

A KANNABIDIOL ÉS AZ ORÁLIS ANTISZEPTIKUS OLDATOK HATÉKONYSÁGÁNAK VIZSGÁLATA A SZÁJÜREGI MIKROBIOMRA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A PARODONTOPATOGÉNEKRE

Dékáni pályamunka

Témavezető:

Dr. Bán Ágnes dr. habil. PhD

Egyetemi docens, tanszékvezető

Prof. Dr. Urbán Edit

Egyetemi tanár, MTA doktora

Készítette:

Nagy Antónia Gabriella

V. éves fogorvostan hallgató



Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Fogorvos szak

Pécs, 2024

TARTALOMJEGYZÉK

ÁBRAJEGYZÉK	2
TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE	3
RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK	4
1. BEVEZETÉS	1
1.1 Az orális mikrobiom	1
1.2 A parodontitis	4
1.3 A parodontitis kialakulásában és progressziójában szerepet játszó baktériumok	5
1.4 A parodontitis megelőzése és kezelése	9
1.5 Az orális antiszeptikus oldatok	10
1.6 A kannabinoidok	11
2. CÉLKITŰZÉS	14
3. ANYAG ÉS MÓDSZEREK	15
3.1 A vizsgálatban alkalmazott orális antiszeptikumok a kannabidiol és a kontrollok	15
3.2 A vizsgálatban felhasznált baktériumtörzsek	19
3.2.1. A parodontitisből származó minták mikrobiológiai feldolgozása	19
3.2.2. Antibakteriális hatás vizsgálata kicseppentéses módszerrel	20
4. EREDMÉNYEK	22
5. MEGBESZÉLÉS	29
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	32
IRODALOMJEGYZÉK	33

ÁBRAJEGYZÉK

1. Ábra: A dentális biofilm (Clemans DL. et al. 2010)	1
2. Ábra: A kora gyermekkori orális mikrobiom és befolyásoló tényezői (Fiscella KA. et al. 2020)	2
3. Ábra: A fogágybetegségek és peri-implant betegségek 2017-es klasszifikációja (Caton JG. et al. 2018 és Gera I. et al. 2018)	5
4. Ábra: A klinikailag egészséges parodontium meghatározó tényezői (Caton JG. et al. 2018 és Gera I. et al. 2018)	5
5. Ábra: A fajok mikrobiális komplexeken belüli és a mikrobiális komplexek közötti kapcsolatainak diagramszerű ábrázolása (Socransky SS. and Haffajee AD. et al. 2005)	6
6. Ábra: A Porphyromonas gingivalis telepek 48 óra, anaerob atmoszférában történő inkubálás után Fastidious Anaerobe Agaron (FAA-n, saját felvétel)	8
7. Ábra: Az Eikenella corrodens telepek 96 óra, anaerob atmoszférában történő inkubálás után FAA-n, 2,5-szeres nagyítással (saját felvétel)	9
8. Ábra: Összefoglaló a szájvizek „jó” és „rossz” hatásáról a szájüregi mikrobiomra és a szájüregi betegségek klinikai jeleire és tüneteire (Brookes Z. et al. 2023)	11
9. Ábra: A kannabinoidok lehetséges terápiás alkalmazása (Fraguas-Sánchez AI. et al. 2018)	12
10. Ábra: A kannabidiol terápiás lehetőségei a fogászatban (Mulla SA. et al. 2024)	13
11. Ábra: A klórhexidin-diglükonát szerkezete (fent) és a kétértékű fémion (pl. kétértékű kobaltion: Co^{2+} , kék gömb) és a diglükonát (alul) közötti komplexképződés sematikus ábrázolása (Fangaia SIC. et al. 2021)	17
12. Ábra: Aminofluorid (A) és önfluorid (B) szerkezeti képlete	17
13. Ábra: A kannabidiol kémiai szerkezete	18
14. Ábra: A különböző antiszeptikus oldatok (1-7), a CBD (8) és az antibiotikumok hatása a vizsgált Gram-pozitív aerob baktériumtörzsekre	22
15. Ábra: Az antibiotikumot (penicillin, erythromycin és clindamycin) tartalmazó korongok hatására kialakult gátlási zónák, véres agarra szélesztett S. oralis esetében (saját felvétel)	23
16. Ábra: A 4. oldat hatására kialakult gátlási zónák, FAA-ra szélesztett P. denticola esetében (saját felvétel)	24
17. Ábra: A különböző antiszeptikus oldatok (1-7), a CBD (8) és az antibiotikumok hatása a vizsgált Gram-negatív anaerob Prevotella és Porphyromonas baktériumtörzsekre	24
18. Ábra: A 2. oldat hatására kialakult gátlási zónák, FAA-ra szélesztett F. nucleatum esetében (saját felvétel)	25
19. Ábra: A különböző antiszeptikus oldatok (1-7), a CBD (8) és az antibiotikumok hatása a vizsgált Fusobacterium baktériumtörzsekre	25
20. Ábra: A 2. oldat hatására kialakult gátlási zónák, FAA-ra szélesztett A. oris esetében (saját felvétel)	26
21. Ábra: A különböző antiszeptikus oldatok (1-7) a CBD (8) és az antibiotikumok hatása a vizsgált egyéb orális patogén anaerob baktériumtörzsekre	26
22. Ábra: Az orális antiszeptikumok, a kannabidiol és az antibiotikum kontrollok hatékonyságának vizsgálata anaerob, patogén baktériumtörzseken (P. nigrescens, V. atypica, P. denticola, P. melaninogenica, P. micra, F. necrophorum)	27
23. Ábra: Az orális antiszeptikumok, a kannabidiol és az antibiotikum kontrollok hatékonyságának vizsgálata anaerob, patogén baktériumtörzseken (P. gingivalis, F. nucleatum (ATCC), E. lenta, E. corrodens, A. oris, F. nucleatum)	27
24. Ábra: A vizsgált oldatok gátlási zónaátmérőinek boxplot elemzése	28

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

- 1. Táblázat:** A vizsgálat során alkalmazott orális antiszeptikus oldatok és a kannabidiolt tartalmazó készítmény aktív hatóanyagai _____ 18
- 2. Táblázat:** A vizsgálat során alkalmazott ATCC, valamint apatogén, parodontitist nem okozó, illetve patogén, parodontális betegségekért felelős baktériumtörzsek és származási helyeik _____ 21

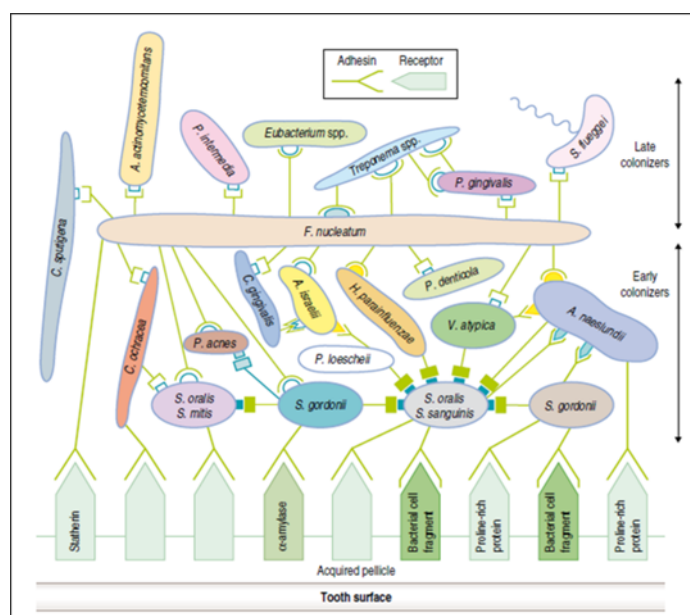
RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

1 IU:	1 International Unit (1 nemzetközi egység)
<i>A. a.:</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
AAP:	American Academy of Periodontology
ASD:	autizmus spektrumzavar
ATCC:	American Type Culture Collection
BHI:	Brain Heart Infusion
CBD:	kannabidiol
CHX:	klórhexidin-diglükonát
CO ₂ :	szén-dioxid
CPC:	cetilpiridinium-klorid
DM:	diabetes mellitus
DNS:	dezoxiribonukleinsav
FAA:	Fastidious Anaerobe Agar
FadA:	<i>Fusobacterium adhesin A</i>
H RNS/DNS:	hidrolizált ribonukleinsav/dezoxiribonukleinsav
IBS:	irritábilis bél szindróma
LPS:	lipopoliszacharid
MALDI-TOF:	Mátrix-asszisztált lézer deszorpció, ionizáció, repülési időmérésen alapuló tömegspektrometria
MRSA:	Meticillinrezisztens <i>Staphylococcus aureus</i>
Na-DNS:	nátrium-dezoxiribonukleinsav
PTE KK:	Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
PVP/VA:	kopolimer: polivinil-pirrolidon/vinil-acetát-kopolimer
RA:	rheumatoid arthritis
THC:	delta-9-tetrahidrokannabinol
TM7:	<i>Saccharibacteria</i>
TRC:	triklozán
EO:	egyes illóolaj
TRC:	Total Reaction Control
VSC:	Volatile Sulphur Compounds

1. BEVEZETÉS

1.1 Az orális mikrobiom

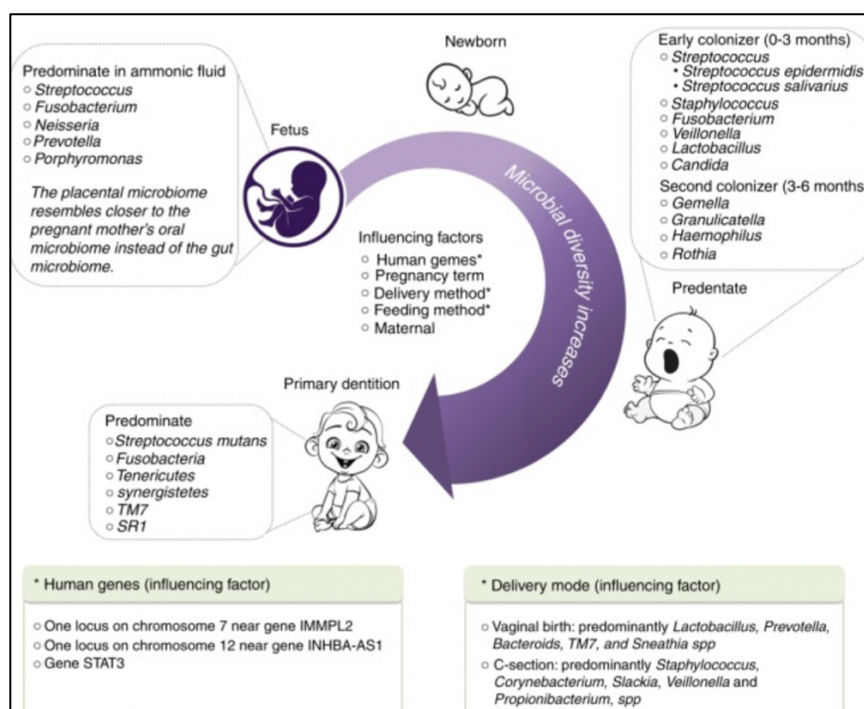
Az orális régió rendkívül dinamikus mikrobiális környezet, ahol mind mennyiségileg, mind minőségileg változatos mikrobiális közösségek élnek. A szájüregben jelen lévő különböző felszínek lehetőséget biztosítanak egy sajátos, rendkívül összetett és ellenálló orális biofilm képződésére, amely kialakulását és összetételét számos tényező befolyásolhatja, például a genetika, az anyai átörökítés, az étkezési szokások, a szájhigiénia, az alkalmazott gyógyszerek, a szisztémás hatások, alapbetegségek stb. Ennek a dinamikus ökoszisztémának a felbomlása diszbiózishoz vezet, amely fogászati és parodontális betegségek kialakulását okozhatja (Sedghi L. *et al.* 2021). A szájüregi mikrobiom jelenlegi ismereteink szerint több mint 700 különböző baktérium speciesből és subspeciesből áll, amelyek döntő százaléka hagyományos tenyésztési eljárásokkal nem tenyésztethető, ún. „unculturable” baktérium, emellett gombák, protozoonok és vírusok is megtalálhatóak benne (Fiscella KA. *et al.* 2020) (1. Ábra).



