

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

**Tina Paleško, Sabina Ulovec**

***Učinak otopine Tantum Verde (benzidamin hidroklorid) na  
dentalni plak i upalu gingive***

Zagreb, 2013.

Rad je izrađen na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Darija Plančaka, i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2012./2013.

Kratice:

PI - plak indeks

BOP - krvarenje nakon sondiranja (*bleeding on probing*)

B-HCl - benzidamin hidroklorid

CHX - klorheksidin

CPC - cetilpiridin klorid

## Sadržaj rada

|                        |    |
|------------------------|----|
| 1. Uvod                | 1  |
| 2. Cilj rada           | 3  |
| 3. Ispitanici i metode | 4  |
| 3.1. Ispitanici        | 4  |
| 3.2. Metode rada       | 5  |
| 3.3. Obrada podataka   | 6  |
| 4. Rezultati           | 7  |
| 5. Rasprava            | 13 |
| 6. Zaključci           | 15 |
| 7. Zahvale             | 16 |
| 8. Popis literature    | 17 |
| 9. Sažetak             | 20 |
| 10. Summary            | 21 |

# 1. UVOD

Biofilm je zajednica mikroba, koja se nalazi na zubu, odnosno tvrdoj površini koja se ne ljušti, a uronjena je u tekući medij, odnosno slinu (1). Nekoliko minuta nakon četkanja, na očišćenom zubu dolazi do stvaranja pelikule koja se sastoji od proteina i glikoproteina iz sline i na koju zatim adheriraju bakterije, umnožavaju se, stvaraju mikrokolonije, formiraju biofilm te dolazi do rasta i sazrijevanja plaka (2). Nakupljanje plaka uzrokuje upalu gingive - gingivitis, praćenu promjenom boje, oblika, konzistencije i veličine. Takva gingiva sklona je krvarenju i nije bolna, iako se bol može javiti prilikom četkanja (3-5). Proporcionalan odnos plaka i gingivitisa jasno pokazuje povezanost između higijene usne šupljine i težine stupnja upale (6).

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 (7-9). 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 i oni koji ne provode redovitu oralnu higijenu, zbog čega veliki dio ploha zuba ostaje prekriven plakom koji kasnije uzrokuje upalu (10-12). Kemijska kontrola plaka bazira se na antimikrobnom djelovanju tj. sprječavanju proliferacije bakterija prilikom nastanka plaka (13).

Količina plaka kod pušača može biti povećana u odnosu na nepušače, ali nije uvjet da pušenje izaziva veće nakupljanje plaka (14). Eksperimentalnim modelom gingivitisa dokazano je da nema razlike u kumulaciji plaka kod pušača i nepušača, a isto tako je dokazano da je kod pušača usporen nastanak upale (15). Bez obzira na to što je kod pušača povećana količina leukocita, oni su manje sposobni migrirati u parodontni džep jer dolazi do funkcionalne nepodražljivosti T-limfocita i povećanog stvaranja protuupalnih citokina (16). Također, kod pušača je smanjena vaskularna opskrba tkiva (17).

Benzidamin hidroklorid (B-HCl) je nesteroidni protuupalni lijek koji inhibira proizvodnju i aktivnost posrednika upale. Smanjuje oslobađanje arahidonske kiseline iz fosfolipida te proizvodnju prostaglandina, stabilizira biološku membranu trombocita i drugih upalnih stanica (18-20). B-HCl ima i anestetičko djelovanje (20).

B-HCl koristi pacijenatima s oralnim mukozitisom koji je nastao kao posljedica zračenja glave i vrata (21), sindromom pekućih usta (22), rekurentnim aftoznim stomatitisom (23), grloboljom (24), pri liječenju sekundarne upale kod vađenja trećih molara (25).

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

## **2. CILJ RADA**

Cilj je ovog istraživanja bio dokazati da otopina Tantum Verde (benzidamin hidroklorid) ima povoljno protuupalno djelovanje na gingivu, kao i utjecaj na reducirano *de novo* formiranje plaka.

