary Mutans Streptococci (SMS) levels in children of 6-12 years of age: a randomized controlled double blind study with six-months follow up. *J Clin Diagn Res* 2015, 9(2): ZC06-ZC09.
47. Stensson M, Koch G, Coric S, et al. Oral administration of Lactobacillus reuteri during the first year of life reduces caries prevalence in the primary dentition at 9 years of age. *Caries Res* 2014, 48(2): 111-117.
48. Hasslöf P, West CE, Videhult FK, et al. Early intervention with probiotic Lactobacillus paracasei F19 has no long-term effect on caries experience. *Caries Res* 2013, 47(6): 559-565.
49. Taipale T, Pienihäkkinen K, Salminen S, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 administration in early childhood: a randomized clinical trial of effects on oral colonization by mutans streptococci and the probiotic. *Caries Res* 2012, 46(1): 69-77.
50. Beighton D, Al-Haboubi M, Mantzourani M, et al. Oral Bifidobacteria: caries-associated bacteria in older adults. *J Dent Res* 2010, 89(9): 970-974.
51. Sheiham A, Netuveli GS. Periodontal diseases in Europe. *Periodontol* 2000 2002, 29: 104-121.
52. Feng Z, Weinberg A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol* 2000 2006, 40: 50-76.
53. Zarco ME, Vess TJ, Ginsburg GS. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Dis* 2012, 18(2): 109-120.
54. Sbordone L, Di Genio M, Bortolaia C. Bacterial virulence in the etiology of periodontal diseases. *Minerva Stomatol* 2000, 49(10): 485-500.
55. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998, 25(2): 134-144.
56. Zaremba M. Choroby przyzębia a wzrost odpowiedzi zapalnej. *Czas Stomatol* 2009, 62(7): 531-548.
57. Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, et al. Probiotics and oral health: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017, 22(3): e282-e288.
58. Meurman JH, Stamatova IV. Probiotics: evidence of oral health implications. *Folia Med (Plovdiv)* 2018, 60(1): 21-29.
59. Riccia DN, Bizzini F, Perilli MG, et al. Anti-inflammatory effects of Lactobacillus brevis (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis* 2007, 13(4): 376-385.
60. Shimauchi H, Mayanagi G, Nakaya S, et al. Improvement of periodontal condition by probiotics with Lactobacillus salivarius WB21: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Periodontol* 2008, 35(10): 897-905.
61. Staab B, Eick S, Knöfler G, Jentsch H. The influence of a probiotic milk drink on the development of gingivitis: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2009, 36(10): 850-856.
62. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic Lactobacilli reuteri (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol* 2010, 2: 5344-5353.
63. Matsuoka T, Sugano N, Takigawa S, et al. Effect of oral Lactobacillus salivarius TI2711 (LS1) administration on periodontopathic bacteria in subgingival plaque. *J Jpn Soc Periodontol* 2006, 48(4): 315-324.

64. Twetman S, Derawi B, Keller M, et al. 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.
65. Cadieux P, Wind A, Sommer P, et al. Evaluation of reuterin production in urogenital probiotic *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Appl Environ Microbiol* 2008, 74(15): 4645-4649.
66. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Rhoads JM. Human-derived probiotic *Lactobacillus reuteri* strains differentially reduce intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010, 299(5): G1087-G1096.
67. Czerwionka-Szaflarska M, Łoś-Rycharska E. Co należy wiedzieć o *Lactobacillus reuteri*. *Pediatr Pol* 2011, 86(4): 410-420.
68. Szkaradkiewicz AK, Stopa J, Karpiński TM. Effect of oral administration involving a probiotic strain of *Lactobacillus reuteri* on pro-inflammatory cytokine response in patients with chronic periodontitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014, 62(6): 495-500.
69. Vicario M, Santos A, Violant D, et al. Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic *Lactobacillus reuteri* Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontol Scand* 2012, 71(3-4): 813-819.
70. Iniesta M, Herrera D, Montero E, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus reuteri*-containing tablets on the subgingival and salivary microbiota in patients with gingivitis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2012, 39(8): 736-744.
71. Krasse P, Carlsson B, Dahl C, et al. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swedish Dent J* 2006, 30(2): 55-60.
72. Lin YP, Thibodeaux CH, Peña JA, et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* suppress proinflammatory cytokines via c-Jun. *Inflamm Bowel Dis* 2008, 14(8): 1068-1083.
73. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, et al. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect* 2009, 13(Suppl. 4): 3-10.