1. Ábra: A dentális biofilm (Clemans DL. *et al.* 2010)

A születést követően az újszülött szájürege steril, majd különféle mikroorganizmusokkal találkozik, amelyek a légzés, táplálkozás, valamint főképp az anya, illetve a gondozók révén kolonizálják a szájüreget (Fiscella KA. *et al.* 2020). Egy 2014-es kutatás szerint a méhen belül is sikerült molekuláris diagnosztikai módszerekkel kimutatni baktériumokat. A várandósok körülbelül 70%-ában izolálhatóak mikroorganizmusok dezoxiribonukleinsav (DNS) partikulái

a placentában és a magzatvízben, köztük olyan orális baktériumok is, mint a *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Neisseria*, *Prevotella* és *Porphyromonas* genusok egyes fajai (Aagaard K. *et al.* 2014). A születés módja szintén befolyásolja a csecsemő mikrobiomját. Hüvelyi szülés során a domináns baktériumok a *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Saccharibacteria* (TM7) és *Snaethia* fajok tagjai. Az anyai mikrobiom átvitele előnyt jelent, mert védelmet nyújt olyan súlyos légúti és gasztrointesztinális betegségekkel szemben, amelyek még ma is a csecsemőhalandóság vezető okai egyes fejlődő országokban. Császármetszés esetében diverzebb mikrobiális közösség figyelhető meg a születést követően a szájüregben, amelyek közé tartoznak a *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Slackia*, *Veillonella* és *Propionibacterium* fajok. A csecsemő életének első néhány hónapjában a tejfogak előtörése előtt, főként az *Escherichia coli*, a *Pseudomonas*, a *Staphylococcus* és a tejsavtermelő baktériumok, például a *Lactobacillus gasseri*, a *Lactobacillus crispatus* és a *Streptococcus* fajok dominálnak (Fiscella KA. *et al.* 2020). Az első életév végére a *Fusobacterium*, *Synergistetes*, *Tenericutes* fajok uralkodnak az orális mikrobiomban. A tejfogak előtörésével a streptococcusok, *S. mutans* (*S. mutans*) kolonizációja is felgyorsul, mivel számukra kedvezőbb tapadási felületet biztosítanak a fogfelszínnek (Crielaard W. *et al.* 2011). A fogak előtörését követően a legtöbb orális mikroorganizmus megtalálható a szájüregben, azonban arányuk az ún. predilekciós helyeken eltérhet (2. Ábra). A korai mikrobiális kolonizáció biztosítja a felnőttkorban jelen lévő stabilabb mikrobiom kialakulásának feltételeit (Fiscella KA. *et al.* 2020).



2. Ábra: A kora gyermekkori orális mikrobiom és befolyásoló tényezői (Fiscella KA. *et al.* 2020)

Felnőttkorban az egészséges szájüregben a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok is megtalálhatóak. Az orális mikrobiom bár életünk során (akár napszakonként is) változik, mégis az egyénre jellemzően viszonylag állandó összetételű. A Gram-pozitív coccusok közül jelentősek az *Abiotrophia*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* és *Stomatococcus* nemzetségek. Bizonyos baktériumok, mint *S. sanguinis* és *S. salivarius* antimikrobiális anyagokat termelhetnek, amelyek segítik megőrizni a szájüreg egészségét és védik a fogakat a zománceróziótól. (Huang R. *et al.* 2011) A szájüregben előforduló Gram-pozitív pálcák közé tartoznak az *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Pseudoramibacter* és *Rothia* fajok. Egyes kutatások szerint az *Actinomyces naeslundii* nitrogénforrásként hasznosítja a karbamidot, így növeli a szájüreg savakkal szembeni ellenálló képességét, befolyásolva a biofilmérésnek ökológiai folyamatait (Morou-Bermudez E. and Burne RA. *et al.* 1999). A *Lactobacillus*, a *Bifidobacterium*, a *Streptococcus* és a *Weissella* baktériumok probiotikum szerepet töltenek be a szájüregben, így hozzájárulnak a szájüreg egészségének, valamint a szájápolás minőségének a javításához és a parodontális betegségek megelőzéséhez. Az orális Gram-negatív coccusok közé tartoznak a *Moraxella*, *Neisseria* és *Veillonella* nemzetségek, míg a Gram-negatív pálcák közé többek között a *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Desulfobacter*, *Desulfovibrio*, *Eikenella*, *Fusobacterium*, *Hemophilus*, *Leptotrichia*, *Prevotella*, *Seimonas*, *Simonsiella*, *Treponema* és *Wolinella* (Marsch PD. *et al.* 2009).

A halitosis (szájszag) ami a felnőtt lakosság 15-60%-át érinti bizonyos mértékben összefüggésbe hozható a szájüregi mikrobiommal. A lehelet gyakran olyan kellemetlen szagú, hogy súlyos lelki és pszichés problémákat okoz a páciensnek. (Hampelska K. *et al.* 2020) A halitosis leggyakoribb okai a rossz szájhigiénia, a fogszuvasodás, a parodontális betegségek, a xerostomia (szájszárazság), valamint az emésztési rendellenességek, például a gyomorhurut és az irritábilis bél szindróma (IBS) (Li Z. *et al.* 2023). A megfelelő szájhigiénia hiánya diszbiózist okozhat a szájüregben, ami szájüregi gyulladásokhoz, gingivitishez és parodontitishez vezethet (Zini A. *et al.* 2021).

A parodontitis (fogágygyulladás) következménye lehet a különböző mértékű tapadásvesztés vagy kezeletlen esetben az elfogatlanodás (Dannewitz B. *et al.* 2021). A halitosisért felelős baktériumok *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Dialister*, *Eubacterium* fajok, a *Solobacterium moorei*, valamint a *Fusobacterium* fajok a parodontitisben is patogén szerepet játszanak (Hampelska K. *et al.* 2020). A felsorolt baktériumok az anyagcseréjük során fehérjéket hidrolizálnak és az általuk kibocsátott illékony kénvegyületek (Volatile Sulphur Compounds: VSC) felelősek a rossz lehelet keletkezésért (Velde SVd. *et al.* 2009).

1.2 A parodontitis

A parodontitis multifaktoriális, krónikus, gyulladásos betegség, amely kezelés nélkül a fogágy minden részét érintheti és visszafordíthatatlan károsodásokat okozhat. A parodontitis kialakulásának fő etiológiai tényezője a dentális biofilm (Kamath DG. and Nayak SU. *et al.* 2014). A betegség kialakulását, lefolyását és súlyosságát jelentősen befolyásolja a szervezet és a mikroorganizmusok közötti kölcsönhatás. Fontos befolyásoló tényező például a diabetes mellitus (DM) (Borgnakke WS. *et al.* 2013), a dohányzás (Leite FRM. *et al.* 2018), a stressz (Papathanasiou E. *et al.* 2013), valamint a lokális tényezők (Matthews DC. *et al.* 2004). Egyértelmű összefüggés állapítható meg az egyéni szájhigiénia fenntartása és a parodontitis között, és ugyancsak befolyásoló tényezőként szerepelhetnek a társadalmi-gazdasági tényezők (Dannewitz B. *et al.* 2021). Egy Magyarországon végzett kutatást összegző 2011-es szakirodalmi cikk adatai alapján, a vizsgált felnőttek (n=4153) 12%-a teljesen egészséges parodontiumot mutatott, 8%-nál ínyvérzést észleltek, 49%-nál az ínyvérzés mellett fogkő is észlelhető volt, míg súlyos parodontitis a vizsgált populáció 7%-ánál fordult elő (Borbély J. *et al.* 2011). Preshaw az angol populáció vizsgálata során ezzel szemben a lakosság 10-15%-ában talált súlyos parodontitist (Preshaw PM. *et al.* 2004), míg egy 2021-es cikk alapján a német populáció esetében a súlyos parodontitis 84 millió emberből 10 milliót érint, ami a lakosság 11-12%-ának felel meg (Dannewitz B. *et al.* 2021). A fogágygyulladás hosszú éveken át csupán enyhe tüneteket okoz, amelyeket a betegek gyakran nem észlelnek időben és ennek következtében a betegség előrehaladott stádiumában fordulnak fogorvoshoz, megnehezítve ezzel a fogmegtartás lehetőségeit (Dannewitz B. *et al.* 2021). Az 1999 óta érvényben lévő American Academy of Periodontology (AAP) fogágybetegségekre vonatkozó klasszifikációs rendszerét 2017-ben módosították és egy új, korszerűbb, modern rendszert vezettek be. Megtörtént az előző guideline kritikai áttekintése, a legújabb tudományos kutatási és klinikai vizsgálati eredmények alapján (**3. Ábra**). Ismertetik és egységesítik az ép parodontium definícióját (**4. Ábra**), nóvumként megfogalmazzák az implantátumok körül kialakuló betegségek klasszifikációját. Az új klasszifikáció bevezetésének a célja, hogy egy új, minden klinikus számára könnyen alkalmazható, nemzetközi standardok szerinti diagnosztikus rendszer kerüljön bevezetésre (Caton JG. *et al.* 2018 és Gera I. *et al.* 2018).

A fogágybetegségi és peri-implant-betegségek 2017-es klasszifikációja American Academy of Periodontology (AAP) és European Federation of Periodontology (EFP) World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions. Chicago 2017. november 9–11.										
Parodontális betegségek és állapotok										
Az egészséges parodontium, a gingiva betegségei és állapotai			Parodontitis			A parodontiumot érintő egyéb állapotok				
Egészséges íny, egészséges parodontium	Dentális biofilm okozta gingivitis	Nem dentális biofilm okozta ínybetegségek	Necrotizáló parodontális betegségek	Parodontitis	Parodontitis mint a szisztémás betegségek manifesztációja	A parodontális rögzítő apparátust érintő szisztémás betegségek és állapotok	Parodontális abszcessus és endo-parodontális állapotok	Mucogingivális állapotok és léziók	Traumatizáló occlusioerők	Fogakkal és restaurátumokkal összefüggő állapotok
Peri-implant állapotok és betegségek										
Egészséges peri-implantális szövetek			Peri-implant mucositis		Peri-implantitis			Peri-implantális lágy és keményszövet hiányok		

3. Ábra: A fogágybetegségek és peri-implant betegségek 2017-es klasszifikációja (Caton JG. *et al.* 2018 és Gera I. *et al.* 2018)

A klinikailag egészséges parodontium mikrobiológiája • 1. Supragingivális plakk összetétele • 2. Subgingivális biofilm összetétele
A klinikailag egészséges parodontium meghatározó szervezeti faktori • Lokális predispozíciós tényezők ◦ Periodontális tasak ◦ Dentális restaurátumok ◦ Gyökér-morfológia ◦ A fogak helyzete, torlódott fogak • Szisztémás módosító faktorok ◦ A szervezet immunstátusa ◦ Szisztémás egészségi állapot ◦ Genetika
A klinikailag egészséges parodontium meghatározó környezeti faktori • Dohányzás • Gyógyszerek • Stressz • Táplálkozás

4. Ábra: A klinikailag egészséges parodontium meghatározó tényezői (Caton JG. *et al.* 2018 és Gera I. *et al.* 2018)

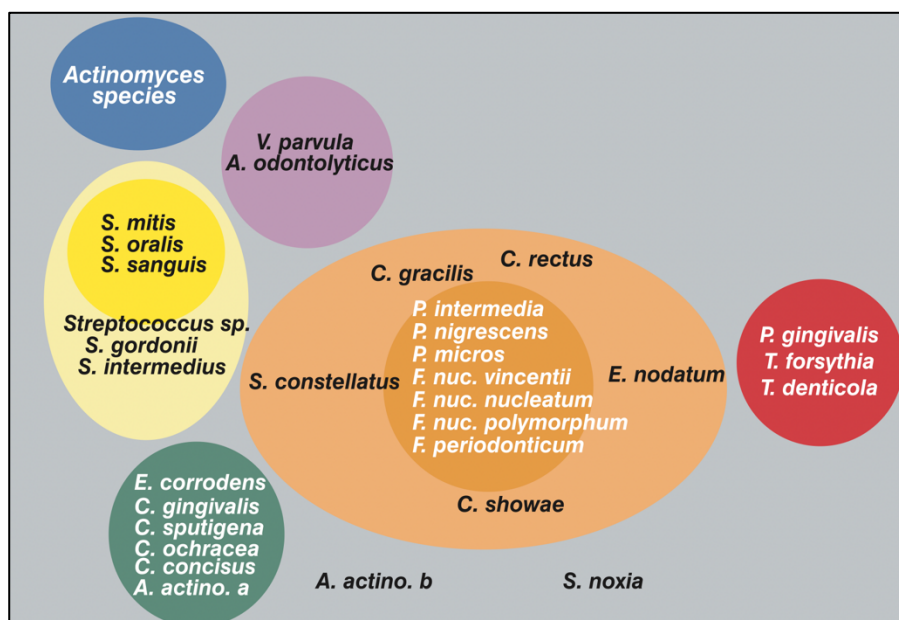
1.3 A parodontitis kialakulásában és progressziójában szerepet játszó baktériumok

A szájüregi szubgingivális biofilm rendkívül összetett mikrobiális társulás. A biofilm úgynevezett parodontopatogén baktériumai szerepet játszhatnak a fogágygyulladás kialakulásában (Socransky SS. and Haffajee AD. *et al.* 2002). A mikrobiológusok már több mint

100 éve tanulmányozzák a kórokozókat. Socransky és munkatársai módosították Koch posztulátumait és potenciális parodontitist okozó patogénként írták le azt az organizmust, amely megfelel az alábbi kritériumoknak:

- Az organizmus magasabb csíraszámban van jelen az infekció helyén, mint az inaktív helyen.
- Az organizmus eliminációja megállítja a betegség progresszióját.
- Az organizmus különböző virulencia faktorokat termel.
- Jelen van a specifikus celluláris és/vagy humorális immunválasz a mikroorganizmusokra.
- Állat kísérletekkel bizonyítani lehet a humán infekciókhoz hasonló patogén szerepet (Haffajee AD. and Socransky SS. *et al.* 1994).