# ISPITANICI I METODE

## 3.1. Ispitanici

Kliničko istraživanje provedeno je na 50 ispitanica u dobi od 16 do 27 godina iz Ženske opće gimnazije iz Zagreba i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. U istraživanje su uključene osobe koje imaju minimalno 24 zdrava zuba i zdrav parodont (dubina sondiranja  $\leq 3$  mm). Od 335 učenica gimnazije, 40 je pristalo da sudjeluje u istraživanju te su sve zadovoljile navedene uvjete. Također, sudjelovanje u istraživanju je ponuđeno i studenticama 3. godine Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Od 65 studentica, 10 je pristalo na sudjelovanje u istraživanju te su zadovoljavale 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 podjeljene u dvije skupine – ispitivanu i kontrolnu. S obzirom na to da se provodilo dvostruko slijepo istraživanje, ni ispitivačice ni ispitanice nisu znale u kojoj se skupini nalaze.

Ispitivana skupina upotrebljavala je aktivnu supstanciju, otopinu 0.15% benzidamin hidroklorida (Tantum Verde, Sanochemia Pharmazeutika AG, Neufeld/L, Austrija), dok je kontrolna skupina koristila placebo otopinu. Placebo je supstancija koja 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 Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

U istraživanju su korištena dva indeksa. Plak indeks (*plaque index*, 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 mjerilo na četiri zubne površine, bilježilo je pojavljivanje krvarenja nakon sondiranja sulkusa (+/-). Indeksi su se očitavali vizualno, istraživačevom subjektivnom procjenom.

Od instrumenata, pri pregledu i mjerenju indeksa upotrebljavana su ogledala, pincete i parodontne sonde.

### **Prvi posjet** (prvi dan)

Svakoj ispitanici uzeta je anamneza, proveden pregled usne šupljine i uklonjene sve meke i tvrde naslage na zubnim površinama. Sve su ispitanice upućene u pravilno održavanje oralne higijene, tehniku četkanja zubi i korištenje zubnog konca.

### **Drugi posjet** (četvrti dan)

Ispitanicama su provedena dva gore navedena mjerenja – PI i BOP. Plak revelatorom obojene su sve plohe zuba te su očitane vrijednosti PI, a zatim i BOP. Randomizirano su im podijeljene otopine te su dobile jasne upute za sljedeća tri dana. Ispitanice nisu smjele četkati zube, koristiti zubni konac, žvakaće gume ili bilo koje drugo sredstvo za održavanje oralne higijene, osim dobivene otopine. Upotrebljavale su je ujutro i navečer po 15 ml kao otopinu za mućkanje, 30 do 60 sekundi.

### **Treći posjet** (sedmi dan)

Nakon posljednjeg mućkanja s otopinom, treće jutro ispitanice su došle na drugo mjerenje PI i BOP vrijednosti. Nakon toga, uklonjene su im sve naslage sa zuba i time je završen eksperimentalni dio.

### 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 su bile 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 nezavisnih 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 (26).

## 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 različitim 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 Tatum Verde nego uzorku Placebo (u prosjeku je 19,2% odnosno 14,3%). Nakon drugog mjerenja odnos plak indeksa tih dva uzoraka značajno se promjenio: plak indeks Tatum Verde uzorka u prosjeku je dostignuo 47,9%, a u Placebo skupini statistički značajno većih 73,8% ( $p < 0,001$ ).

U slučaju krvarenja nakon sondiranja, odnos ta dva uzoraka suprotan je onom u slučaju plak indeksa. Nakon 1. mjerenja razlika krvarenja nakon sondiranja bila je statistički značajna ( $p = 0,027$ ) i u Tatum 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 niti u uzorku Tatum Verde niti u uzorku Placebo. Rezultati tih testova zajedno s deskripcijom plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja, kao zavisne varijable, navedeni su u Tablici 2.