A kutatás során részletesen foglalkoztak a szubgingivális biofilmet alkotó baktériumokkal, amelyeket hat komplexbe soroltak: a korai kolonizáló kék, sárga, bíbor és zöld komplexekbe, valamint a később kolonizáló narancs komplexbe és a legmélyebben elhelyezkedő, legagresszívabb parodontopatogén csoportot alkotó vörös komplexbe (Socransky SS. and Haffajee AD. *et al.* 2005) (5. Ábra).



5. Ábra: A fajok mikrobiális komplexeken belüli és a mikrobiális komplexek közötti kapcsolatainak diagramszerű ábrázolása (Socransky SS. and Haffajee AD. *et al.* 2005)

A korai életkorban kialakuló parodontális betegségek szempontjából jelentős faj a Gram-negatív, obligát anaerob, nem mozgó pálca az *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. a.*) (Haffajee AD. and Socransky SS. *et al.* 1994), amely számos, fontos virulenciafaktorral

rendelkezik (adhezinek, endotoxin, proteolitikus enzimek, toxikus metabolitok). Ezek közül az egyik legfontosabb a leukotoxin (pórusképző protein), a külső membránhoz kötött, vagy vezikulákba csomagolt protein, amely a makrofágok lízisét okozza és így hozzájárul a szöveti destrukcióhoz (Åberg CH. *et al.* 2015). A *Porphyromonas gingivalis*, egy Gram-negatív, obligát anaerob, aszacharolitikus pálca (**6. Ábra**), a parodontitis leggyakoribb kórokozója és a vörös komplex tagja (Haffajee AD. and Socransky SS. *et al.* 1994). Virulenciafaktorai közé tartoznak az adhezinek, amelyek elősegítik a baktériumok megtapadását a parodontális szövetekben és az endothel sejtekbe behatolva lokális bakteriális inváziót idéznek elő. Az egyéb virulenciáért felelős ágensek, mint a proteáz, endotoxin, kapszula (fagocitózis elleni védelem) és a kollagenáz (gazdaszervezet lízise) fokozzák a szöveti destrukciót és a gyulladásos reakciókat (Zhang Z. *et al.* 2021). A *Prevotella intermedia* a narancs komplex tagja szintén jelentős parodontopatogén, különösen akut nekrotizáló ulceratív gingivitis esetén, ahol virulenciafaktorai elősegítik a szöveti inváziót (Bascones-Martínez A. and Escribano-Bermejo M. *et al.* 2005) Az epiteliális invázió révén a *Prevotella intermedia* és a *Prevotella nigrescens* gyulladásos periodontális betegségekkel: terhességi ínygyulladással, akut necrotizáló fekélyes ínygyulladással és felnőttkori parodontitisszel társul (Gürsoy M. *et al.* 2009; Bascones-Martínez A. and Escribano-Bermejo M. *et al.* 2005). Szaporodásukhoz vasra van szükségük, ezért megkötik a laktoferrint, amely a neutrofil tartalommal együtt felszabadul a parodontitisben szenvedő betegek gyulladása során. A laktoferrin gátolja a *Porphyromonas gingivalis* szaporodását, de a *Prevotella* fajokra nincs gátló hatással (Soukka T. *et al.* 1993). A hemint és vasat tartalmazó vegyületek, például az emberi hemoglobin, serkentik a *Prevotella intermedia* szaporodását. Egy 2004-es kutatás hemoglobint kötő fehérjét írt le a *Prevotella intermedia* sejtfelszínén (Guan S. *et al.* 2004).

A *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) a narancs komplex tagja Gram-negatív, obligát anaerob, orsó alakú pálca, a leggyakrabban előforduló faj a szubgingivális biofilmből izolált mintákban. Jelenleg taxonomiai besorolása igen diverz, számos új speciést írtak le, vagy helyeztek át más taxonba. A *F. nucleatum* törzsei kulcsfontosságúak a patogén biofilmek érésében, a periodontális tasakokban. Jelentős kórokozóknak tekinthetők a peri-implantitis, a gyökércsatorna fertőzések, a dentoalveoláris tályogok és az odontogén fertőzések terjedése szempontjából (Haffajee AD. and Socransky SS. *et al.* 1994). Fontos etiológiai ágens egyéb fertőzések és tályogok esetén: vérből, agyból, mellkasi mintából, tüdőből, májból, izületből, hasi infekciókból, urogenitális traktusból, fertőzött emberi harapásokból is gyakran izolálják. Az agyi fertőzések 40%-ában, ahol az agyi tályogokban anaerobokat találtak; a *F. nucleatum* bizonyult a leggyakrabban izolált mikroorganizmusnak, ezen esetekben terjedése egyértelműen odontogén eredetű (Park K. *et al.* 2023). Egy új adhezin, a *Fusobacterium* adhesin A (FadA)

jelenléte lehetővé teszi az orális fusobacteriumok elkülönítését a nem-orális fusobacteriumoktól. A FadA kifejeződése összefüggésben van a colon karcinómával, mivel a FadA molekula azáltal gyorsítja fel a daganatkialakulás folyamatát, hogy meggátolja egy tumorkialakulást gátló gén kifejeződését. A vastagbél sejtjeiben ennek következtében egyre több gyulladásos folyamat indul be, ami végül daganatkialakuláshoz vezet (Han YW. *et al.* 2015). A fusobacteriumoknak számos jól ismert, a fogászati infekciókban szerepet játszó virulenciafaktorai vannak: leukotoxin (pusztítja a leukocytákat), specifikus adhezinek, hemolizin (lizálja az erythrocytákat), hemagglutin (agglutinálja az erythrocytákat és trombocyta aggregációt idéz elő), proteolitikus enzimek, kapszula és a lipopoliszacharid (LPS) (toxikus a humán sejtekre) (Tan ZL. *et al.* 1996).

A Gram-negatív baktériumok közé tartozik a *Tannerella forsythia* a vörös komplex tagja, amely obligát anaerob baktérium és igen gyakran fordul elő destruktív parodontális betegségekben. Az *Eikenella corrodens* Gram-negatív, kapnofil, aszacharolitikus korokozó, amely aktív parodontális léziókban és terápia-rezisztens betegeknél jelentős csíraszámokban fordul elő (7. Ábra). A *Parvimonas micra* a narancs komplex tagja, Gram-pozitív, obligát anaerob és aszacharolitikus coccus. Súlyos parodontitis esetén ellene emelkedett antitest válasz figyelhető meg. A *Selenomonas* fajok Gram-negatív, görbült pálca alakú baktériumok, amelyek leginkább parodontális biofilmből izolálhatóak. Az *Eubacterium* fajok Gram-pozitív, obligát anaerob pálcák, amelyek súlyos parodontitisben megnövekedett szintjük miatt szintén figyelemre méltóak. A *Spirocheta* fajok, különösen a *Treponema denticola*, amely a vörös komplex tagja, jelentősen felszaporodnak mély parodontális tasakokban, míg egészséges egyének esetében csak alacsony számban fordulnak elő (Haffajee AD. and Socransky SS. *et al.* 1994).



6. Ábra: A *Porphyromonas gingivalis* telepek 48 óra, anaerob atmoszférában történő inkubálás után Fastidious Anaerobe Agaron (FAA-n, saját felvétel)



7. Ábra: Az *Eikenella corrodens* telepek 96 óra, anaerob atmoszférában történő inkubálás után FAA-n, 2,5-szeres nagyítással (saját felvétel)

1.4 A parodontitis megelőzése és kezelése

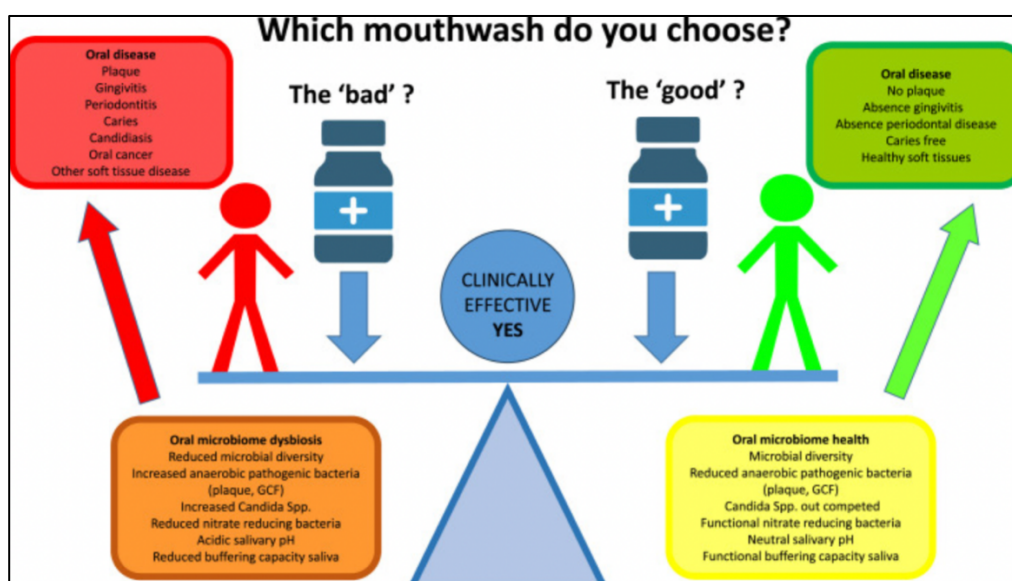
A parodontális betegségek világszerte egyre több embert érintenek, azonban a közegészségügyi megelőzésük továbbra sem kap elegendő figyelmet. Jelenleg a prevenció főként egyéni szinten valósul meg, két alapvető pillér mentén. Az első pillér a megfelelő szájhygiéniai szokások kialakítása és rendszeres gyakorlása, mint például a megfelelő technikával és kielégítő ideig végzett fogmosás, valamint fogköztisztítás. A második pillér a módosítható kockázati tényezők csökkentésére fókuszál, például a dohányzásról való leszoktatásra (Janakiram C. *et al.* 2020). A kevés számú prevenciós program közül kiemelkedik a Japánban bevezetett 8020 kampány, amely arra irányul, hogy csökkentve a parodontális betegség kialakulásának kockázatát, a felnőtt emberek 80 éves korukig legalább 20 fogukat őrizzék meg (Saito H. and Kawaguchi Y. *et al.* 2002). A parodontális betegségek megelőzése napjainkban különösen fontos, mert ma egyre több tudományos kutatás igazolja a parodontális gyulladás és számos szisztémás betegség szoros kapcsolatát (Gregg RH. *et al.* 2016). A gyulladás kezelése nem csak a parodontitis, hanem olyan szisztémás betegségek állapotát is javíthatja, mint a diabetes mellitus (DM) (Borgnakke WS. *et al.* 2013), szív és érrendszeri betegségek (Persson RG. *et al.* 2008), stroke (Straka M. *et al.* 2013), reumatoid arthritis (RA) (Ceccarelli F. *et al.* 2019) és vesebetegségek (Parsegian K. *et al.* 2022). A parodontitis kezelésének elsődleges célja a progresszió lassítása vagy megállítása, a tünetek enyhítése, a fogak prognózisának javítása, valamint a parodontális szövetek helyreállítása. A terápia részét képezi a betegség megelőzése, így az egyénre szabott szájhygiéniai instrukciók bővítése és

folyamatos ismételése, az edukáció, a mechanikai plakk-kontroll mellett szükség esetén kémiai plakk-kontroll alkalmazása, valamint a káros szokásokról, így a dohányzásról való leszoktatás (Graziani F. *et al.* 2017). A paradontológiai oki terápia alappillére a professzionális szupra- és szubgingivális biofilm, valamint fogkő eltávolítása, amely kiegészíthető lokális vagy egyes esetekben szisztémás antimikrobiális szerekkel (Kamath DG. and Nayak SU. *et al.* 2014). Fontos kiemelni, hogy az antibiotikumok alkalmazása csupán kiegészítő terápiaként javasolt a rapidan progrediáló esetekben, mechanikai tisztítással egy időben (Graziani F. *et al.* 2017).