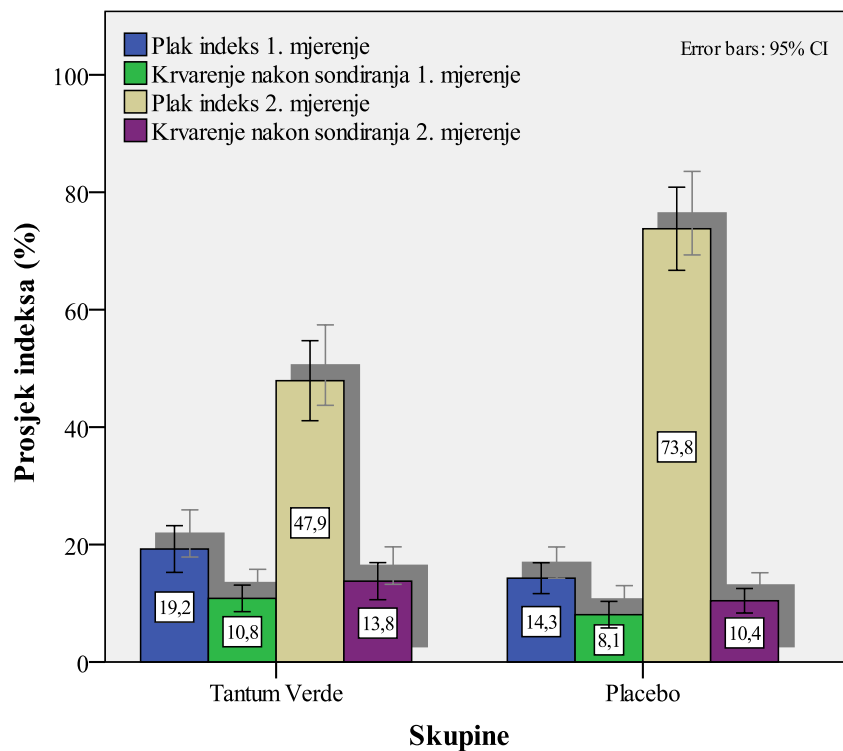
Kako je uočljivo u tablici, plak indeks u oba je uzorka statistički značajno porastao od 1. do 2. mjerenja. U uzorku Tatum Verde porast je bio gotovo 30% (sa 19,2% na 47,9%), a u uzorku Placebo još veći, oko 50% (sa 14,3% na 73,8%). Kada je riječ o krvarenju nakon sondiranja, porast od 1. do 2. mjerenja nije bio statistički značajan niti u uzorku Tatum Verde niti 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 se mogu 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-<br>renje | Uzorak  | n  | Arit.<br>sredina | Stand.<br>devijacija | Mann-Whitney U-test |       |                  |
|----------------------------------|---------------|---------|----|------------------|----------------------|---------------------|-------|------------------|
|                                  |               |         |    |                  |                      | Prosjek<br>rangova  | U     | P                |
| Plak<br>indeks                   | 1.            | Tatum   | 25 | 19,2             | 9,64                 | 29,3                | 218,5 | <i>0,068</i>     |
|                                  |               | Verde   | 25 | 14,3             | 6,37                 |                     |       |                  |
|                                  |               | Placebo | 25 | 14,3             | 6,37                 |                     |       |                  |
|                                  | 2.            | Tatum   | 25 | 47,9             | 16,51                | 16,3                | 82,5  | <i>&lt;0,001</i> |
|                                  |               | Verde   | 25 | 73,8             | 17,16                |                     |       |                  |
|                                  |               | Placebo | 25 | 73,8             | 17,16                |                     |       |                  |
| Krvarenje<br>nakon<br>sondiranja | 1.            | Tatum   | 25 | 10,8             | 5,48                 | 30,0                | 199,0 | <i>0,027</i>     |
|                                  |               | Verde   | 25 | 8,1              | 5,48                 |                     |       |                  |
|                                  |               | Placebo | 25 | 8,1              | 5,48                 |                     |       |                  |
|                                  | 2.            | Tatum   | 25 | 13,8             | 7,65                 | 28,3                | 243,5 | <i>0,180</i>     |
|                                  |               | Verde   | 25 | 10,4             | 5,05                 |                     |       |                  |
|                                  |               | Placebo | 25 | 10,4             | 5,05                 |                     |       |                  |