1.5 Az orális antiszeptikus oldatok

A megfelelő egyéni mechanikai plakk kontrollal a pácienseknél megfelelő szájhigiénia érhető el, bizonyos esetekben azonban szükséges a kiegészítő orális antiszeptikumok használata. A kereskedelmi forgalomban kapható szájöblítők különböző mértékű antimikrobiális hatását bizonyították, azonban felmerül a kérdés, hogy okoznak-e orális diszbiózist, amely során bizonyos apatogén baktériumok elpusztulnak, míg más patogén fajok mennyisége megnövekszik. Fontos kiemelni, hogy az antibiotikumokhoz hasonlóan az antiszeptikumok esetében is kialakulhat antimikrobiális rezisztencia. Az ideális szájvíznek ezért meg kell kímélnie az orális egészség szempontjából hasznos baktériumokat, miközben hatékonyan kell lennie a betegség kezelésében (Brookes Z. *et al.* 2023) (8. Ábra). A forgalomban lévő orális antiszeptikus oldatok közül napjainkban a 0,01-0,20%-os klórhexidin-diglükonátot (CHX) tartalmazó szájöblítők a leghatékonyabbak. A CHX különösen *Streptococcus mitis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* és *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* esetében hatékony (Millhouse E. *et al.* 2014). James és munkatársainak a vizsgálata alapján hatékonyan alkalmazható ínygyulladás esetén, valamint a biofilm mennyiségének a csökkentésére is (James P. *et al.* 2017). A szájüreg egészségéhez kapcsolódó baktériumokat, mint a *Veillonella* és az *Actinomyces* fajok, szintén gátolja (Pignatelli P. *et al.* 2020). Fontos mellékhatásai közé tartozik a fogak és a nyálkahártya elszíneződése, a kialakuló ízérzékszavar, a bizsergető érzés, valamint a szájszárazság (Carter A. and S. Frothingham *et al.* 2023). A cetilpiridinium-klorid (CPC), egy kvaterner ammóniumvegyület, főként 0,05-0,07%-os koncentrációban érhető el. Csökkenti a biofilm mennyiségét és az összetett bakteriális társulásban előforduló anaerob baktériumok szintjét, mivel széles spektrumú baktériumölő hatással bír (Leeuwen MPCV. *et al.* 2014). A povidon-jód erős antimikrobiális hatását a sejtek oxidálásával fejti ki, de a mikrobiomra gyakorolt hatása még nem tisztázott (Brookes Z. *et al.* 2023). Az illóolajok, mint a timol és eugenol, baktericid hatással bírnak (Vlachojannis C. *et al.* 2015), és hatékonyan csökkentik a *Staphylococcus aureus* és a biofilmben található

Streptococcus fajok számát (Dudek-Wicher R. *et al.* 2022). A nátrium-fluorid és a különböző fluoridot tartalmazó hatóanyagok leginkább a caries kialakulásának megelőzésére használatosak, mivel gátolják a demineralizációt, és nem okoznak diszbiózist, így sem a biofilmre sem az ínygyulladásra nincsenek jelentős hatással (Thurnheer T. and Belibasakis GN. *et al.* 2018). A szájvizekben található probiotikumok, mint a *Lactobacillus* vagy a *Bifidobacterium*, segítik az orális mikrobiom egyensúlyának fenntartását (Sajedinejad N. *et al.* 2018). Az alkohol több orális antiszeptikumban is megtalálható. Sajnos az alkohol nemcsak a patogén, hanem a jótékony baktériumokat is elpusztítva csökkenti a szájüregi egészség fenntartását biztosító baktériumok számát, miközben növeli számos patogén faj, például az *Actinomyces*, *Leptotrichia* és *Neisseria* mennyiségét (Fan X. *et al.* 2018). Az utóbbi időben számos tanulmány foglalkozott az alkoholtartalmú orális szájöblítők hatásával, mivel a készítmények növelhetik az acetaldehid szintjét, és ezáltal hozzájárulhatnak a szájüregi rákok kialakulásának kockázatához (Lachenmeier DW. *et al.* 2009).

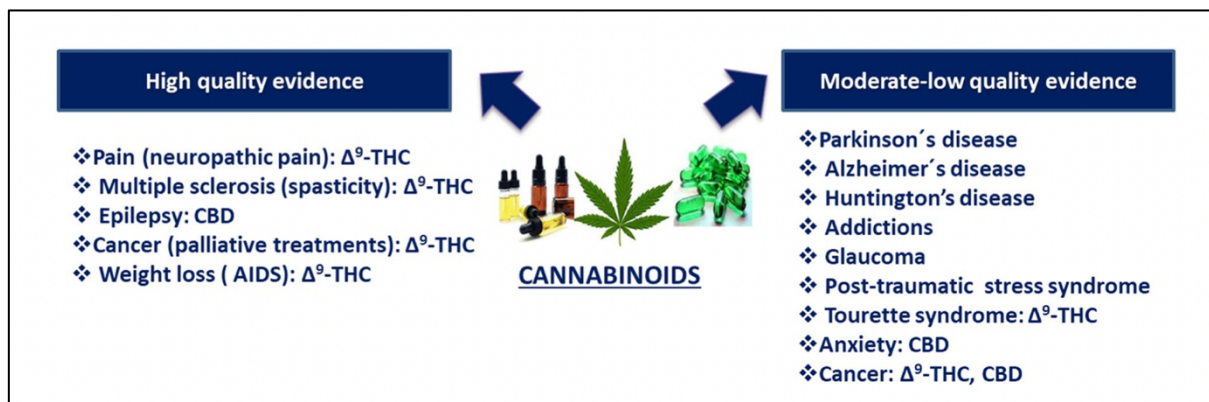


8. Ábra: Összefoglaló a szájvizek „jó” és „rossz” hatásáról a szájüregi mikrobiomra és a szájüregi betegségek klinikai jeleire és tüneteire (Brookes Z. *et al.* 2023)

1.6 A kannabinoidok

A *Cannabis sativa* növényt évezredek óta alkalmazzák gyógyászati célokra, de számos alkotóelemét csak az elmúlt évtizedekben sikerült azonosítani. Több mint 550 kémiai vegyületet tartalmaz, köztük több mint 100 fitokannabinoidot, amelyek közül a legjelentősebbek a delta-9-tetrahidrokannabinol (THC) és a kannabidiol (CBD). Ezen fitokannabinoidok különböző endogén receptorokhoz, így például a kannabinoid receptorokhoz

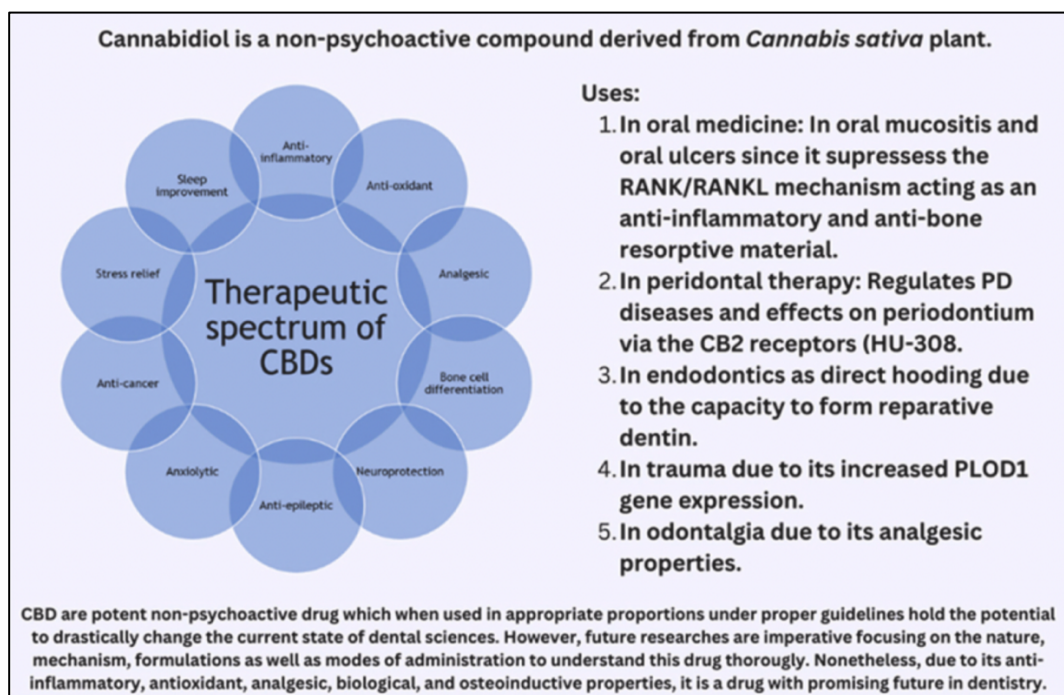
kapcsolódva fejtik ki hatásukat (Rock EM. and Parker LA. *et al.* 2021). Az utóbbi években az általános orvosi kutatási területeken jelentős fókuszot kapott a cannabis fő nem pszichoaktív összetevője, a kannabidiol. Számos vizsgálat igazolta terápiás potenciálját különböző betegségek kezelésében, mint például Alzheimer-kórban (Outen JD. *et al.* 2021), szorongásban (Andrea NJ. *et al.* 2022), súlyos, gyermekkori epilepsziában (Billakota S. *et al.* 2019), autizmus spektrumzavarban (ASD) (Junior EAdS. *et al.* 2022) és neuropátiás fájdalomban (Arthur P. *et al.* 2024) (9. Ábra).



9. Ábra: A kannabinoidok lehetséges terápiás alkalmazása (Fraguas-Sánchez AI. *et al.* 2018)

Napjainkban szinte minden baktérium családban elterjedtek a multirezisztens klónok. Sajnos kevés új terápiás lehetőség áll a klinikus rendelkezésére a baktériumok által okozott klinikai folyamatokban, különösen a Gram-negatív baktériumok esetében. Emiatt a kutatások egyre inkább a különböző természetes, növényi és állati eredetű hatóanyagok antibakteriális hatásának vizsgálata felé fordulnak. Továbbá a kutatások megerősítették a kannabidiol antimikrobiális hatását különböző Gram-pozitív baktériumok, valamint multirezisztens törzsek, például a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridioides difficile* ellen. A vizsgálatok eredményei alapján a kannabidiol hatékonyan gátolja a biofilm-képződést, ritkábban vált ki rezisztenciát és helyileg alkalmazva „*in vivo*” is hatásos (Blaskovich MAT. *et al.* 2021). A legújabb kannabidiolt vizsgáló kutatások nem csupán az általános orvosi, hanem a fogorvosi szakterületeken is egyre nagyobb figyelmet kapnak. A CBD terápiás hatásai, mint a gyulladáscsökkentés, fájdalomcsillapítás, antioxidáns hatás és oszteoinduktív tulajdonságok, jelentős szerepet játszanak a fogászatban, különösen a parodontológiában és az endodonciában, valamint a fog eredetű fájdalmak, traumák és sérülések kezelésében (10. Ábra). Összességében elmondható, hogy a CBD egy erőteljes, ugyanakkor nem pszichoaktív gyógyhatású készítmény, amely fontos szerepet játszhat a fogászatban, különösen az antimikrobiális rezisztenciával összefüggésben. A hatóanyag mechanizmusának, alkalmazásának, valamint gyulladáscsökkentő és antioxidáns hatásának

alaposabb megértéséhez további kutatások szükségesek, ennek ellenére a kannabidiol ígéretes jövő elé néz a fogorvosi területeken (Mulla SA. *et al.* 2024).



10. Ábra: A kannabidiol terápiás lehetőségei a fogászatban (Mulla SA. *et al.* 2024)

2. CÉLKITŰZÉS

Vizsgálataink célkitűzése:

1. különböző, a kereskedelmi forgalomban kapható, számos páciens által rendszeresen használt orális antiszeptikus oldat antibakteriális hatásának vizsgálata.
2. megállapítani, hogy hozzájárulnak-e ezen orális antiszeptikus oldatok a diszbiózis kialakulásához azáltal, hogy hatással vannak a normál humán orális mikrobiota törzsekre.
3. ezen orális antiszeptikumok hatásának vizsgálata a különböző komplexekbe (narancs, vörös stb.) tartozó patogén, parodontitist okozó baktériumtörzsekre.
4. hét, különböző orális antiszeptikus oldat hatásának összehasonlítása a jelenleg is több általános orvosi- és fogorvosi kutatás előterébe került kannabidiolt tartalmazó készítménnyel.
5. eredményeink összehasonlítása a nemzetközi szakirodalomban megjelent kutatási adatokkal.

3. ANYAG ÉS MÓDSZEREK

„*In vitro*” tanulmányunkban nyolc, különböző összetételű, kereskedelmi forgalomban lévő orális antiszeptikus oldat és egy 30%-os kannabidiol tartalmú készítmény antibakteriális hatását hasonlítottuk össze. A vizsgálatunkhoz kontrollként benzilpenicillin 1 nemzetközi egység (International Unit: IU), erythromycin 15 mikrogramm és clindamycin 2 mikrogramm tartalmú antibiotikum papírkorongokat alkalmaztunk.

Kutatásunkban „*in vitro*” vizsgálatokat végeztünk apatogén, parodontitist nem okozó, a normál mikrobiota tagjaként előforduló baktériumtörzseken és ATCC (American Type Culture Collection) típustörzseken is. Kísérletünk ezen lépése során vizsgáltuk, hogy az oldatok valóban képesek-e a természetes orális mikrobiom egyensúlyát megőrizni, illetve egyes esetekben helyreállítani. A vizsgálatainkat ezt követően kiterjesztettük parodontitises betegekből már izolált, ismert patogén törzsekre és vizsgáltuk, hogy a szerek jobban gátolják-e a patogén törzseket, mint a kommenzális fajokat.

3.1 A vizsgálatban alkalmazott orális antiszeptikumok a kannabidiol és a kontrollok

A dolgozatomban konzekvensen ugyanazt a számozást használom a különböző oldatok vizsgálata során (sötét színnel kiemelve a releváns hatóanyagot).

Az orális antiszeptikumok:

1. Orális antiszeptikus oldat:

Összetétele: **0,20% klórhexidin-diglükonát (CHX) (11. Ábra), nátrium-dezoxiribonukleinsav (nátrium-DNS), polivinil-pirrolidon/vinil-acetát-kopolimer (PVP/VA-kopolimer),** hilauronsav nélkül. Az antiszeptikumban található kopolimer védőréteget képez a fogakon és az ínyen, így megelőzve a mechanikai irritáció okozta sérüléseket. A 0,20% klórhexidin diglükonát felelős a készítmény antiszeptikus hatásáért, míg a DNS-frakciók elősegítik a nyálkahártyák hidratáltságát, javítva a trofizmust. Az oldat helyileg hat, előnyös érzékeny, vérző íny és különböző okokból bekövetkező irritációk esetén, például nyálkahártya-, nyelv- vagy íny irritációkor. Előnyösen alkalmazható parodontális műtétek és dentoalveoláris sebészeti beavatkozások után is.

2. Orális antiszeptikus oldat:

Összetétele: **0,20% klórhexidin-diglükonát (CHX), hialuronsav, hidrolizált ribonukleinsav/dezoxiribonukleinsav (H RNS/DNS) és N-acetil-cisztein.** A készítmény a szabadalmaztatott Anti Discoloration System (ADS) rendszer fokozására N-acetil-ciszteinnel van kiegészítve, amely minimalizálja az antiszeptikus hatóanyag okozta elszíneződést, ízérzékszavart és a szájszárazságot. A hialuronsav elősegíti a sebgyógyulást, különös tekintettel fogászati implantátumok beültetése, foghúzások, sérülések, parodontális ínypasztikai műtétek és csontregenerációs eljárások után. Az antiszeptikus hatásért a 0,20% klórhexidin-diglükonát felelős, míg a ribonukleinsav/dezoxiribonukleinsav-frakciók biztosítják a nyálkahártyák hidratáltságát.

3. Orális antiszeptikus oldat:

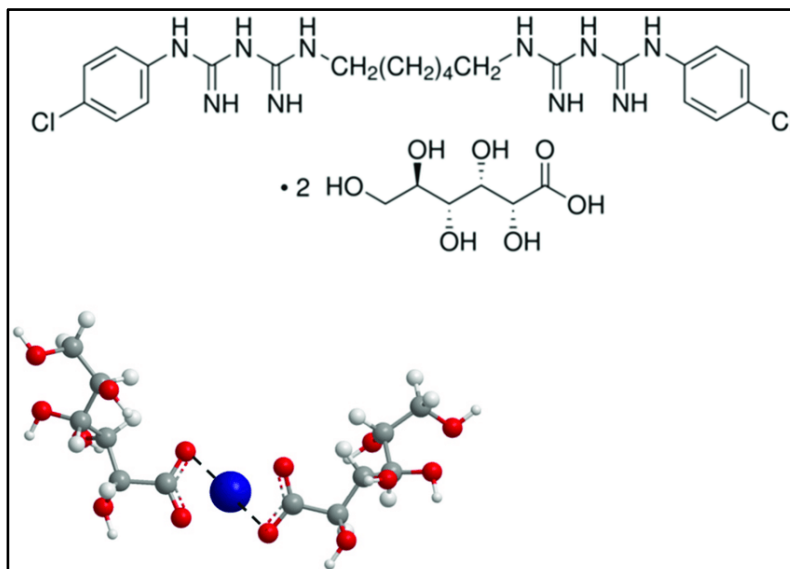
Összetétele: **0,12% klórhexidin-diglükonát (CHX), nátrium-DNS, PVP/VA-kopolimer,** hialuronsav nélkül. Az oldat összetétele és összetevőinek hatása megegyezik az „1” jelölésű oldattal, az egyedüli különbség az antiszeptikus hatóanyag koncentrációjában rejlik, amely ebben az esetben 0,12%. A készítmény alkalmazható a bakteriális biofilm kialakulásának megelőzésére a gyulladás kezelésére, irritációk esetén, valamint parodontális és dentoalveoláris sebészeti műtéteknél pre- és posztoperatívan.

4. Orális antiszeptikus oldat:

Összetétele: **0,12% klórhexidin-diglükonát (CHX), hialuronsav, H RNS/DNS és N-acetil-cisztein.** Az antiszeptikum összetétele megegyezik a „2” jelölésű oldat összetételével, a különbség, hogy az aktív hatóanyag koncentrációja 0,12%. Az oldat alkalmazható gyökérsimítás, súlyos ínnyulladás, ínypasztika, fogágygyulladás és lézeres műtétek után, elősegítve a megfelelő gyógyulást a parodontális és egyéb fogászati beavatkozások esetén.

5. Orális antiszeptikus oldat:

Összetétele: **0,20% klórhexidin-diglükonát (CHX).** A készítmény mérsékli a fogínyproblémákat és csökkenti a fogkőképződést. Az antiszeptikumban található aktív hatóanyag azonban több mellékhatást is okozhat, például égő érzést, szájszárazságot és lepedékes nyelvet. További mellékhatások közé tartozik a fogak és a száj nyálkahártyájának duzzanata, elszíneződése, hámlása, valamint a fej-nyak régió mirigyeinek duzzanata. Fontos megemlíteni, hogy súlyos allergiás reakciókat is kiválthat, amely a makrogolglycerin-hidroxisztearát hatóanyagának tulajdonítható. Az oldat alkoholmentes, így csökkenti a szájüregi neoplasztikus elváltozások kialakulásának a lehetőségét.

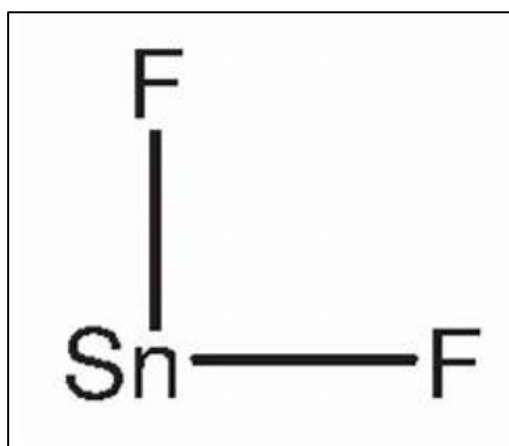


11. Ábra: A klórhexidin-diglükonát szerkezete (fent) és a kétértékű fémion (pl. kétértékű kobaltion: Co^{2+} , kék gömb) és a diglükonát (alul) közötti komplexképződés sematikus ábrázolása (Fangaia SIC. *et al.* 2021)

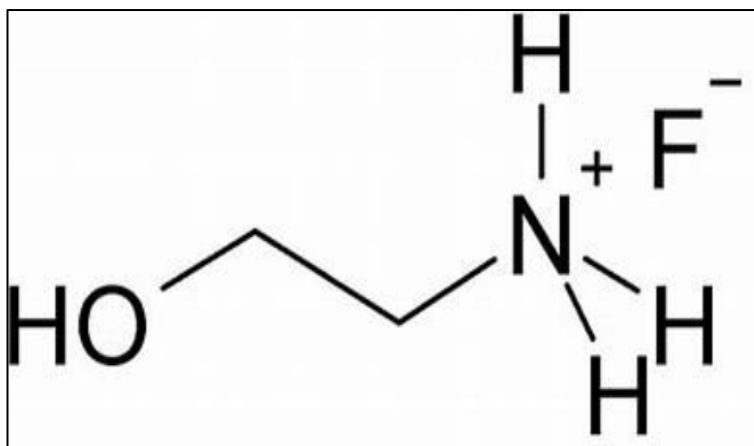
6. Orális antiszeptikus oldat:

Összetétele: **0,025% aminfluorid és ónfluorid (250 parts per million F-)** (12. Ábra).

Az antiszeptikum fontos szerepet játszik a baktériumok számának csökkentésében, emellett hatékonyan alkalmazható fogínyvérzés és gyulladás esetén is.



A



B

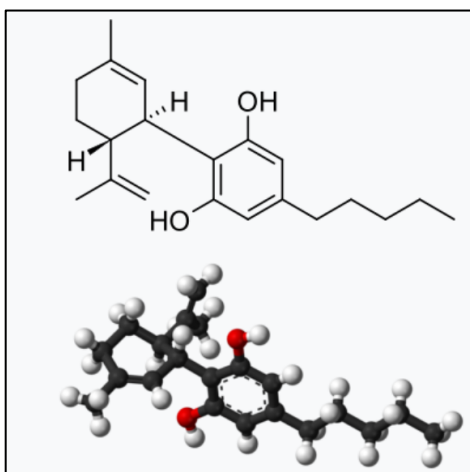
12. Ábra: Aminofluorid (**A**) és ónfluorid (**B**) szerkezeti képlete

7. Orális antiszeptikus oldat:

Összetétele: **21% alkohol, 0,063% timol, 0,091% eukaliptol és 0,042% mentol.** Az orális antiszeptikus oldat csökkenti a bakteriális biofilm mennyiségét, így a fogínygyulladás kialakulásának esélyét. Az alkoholtartalma mindennapi használata mellett azonban hozzájárulhat a szájüregi precancerosus elváltozások kialakulásához.

8. Készítmény:

Összetétele: **30% kannabidiol (kendermagolaj) (13. Ábra),** kókuszolaj. A készítmény teljes spektrumú kenderkivonat, amely alkoholos desztilláció után is megtartja aktív komponenseit, mint a fitokannabinoidokat, terpéneket, aminosavakat és flavonoidokat. A kannabidiol nem pszichoaktív, és számos kutatás beszámolt már pozitív hatásairól különböző kórképek esetén.