Prosjeci iz Tablice 1 prikazani su i na Slici 1 s pripadnim 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-<br>renje | n  | Arit.<br>sredina | Stand.<br>devijacija | Wilcoxonov test     |       |                  |
|----------------------------------|----------------|---------------|----|------------------|----------------------|---------------------|-------|------------------|
|                                  |                |               |    |                  |                      | Prosjeak<br>rangova | Z     | P                |
| Plak<br>indeks                   | Tatum<br>Verde | 1.            | 25 | 19,2             | 9,64                 | 4,0                 | -4,26 | <b>&lt;0,001</b> |
|                                  |                | 2.            | 25 | 47,9             | 16,51                | 13,4                |       |                  |
|                                  | Placebo        | 1.            | 25 | 14,3             | 6,37                 | 0,0                 | -4,37 | <b>&lt;0,001</b> |
|                                  |                | 2.            | 25 | 73,8             | 17,16                | 13,0                |       |                  |
| Krvarenje<br>nakon<br>sondiranja | Tatum<br>Verde | 1.            | 25 | 10,8             | 5,48                 | 10,9                | -1,48 | 0,141            |
|                                  |                | 2.            | 25 | 13,8             | 7,65                 | 13,4                |       |                  |
|                                  | Placebo        | 1.            | 25 | 8,1              | 5,48                 | 9,3                 | -1,87 | 0,061            |
|                                  |                | 2.            | 25 | 10,4             | 5,05                 | 15,5                |       |                  |

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.

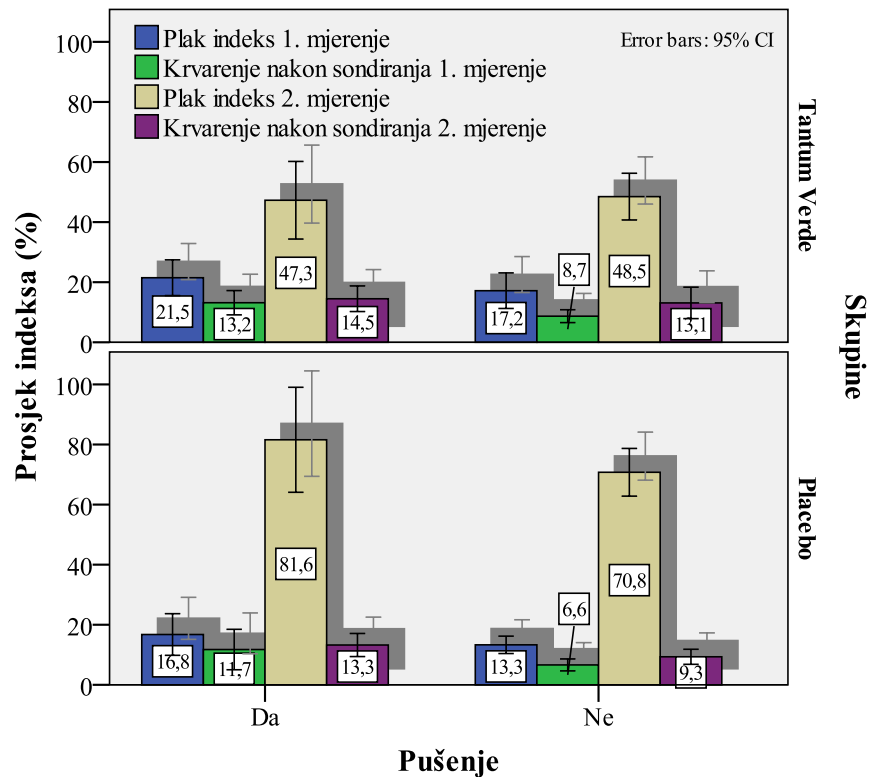
Tablica 3. Razlika plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja 1. i 2. mjerenja uzoraka prema navici pušenja – rezultati Mann-Whitney U-testa.

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

U većini slučajeva može se utvrditi da pušenje nije značajno utjecalo na formiranje prosječnih vrijednosti plak indeksa i krvarenja nakon sondiranja. U Tatum Verde uzorku 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 Placebo skupini 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.



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 Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova, pri čemu su polazne hipoteze bile da promjena nema ni za pušače odnosno 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 niti 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-<br>nje | Mje-<br>renje | n  | Arit.<br>sredina | Stand.<br>devija-<br>cija | Wilcoxonov test         |      |                  |
|----------------------------------|---------|--------------|---------------|----|------------------|---------------------------|-------------------------|------|------------------|
|                                  |         |              |               |    |                  |                           | Prosje-<br>k<br>rangova | Z    | p                |
| Plak<br>indeks                   | Tatum   | Da           | 1.            | 12 | 21,5             | 9,36                      | 2,0                     | -2,9 | <b>0,004</b>     |
|                                  |         |              | 2.            | 12 | 47,3             | 20,33                     | 6,9                     |      |                  |
|                                  | Verde   | Ne           | 1.            | 13 | 17,2             | 9,79                      | 0,0                     | -3,2 | <b>0,001</b>     |
|                                  |         |              | 2.            | 13 | 48,5             | 12,88                     | 7,0                     |      |                  |
|                                  | Placebo | Da           | 1.            | 7  | 16,8             | 7,49                      | 0,0                     | -2,4 | <b>0,018</b>     |
|                                  |         |              | 2.            | 7  | 81,6             | 18,90                     | 4,0                     |      |                  |
|                                  |         | Ne           | 1.            | 18 | 13,3             | 5,83                      | 0,0                     | -3,7 | <b>&lt;0,001</b> |
|                                  |         |              | 2.            | 18 | 70,8             | 15,96                     | 9,5                     |      |                  |
| Krvarenje<br>nakon<br>sondiranja | Tatum   | Da           | 1.            | 12 | 13,2             | 6,36                      | 5,4                     | -0,5 | 0,610            |
|                                  |         |              | 2.            | 12 | 14,5             | 6,71                      | 7,6                     |      |                  |
|                                  | Verde   | Ne           | 1.            | 13 | 8,7              | 3,54                      | 6,0                     | -1,7 | 0,099            |
|                                  |         |              | 2.            | 13 | 13,1             | 8,65                      | 6,7                     |      |                  |
|                                  | Placebo | Da           | 1.            | 7  | 11,7             | 7,28                      | 4,8                     | -0,8 | 0,446            |
|                                  |         |              | 2.            | 7  | 13,3             | 4,16                      | 3,7                     |      |                  |
|                                  |         | Ne           | 1.            | 18 | 6,6              | 4,00                      | 5,5                     | -1,8 | 0,070            |
|                                  |         |              | 2.            | 18 | 9,3              | 5,04                      | 12,7                    |      |                  |



## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju je pokazano da otopina benzidamin hidroklorida (B-HCl) ima povoljan učinak na reducirano *de novo* formiranje plaka za razliku od skupine koja je upotrebljavala otopinu placeba. Nadalje, otopina B-HCl-a nije pokazala statistički značajno povoljan protuupalni učinak. U skupini s Tantum Verdeom dobili smo manje vrijednosti PI-a te veće vrijednosti BOP-a, dok smo u skupini s placebom dobili veće vrijednosti PI-a te manje vrijednosti BOP-a.

Do sada je provedeno svega nekoliko sličnih istraživanja. Bozkurt i sur. 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 (27). Međutim, navedeno je istraživanje usporedivo s našim jer je i u jednom i u drugom istraživanju dokazano reducirano stvaranje plaka, upotrebom otopine benzidamin hidroklorida.

Klorheksidin (CHX) je jedan od antiseptika u dentalnoj medicini, koji se upotrebljava za smanjenje plaka, upalu gingive i krvarenja. Njegova je upotreba presudna u slučajevima kada nije moguće mehaničko održavanje oralne higijene. S obzirom na minimalne prolazne lokalne i sustavne nuspojave, jedan je od najčešće upotrebljivanih preparata u dentalnoj medicini (28).