13. Ábra: A kannabidiol kémiai szerkezete

Jelölés	Aktív hatóanyag
1.	0,20% klórhexidin-diglükonát, nátrium DNS, PVP/VA-kopolimer
2.	0,20% klórhexidin-diglükonát, hialuronsav, hidrolizált RNS/DNS és N-acetil-cisztein
3.	0,12% klórhexidin-diglükonát, nátrium DNS, PVP/VA-kopolimer
4.	0,12% klórhexidin-diglükonát, hialuronsav, hidrolizált RNS/DNS és N-acetil-cisztein
5.	0,20% klórhexidin-diglükonát
6.	0,025% aminfluorid és ónfluorid
7.	21% alkohol, 0,063% timol, 0,091% eukaliptol és 0,042% mentol
8.	30% kannabidiol

1. Táblázat: A vizsgálat során alkalmazott orális antiszeptikus oldatok és a kannabidiolt tartalmazó készítmény aktív hatóanyagai

A pozitív kontrollok:

9. kontroll: Benzilpenicillin, 1 IU (1 International Unit: 1 nemzetközi egység) tartalmú papírkorong,

10. kontroll: Clindamycin, 2 mikrogramm tartalmú papírkorong,

11. kontroll: Erythromycin 15 mikrogramm tartalmú papírkorong,

Az antibiotikum korongok gyártója: Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, Fr.

A negatív kontroll:

12. oldat: 0,9 %-os fiziológias sóoldat.

3.2 A vizsgálatban felhasznált baktériumtörzsek

Vizsgálataink során egyrészt ATCC (American Type Culture Collection) kontroll törzseket használtunk fel, valamint apatogén, a normál orális microbiótába tartozó parodontitist nem okozó baktériumokat és parodontopatogén fajokat (**2. Táblázat**).

- ATCC kontroll törzsek: *Streptococcus oralis*, *Fusobacterium nucleatum*.
- Parodontitist nem okozó, apatogén baktériumok: *Streptococcus parasanguinis*, *Lactobacillus gasseri*.
- Parodontális betegségeket okozó, patogén baktériumok: *Prevotella nigrescens*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella denticola*, *Veillonella atypica*, *Parvimonas micra*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Eggerthella lenta*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinomyces oris*.

3.2.1. A parodontitisből származó minták mikrobiológiai feldolgozása

Hagyományos tenyésztési módszer

Munkánk során a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ (PTE KK) Fogászati és Szájsebészeti Klinikáján parodontitis diagnózissal kezelt páciensek mintáiból előzetesen kitenyészett parodontopatogén baktériumtörzseket használtuk fel. A szupragingivális biofilm steril Gracey kürettel történő eltávolítása után betegenként a legmélyebb tasakból szubgingivális biofilm mintákat vettünk három steril papír poénna, amelyeket 15 másodpercig a sulcusban hagytunk. Ezeket a PTE KK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet

bakteriológiai laboratóriumába küldtük Portagerm multitranszport közegben (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, Franciaország).

Mintatenyésztés

A mintákat (három papír poén/beteg) azonnal elküldtük a mikrobiológiai laboratóriumba, ahol mindhárom papír poént együtt 1,0 ml steril folyékony táptalajba (Brain Heart Infusion: BHI pH 7,2) helyezték, majd Vortex rázógépen 30 másodpercig szuszpendálták, minden mintából 100 µl-t azonnal szelektív és nem szelektív táptalajra szélesztettünk. Fastidious Anaerobe Agar táptalajt (FAA), melyet kiegészítettek 5% (v/v) marhavérrel, haeminnel és K₁ vitaminnal, használtak az összes tenyésztendő anaerob baktérium izolálására és csíraszámolására. Columbia véres és főtt véres (csokoládé) táptalajt használtak az aerob/mikroaerofil baktériumflóra izolálására és csíraszámolásra. Az esetlegesen előforduló aerob Gram-negatív *Enterobacterales* speciesek szelektív tenyésztésére Endo táptalajt, (bioMérieux, S.A., Marcy l'Etoile, France) a gombák tenyésztésére Sabouroud Dextrose táptalajt használtak. A szilárd lemezen a tenyészeteket 5 napig anaerob kamrában (Bactron Sheldon Man, Oregon, USA), anaerob atmoszférában (90% N₂, 5% H₂, és 5% CO₂), illetve 5% CO₂ atmoszférában 24 órán keresztül 37°C-on inkubálták. A különböző telepmorfológiájú kitenyésztett baktérium- és gombatörzseket species szinten identifikálták Mátrix-asszisztált lézer deszorpciós, ionizációs, repülési idő mérésén alapuló tömegspektrometriás (MALDI-TOF MS; (Bruker Daltonik, Bréma, Gr) identifikációs módszerrel.

3.2.2. Antibakteriális hatás vizsgálata kicseppentéses módszerrel

A kutatásunk során alkalmazott orális antiszeptikus oldatok és a kannabidiol antimikrobiális hatékonyságának vizsgálatát agar lemezeken végeztük kicseppentéses (drop plate) módszert alkalmazva. A vizsgálat kivitelezése előtt a -80°C-on tárolt baktérium törzseket aerob baktériumok esetében véres agarra oltottuk ki és 20-24 óra 37°C-on, 5%-os széndioxidban (CO₂) történő inkubálás után használtuk fel a telepeket, míg az anaerob baktériumok esetében FAA-n tenyésztettük 48-72 órán át 37°C-on, anaerob atmoszférán történő inkubálással. A megfelelő inkubációs idő eltelté után ellenőriztük a baktériumok identifikálását MALDI-TOF módszerrel. Az így kitenyésztett, identifikált aerob baktériumtörzsekből 0,5 McFarland, míg anaerobok esetében 1,0 McFarland denzitású szuszpenziót készítettünk denzitométer segítségével. Az aerob baktériumtörzseket tartalmazó baktérium-szuszpenziókból 100 µl-t 5% defibrinált lóvért tartalmazó véres agarra, míg az anaerob baktériumtörzsek esetében 100 µl-t FAA-ra szélesztettünk. Száradás után, mindegyik orális antiszeptikus oldatból és a kannabidiol oldatból 3x10 µl-t cseppentettünk a táptalajok felszínén lévő baktérium

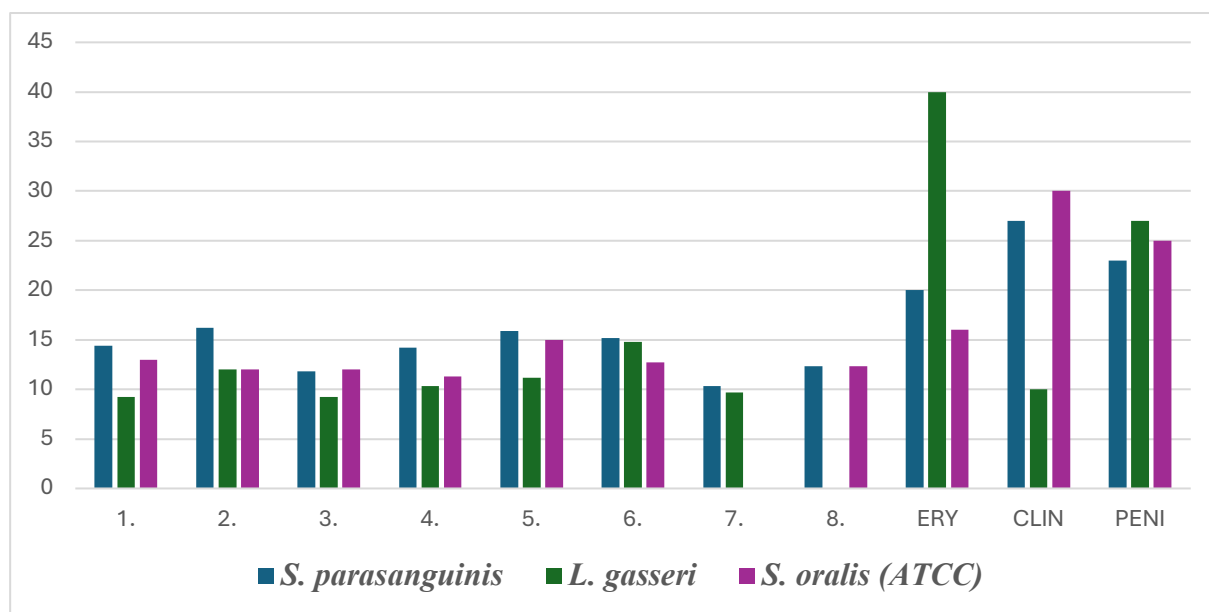
gyepekre, minden törzs esetében 3-3 táptalajt felhasználva (9 párhuzamos mérés). Előzetesen egy 6 mm átmérőjű steril papírkorongot helyeztünk a már inkubált táptalajok felszínére, így óvatosan azokra cseppentettük az antiszeptikus oldatokat. Az aerob baktériumtörzseket tartalmazó véres agaron 37°C-on, 5% CO₂ atmoszférában 20-24 órán keresztül történő inkubálás után mértük le a gátlási zónák átmérőit milliméterben (mm-ben). Az anaerob baktériumtörzsek esetében ugyanígy jártunk el, 44-48 óra, 37°C-on, anaerob körülmények között történő inkubálás után. Kontrollként minden esetben benzilpenicillin, erythromycin és clindamycin antibiotikum korongokat használtunk.

Sorszám	Baktérium neve	Származási hely	n=törzsek száma
1.	<i>Streptococcus oralis</i> (ATCC)	ATCC kontroll: 35037	1
2.	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (ATCC)	ATCC kontroll: 25586	1
3.	<i>Streptococcus parasanguinis</i>	nyál, nyelvkaparék	5
4.	<i>Lactobacillus gasseri</i>	nyál, nyelvkaparék	5
5.	<i>Prevotella nigrescens</i>	szubgingivális sulcus váladék	5
6.	<i>Prevotella melaninogenica</i>	szubgingivális sulcus váladék	5
7.	<i>Prevotella denticola</i>	szubgingivális sulcus váladék	5
8.	<i>Veillonella atypica</i>	szubgingivális sulcus váladék	5
9.	<i>Parvimonas micra</i>	szubgingivális sulcus váladék	5
10.	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	szubgingivális sulcus váladék	5
11.	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	szubgingivális sulcus váladék	5
12.	<i>Eikenella corrodens</i>	szubgingivális sulcus váladék	1
13.	<i>Eggerthella lenta</i>	szubgingivális sulcus váladék	1
14.	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	szubgingivális sulcus váladék	3
15.	<i>Actinomyces oris</i>	szubgingivális sulcus váladék	3

2. Táblázat: A vizsgálat során alkalmazott ATCC, valamint apatogén, parodontitist nem okozó, illetve patogén, parodontális betegségekért felelős baktériumtörzsek és származási helyeik

4. EREDMÉNYEK

A vizsgálat első részében az orális **aerob** baktériumokra kifejtett antibakteriális hatását vizsgáltuk meg a különböző szájöblítő termékeknek és a CBD-nek, összehasonlítva a pozitív kontrollként alkalmazott három antibiotikummal. A vizsgált baktériumok: *Streptococcus oralis* ATCC 35037 kontrolltörzs, *Lactobacillus gasseri* humán törzs és *Streptococcus parasanguinis* humán törzs volt.



14. Ábra: A különböző antiszeptikus oldatok (1-7), a CBD (8) és az antibiotikumok hatása a vizsgált **Gram-pozitív aerob** baktériumtörzsekre

Méréseink alapján gyakorlatilag nem volt különbség a különböző százalékban klórhexidindiglükonátot és más adalékanyagokat tartalmazó (1.-5. oldat) és a 0,025% aminfluorid és ónfluoridot tartalmazó (6. oldat) oldatok antibakteriális hatása között a Gram-pozitív, normál humán mikrobiotát alkotó baktériumok ellen. A hatásuk az antibiotikumokéhoz képest minimális volt. A 7. oldat, amely 21% alkoholt és növényi illóolajokat (0,063% timol, 0,091% eukaliptol és 0,042% mentol) tartalmazott, hatástalan volt a *Streptococcus oralis* (*S. oralis*) ellen, míg a CBD hatástalan volt a *Lactobacillus gasseri* (*L. gasseri*) ellen (**14. Ábra**).

A *Streptococcus parasanguinis* (*S. parasanguinis*) törzsek ellen minden oldat egyformán hatékonynak bizonyult, míg a *L. gasseri* törzsek ellen a 6. számú, 0,025% aminfluoridot és ónfluoridot tartalmazó oldat volt a mérések alapján a leghatásosabb. A CBD a *S. oralis*-al és a *S. parasanguinis*-al szemben is azonos hatékonyságot mutatott.

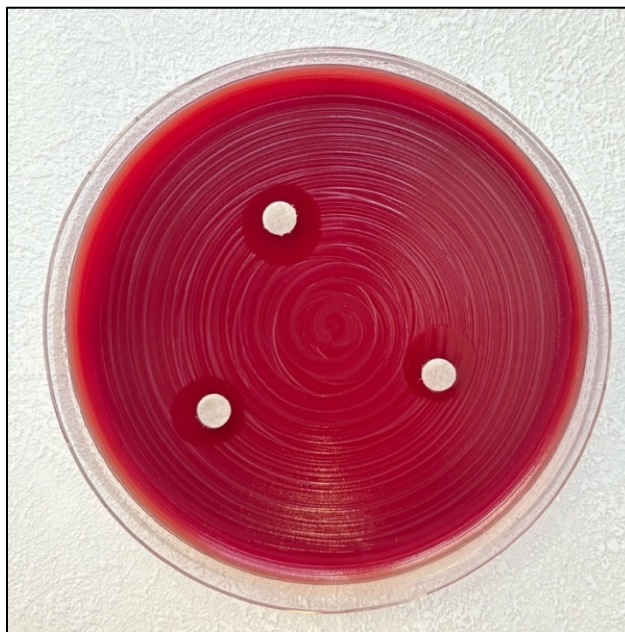
Érdekes, hogy bár általában nem volt jelentős különbség a vizsgált orális antiszeptikus oldatok és a CBD antibakteriális hatásában (a két fent említett törzs kivételével), mindegyik antiszeptikus oldat és a CBD esetében is viszonylag kis zóna átmérőket (10-16 mm) mértünk, szemben a kontrollként alkalmazott antibiotikumokkal, ahol a zóna átmérők jóval nagyobbak 20-40 mm voltak (**15. Ábra**), tehát megállapítható, hogy ezen szerek antibakteriális hatása az egészséges orális mikrobiota tagjaira jóval gyengébb, mint az antibiotikumoké.



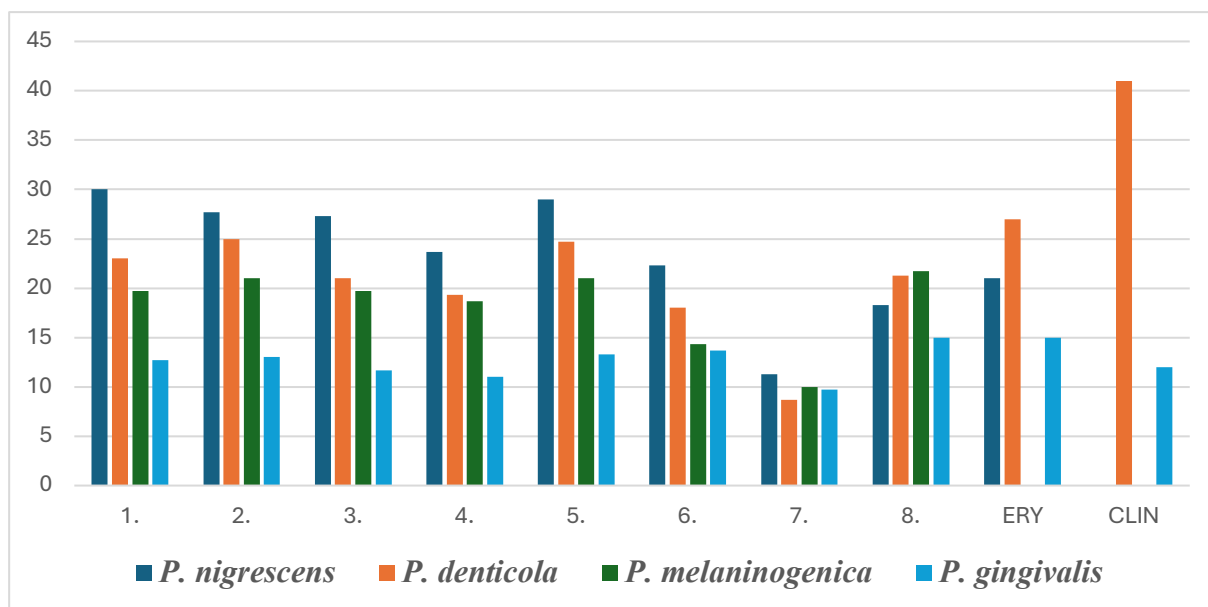
15. Ábra: Az antibiotikumot (penicillin, erythromycin és clindamycin) tartalmazó korongok hatására kialakult gátlási zónák, véres agarra szélesztett *S. oralis* esetében (saját felvétel)

A vizsgált **anaerob** törzsek közül a *Prevotella nigrescens* (*P. nigrescens*) esetében igen kiváló antibakteriális hatást figyeltünk meg a különböző százalékból klórhexidin-diglükonátot és más adalékanyagokat tartalmazó (1.-5. oldat), valamint 0,025% aminfluorid és ónfluoridot tartalmazó (6. oldat) oldatok esetében (27-32 mm gátlási zónák). Kis mértékű (11 mm) antibakteriális hatása volt a 7.-es oldatnak (21% alkohol, 0,063% timol, 0,091% eukaliptol és 0,042% mentol). A CBD kivételével az összes orális antiszeptikus oldat antibakteriális hatása ezekre a törzsekre volt a legkifejezettebb. A *Prevotella melaninogenica* (*P. melaninogenica*), a *Prevotella denticola* (*P. denticola*) (**16. Ábra**) és *P. nigrescens* esetében nem volt jelentős különbség a vizsgált orális antiszeptikus oldatok hatása között, azonban a 7.-es oldat hatása ezeknél a törzseknél is minimális volt. A vizsgált szerek a legkevésbé mutattak hatékonyságot a *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*-al) szemben, a gátlási zóna átmérők csak 9-11 mm között voltak. Összességében a 7.-es oldatnak (21% alkohol, 0,063% timol, 0,091% eukaliptol és 0,042% mentol) volt a leggyengébb antibakteriális hatása, míg a CBD (8. oldat) hasonló

hatást mutatott, mint a szájüregi infekciók esetén gyakran használt „alap” makrolid, az erythromycin (17. Ábra).



16. Ábra: A 4. oldat hatására kialakult gátlási zónák, FAA-ra szélesztett *P. denticola* esetében (saját felvétel)

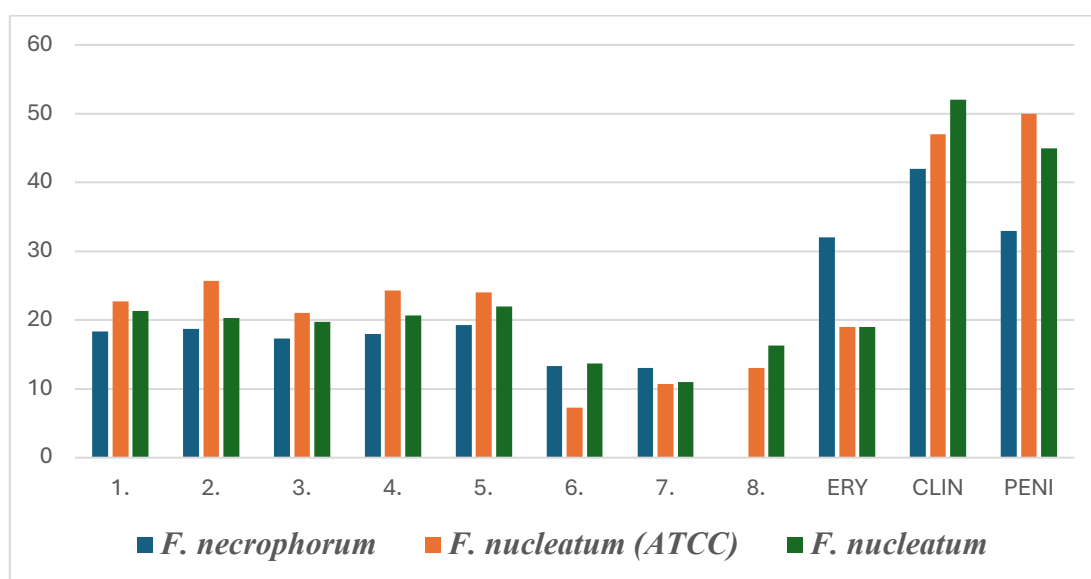


17. Ábra: A különböző antiszeptikus oldatok (1-7), a CBD (8) és az antibiotikumok hatása a vizsgált Gram-negatív anaerob *Prevotella* és *Porphyromonas* baktériumtörzsekre

A vizsgált *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) ATCC kontroll törzs és a humán eredetű *F. nucleatum* izolátumok közül az 1-5. oldatnak lényegében hasonló 18-22 mm-es gátlási zónái voltak (**18. Ábra**), mindegyik a *F. nucleatum* ATCC törzs iránt mutatott kicsivel jobb hatékonyságot. A 0,025% aminfluorid és ónfluoridot tartalmazó (6. oldat) oldat esetében a gátlási zóna jóval kisebb volt, 8-12 mm, hasonló mértékű antibakteriális hatása volt a 7.-es oldatnak (21% alkohol, 0,063% timol, 0,091% eukaliptol és 0,042% mentol) is és a *F. nucleatum* ATCC törzs iránt egy kissé alacsonyabb volt az antibakteriális hatás. A CBD nem mutatott antibakteriális hatást a *Fusobacterium necrophorum* (*F. necrophorum*) törzsek ellen (**19. Ábra**).



18. Ábra: A 2. oldat hatására kialakult gátlási zónák, FAA-ra szélesztett *F. nucleatum* esetében (saját felvétel)

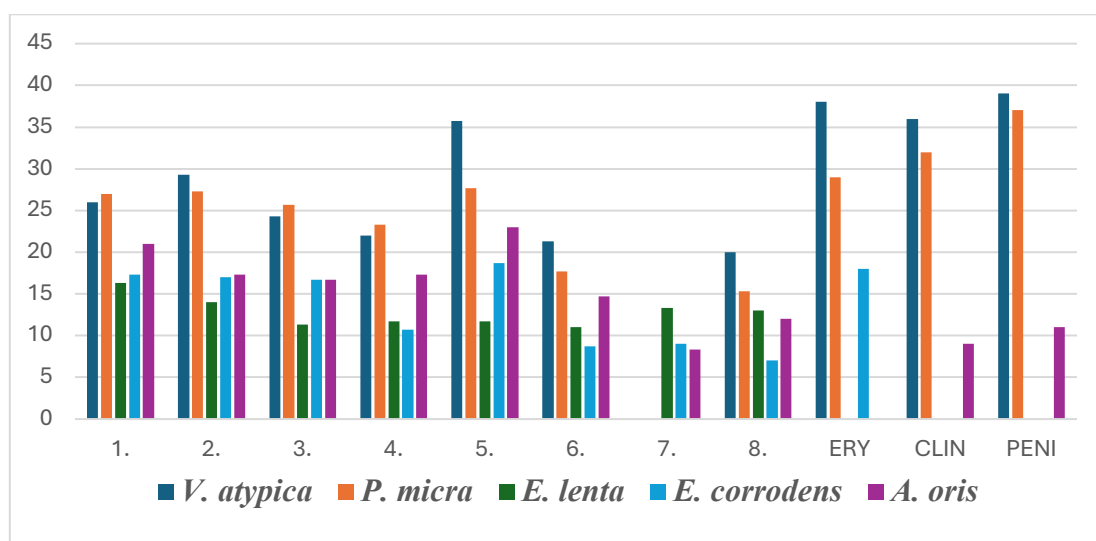


19. Ábra: A különböző antiszeptikus oldatok (1-7), a CBD (8) és az antibiotikumok hatása a vizsgált *Fusobacterium* baktériumtörzsekre

Az anaerob Gram-pozitív coccusok és pálcák *Parvimonas micra* (*P. micra*), *Eggerthella lenta* (*E. lenta*), *Actinomyces oris* (*A. oris*) (20. Ábra), a Gram-negatív coccus *Veillonella atypica* (*V. atypica*) és a Gram-negatív apró pálca *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*) esetében az antibakteriális hatása a szereknek igen eltérő volt. A *V. atypica* és a *P. micra* törzsekre a különböző százaléokban klórhexidin-diglükonátot és más adalékanyagokat tartalmazó (1.-5. oldat) és a 0,025% aminfluorid és ónfluoridot tartalmazó (6. oldat) készítmények kiváló antibakteriális hatást mutattak, míg a 7. oldat (21% alkohol, 0,063% timol, 0,091% eukaliptol és 0,042% mentol) nem gátolta ezen törzsek szaporodását. A 7-es oldatot és a CBD-t (8) kivéve minden szer kiváló antibakteriális hatást mutatott az *A. oris* törzsek ellen. Az *E. corrodens* ellen a 6-os, 7-es és a CBD (8) minimális gátlást mutatott, azonban az 1-es, 2-es, 3-as és 5-ös CHX tartalmú oldatok hatása kiváló volt, megegyezett az erythromycinével (21. Ábra).