I autori Herrera i sur. dokazali su da kombinacija CPC + B-HCl ima izraženiji utjecaj na redukciju plaka od samog CPC-a i placeba (29). Klinički značaj u smanjenju upale gingive u ovom istraživanju nije utvrđen. Ovi podaci usporedivi su s našim rezultatima jer smo dobili da je redukcija plaka veća kod skupine ispitanika koji su upotrebljavali otopinu B-HCl-a, nego kod skupine koja je upotrebljavala placebo. Također, naši rezultati pokazali su da kliničkog značaja kod smanjenja upale gingive nema, što se može tumačiti relativno kratkim razdobljem primjene aktivne otopine.

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 smanjena

opskrba tkiva krvlju, međutim, nije dokazano da pušenje izaziva veće nakupljenje plaka (22). BOP treba u skupini pušača interpretirati s oprezom, zbog smanjenja opskrbe tkiva krvlju. U skupini pušača kod mjerenja BOP-a nisu utvrđene značajne razlike, niti u skupini koja je upotrebljavala otopinu Tantum Verde niti 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 ovog istraživanja. S obzirom da je za stvaranje upale marginalne gingive, tj. pojavu gingivitisa potrebno minimalno 7 dana preporučuju se daljnja istraživanja protuupalnog djelovanja otopine B-HCl (13).

Nedostatci ovog istraživanja su mali broj ispitanica, pa će se u nastavku ovog istraživanja povećati uzorak do veličine koja omogućava pouzdanije utvrđivanje klinički relevantnih razlika kod primjene Tantum Verde otopine. U sljedećim istraživanjima potrebno je uključiti i osobe muškog spola kako bi se dodatno testirale hipoteze iznesene u ovom istraživanju.

## 6. ZAKLJUČCI

Rezultati ovog istraživanja pokazali su povoljan antiseptički učinak otopine Tantum Verde (benzidamin hidroklorid), u odnosu na placebo. Iako se klorheksidin smatra zlatnim standardom, svakako i benzidamin hidroklorid može poslužiti kao zadovoljavajuća nadopuna oralnoj higijeni. Protuupalno djelovanje otopine, mjereno kliničkim parametrima nakon tri dana, nije dokazano, pa se stoga preporučuju daljnja klinička istraživanja od minimalno sedam dana praćenja.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujemo se našem mentoru, prof. dr. sc. Dariju Plančaku koji nas je usmjeravao tijekom rada i pomagao brojnim savjetima i konzultacijama.

Također, zahvaljujemo se svim djelatnicima Zavoda za parodontologiju, Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a posebno dr. sc. Ivanu Puharu na pruženoj pomoći i strpljenju tijekom izvođenja kliničkog djela ovoga rada.

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

Hvala prof. dr.sc. Lajos Szivoczki na stručnim savjetima kod statističke obrade podataka.

Hvala Ženskoj općoj gimnaziji i Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na dobrovoljnoj suradnji ispitanica

Hvala Dijani Kučinić, prof. na lektoriranju.

Hvala prijateljima, kolegama, roditeljima, braći i sestrama što ste uvijek bili uz nas te nam pružali veliku podršku i vjeru u naš rad.

## 8. POPIS LITERATURE

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. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*. 1965;36:177-87.
4. 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.
5. Haffajee AD, Socransky SS, Goodson JM. Subgingival temperature (I). Relation to baseline clinical parameters. *J Clin Periodontol*. 1992;19(6):401-8.
6. 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.
7. 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.
8. Loe 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.
9. 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.
10. Frandsen A. Mechanical oral hygiene practices. In: Loe H, Kleinman DV, editors. *Dental Plaque Control Measures and Oral Hygiene Practices*. Oxford: IRL Press; 1986. p. 93-116.

11. 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.
12. Macgregor ID, Rugg-Gunn AJ. A survey of tooth brushing sequence in children and young adults. *J Periodontal Res.* 1979;14(3):225-30.
13. Addy M. Upotreba antiseptika u parodontnoj terapiji. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija.* Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004. p. 468-470.
14. Bergström J. Short-term investigation on the influence of cigarette smoking upon plaque accumulation. *Scand J Dent Res.* 1981;89(3):235-8.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Turnbull RS. Benzydamine Hydrochloride (Tantum) in the management of oral inflammatory conditions. *J Can Dent Assoc.* 1995;61(2):127-34.
20. Fanaki NH, el-Nakeeb MA. Antimicrobial activity of benzydamine, a non-steroid anti-inflammatory agent. *J Chemother.* 1992;4(6):347-52.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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 acute pharyngeal inflammation: a randomized, single-blind study. *Clin Ther.* 2001;23(9):1508-18.
25. Adame Sosa R, Gómez Pedroso A. Evaluation of benzydamine in treatment of secondary inflammation following extraction of third molars. *Pract Odontol.* 1990;11(7):29-31, 34.
26. Petz B, Kolesarić V, Ivanec D. *Petzova statistika.* 7th ed. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2012.
27. Bozkurt FY, Öztürk M, Yetkin Z. The effects of three oral sprays on plaque and gingival inflammation. *J Periodontol.* 2005;76(10):1654-60.
28. Varoni E, Tarce M, Lodi G, Carrassi A. Chlorhexidine (CHX) in dentistry: state of the art. *Minerva Stomatol.* 2012;61(9):399-419.
29. 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.

## 9. SAŽETAK

**Tina Paleško, Sabina Ulovec**

### **Učinak otopine Tantum Verde (benzidamin hidroklorid) na dentalni plak i upalu gingive**

Svrha ovog istraživanja bila je dokazati učinkovitost otopine benzidamin hidroklorida u sprječavanju *de novo* stvaranja plaka i gingivitisa koji je uzrokovan plakom.

Ispitivanje je provedeno na 50 parodontno zdravih dobrovoljaca, pušača i nepušača, koji su podjeljeni u dvije skupine, kontrolna- placebo skupina i ispitivana- Tantum Verde skupina. Ispitanici tri dana nisu smjeli četkati zube niti upotrebljavati pomoćna sredstva 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 značajno manje PI vrijednosti nakon tri dana u skupini koja je koristila Tantum Verde u odnosu na placebo (47,9% naspram 73,8%). Porast PI vrijednosti bio je značajan u svim poduzorcima pušača i nepušača ( $p < 0,05$ ). Mjerenjem konačnih BOP vrijednosti nije dokazana statistički značajna razlika između Tantum Verde i placebo skupina ( $p = 0,180$ ).

Ovim istraživanjem dokazano je antiseptičko djelovanje otopine Tantum Verde, dok njen antiupalni učinak nije dokazan.

**KLJUČNE RIJEČI:** benzidamin hidroklorid, indeks zubnog plaka, gingivitis, ženski spol, otopina za ispiranje usta.



## 10. SUMMARY

**Tina Paleško, Sabina Ulovec**

**The effect of Tantum Verde solution (benzydamine hydrochloride) on dental plaque and gingival inflammation**

The aim of this research was to prove the efficiency of benzydamine hydrochloride solution in preventing *de novo* development of dental plaque and plaque-induced gingivitis.

The study was carried out in 50 healthy volunteers, both smokers and non-smokers, with a normal periodontal status. Volunteers were divided into two groups – the placebo group (control group) and Tantum Verde (test group). The subjects were instructed not to brush their teeth for three days nor to resort to any kind of auxiliaries, but to confine their oral hygiene solely to one of the above solutions. Plaque index (PI) and Bleeding on Probing (BOP) were measured on study days 1 and 3.

The results of this research showed a significantly lower PI values after 3 days in the Tantum Verde group, as compared with the placebo (47,9% vs. 73,8%). Increase in PI values was established across all smoking and non-smoking subgroups ( $p < 0,05$ ). The difference in BOP values established across the Tantum Verde and placebo groups failed to reach statistical significance ( $p = 0,180$ ).

The research has managed to prove the antiseptic properties of Tantum Verde solution, but has failed to ascertain its anti-inflammatory effect.

**KEY WORDS:** benzydamine, dental plaque index, gingivitis, female, mouthwashes.