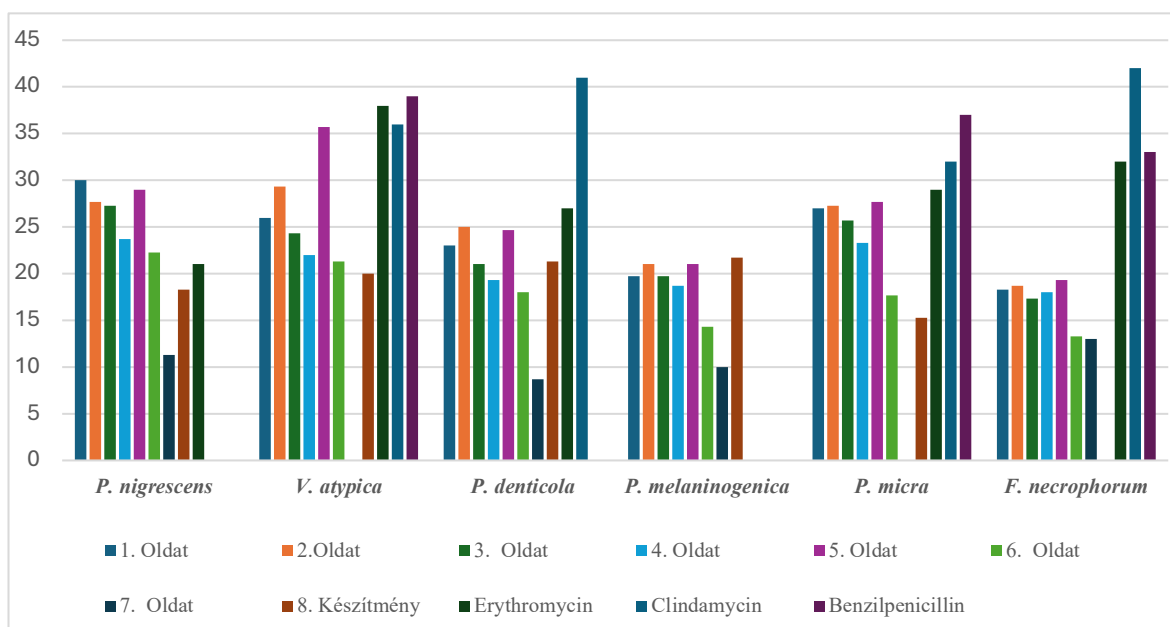


20. Ábra: A 2. oldat hatására kialakult gátlási zónák, FAA-ra szélesztett *A. oris* esetében (saját felvétel)

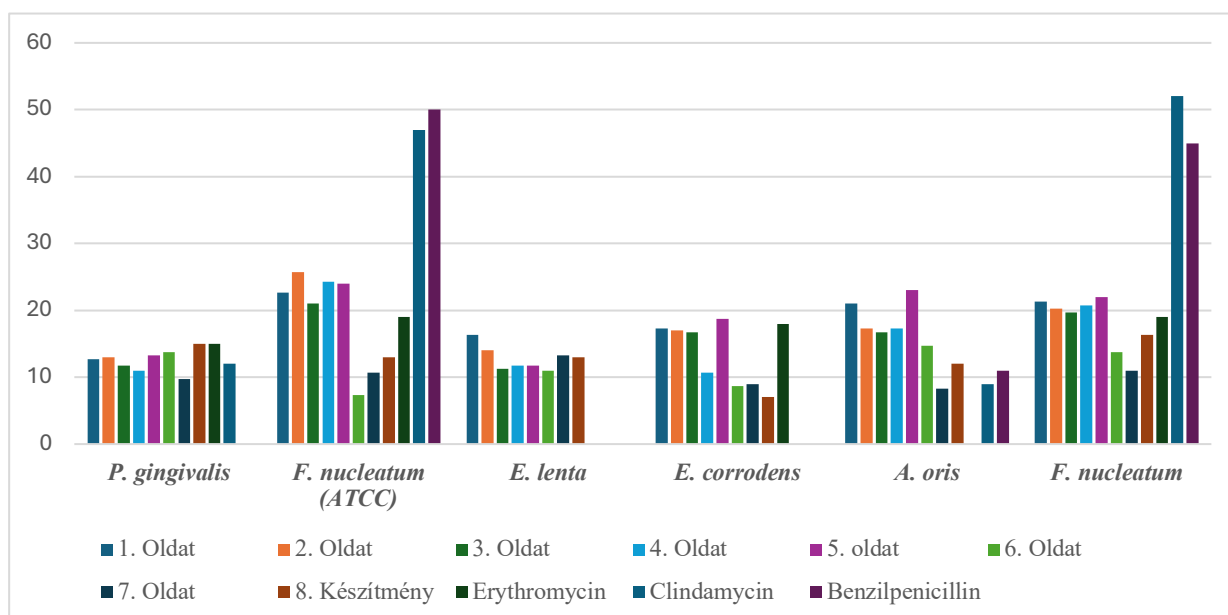


21. Ábra: A különböző antiszeptikus oldatok (1-7) a CBD (8) és az antibiotikumok hatása a vizsgált egyéb orális patogén anaerob baktériumtörzsekre

Az összes orális antiszeptikum közül a vizsgált törzsekre a különböző százalékban klórhexidin-diglükonátot és más adalékanyagokat tartalmazó 1.-5. oldat volt a leghatásosabb. A hatásuk minimális volt az orális aerob törzsekre, a *P. gingivalis*-ra, *E. lenta*-ra és az *E. corrodens*-re. A CBD-nek (8. készítmény) kiváló hatása volt a *P. micra*, *Prevotella* és a *Veillonella* törzsekre (22 és 23 Ábra).

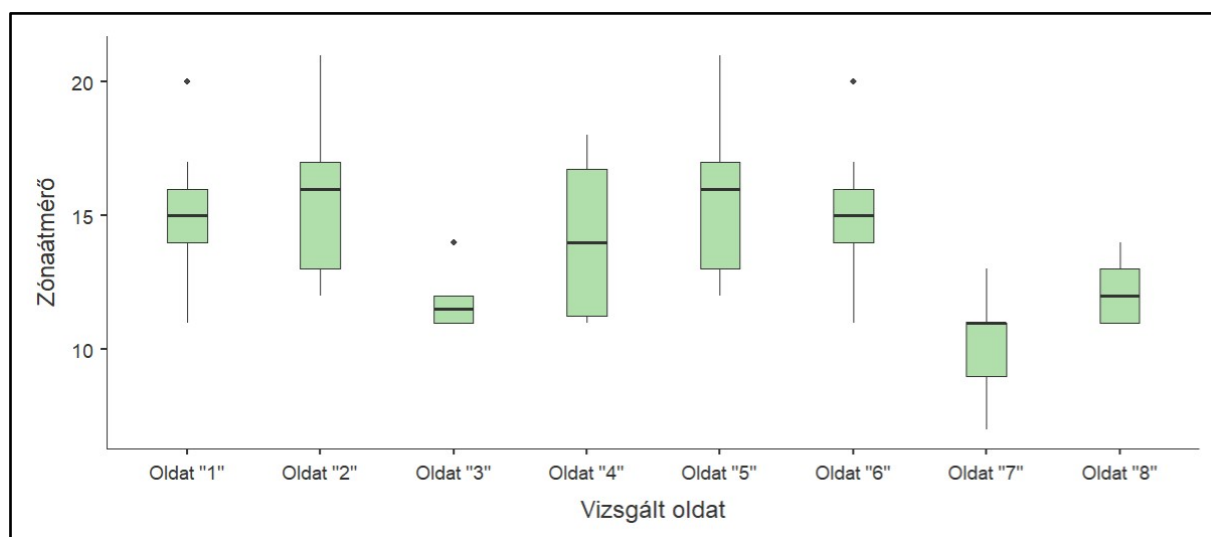


22. Ábra: Az orális antiszeptikumok, a kannabidiol és az antibiotikum kontrollok hatékonyságának vizsgálata anaerob, patogén baktériumtörzseken (*P. nigrescens*, *V. atypica*, *P. denticola*, *P. melaninogenica*, *P. micra*, *F. necrophorum*)



23. Ábra: Az orális antiszeptikumok, a kannabidiol és az antibiotikum kontrollok hatékonyságának vizsgálata anaerob, patogén baktériumtörzseken (*P. gingivalis*, *F. nucleatum (ATCC)*, *E. lenta*, *E. corrodens*, *A. oris*, *F. nucleatum*)

A vizsgált antiszeptikus oldatok antimikrobiális hatékonyságának összehasonlítása során boxplot elemzést alkalmaztunk, amely a gátlási zónák átmérőjét (mm-ben) ábrázolja. Az ábra alapján megállapítható, hogy az oldatok eltérő mértékben gátolták a mikroorganizmusok növekedését, és a zónaátmérők alapján különböző hatékonysággal rendelkeznek. Az eredmények alapján az **„Oldat 4”** bizonyult a leghatékonyabbnak, mivel ennek volt a medián zónaátmérője a legnagyobb, és szélesebb tartományban mutatott hatékonyságot a mikroorganizmusok ellen. Az **„Oldat 5”** a második legnagyobb zónaátmérőt érte el, de kisebb variabilitást mutatott. Az **„Oldat 1”** és az **„Oldat 6”** közepes hatékonyságot mutatott. Az **„Oldat 2”** és az **„Oldat 6”** esetében néhány kiugró érték is megfigyelhető, amelyek mérési pontatlanságra utalhatnak. Az **„Oldat 2”** és az **„Oldat 8”** kisebb mértékben gátolták a mikroorganizmusok növekedését, míg az **„Oldat 3”** és az **„Oldat 7”** viszonylag kisebb gátlási zónákat produkáltak, ami alacsonyabb hatékonyságukra utal (**24 Ábra**).



24. Ábra: A vizsgált oldatok gátlási zónaátmérőinek boxplot elemzése

5. MEGBESZÉLÉS

A jó szájhigiénés állapot nagyrészt a megfelelően, rendszeresen alkalmazott, helyes szájhigiénés szokásoktól függ, amelyek tudatosan befolyásolják az orális régió egészségét. A kémiai szájfertőtlenítők hasznosak lehetnek a mechanikus biofilm-szabályozási módszerek mellett a lokális és általános egészség és jólét megelőzésében és kezelésében. Célunk volt a kereskedelmi forgalomban elérhető különböző típusú szájfertőtlenítő szerek és a CBD használatára vonatkozóan vizsgálni a mikroorganizmus célpontjait és az azokra való hatékonyságát.

A kommenzális szájmikrobiota összetett biológiai sokféleségével az egész életen át jelen van, ha bizonyos fajok túlszaporodnak, növelik a szájbetegségek, különösen a fogszuvasodás és/vagy a fogágybetegség kockázatát. Ezért az orális biofilm rutinszerű szájhigiénéjével történő mechanikus szabályozása kulcsfontosságú a kórokozók elleni védekezésben és az egyes betegségek megelőzésében. Az antibakteriális hatású szájvízzel végzett kémiai biofilm-szabályozás a mechanikai módszerek egyik jó kiegészítője lehet, amennyiben azok kevésbé hatékonyak, így alkalmazásuk javasolt a jó szájhigiénia garantálása és fokozása érdekében. Továbbá az orális régió egészségi állapota szorosan összefügg az általános egészségi állapottal, a jó közérzettel, illetve kihat egyes szervek működésére is. Az orális antiszeptikus szerek megelőző szerepet is játszhatnak egyes fertőző betegségek kialakulásában és/vagy terjedésében, nem csak bakteriális, hanem vírus-eredetű betegségek esetén is. Egyes szerek hatásosak gombás fertőzések, például candidiasis ellen is és alternatív terápiát jelentenek a halitosis kezelésére (Sudhakaran S. *et al.* 2021).

A kereskedelemben az orális antiszeptikus szerek széles skálája elérhető, amelyek különböző hatóanyag tartalmúak és hatékony antimikrobiális tulajdonságokkal rendelkeznek a szájbetegségek megelőzésére és egyes esetekben kezelésére. Gátolják a baktériumok szaporodását, megakadályozzák a baktériumok kitapadását a különböző fogstruktúrák felszínéhez, emellett eltávolítják a mikrobiális biofilm egy részét az öblítés során. A szájvíz készítményekben a leggyakrabban előforduló hatóanyagok közé tartoznak a klórhexidindiglükonát (CHX), a triklozán (TRC), a cetilpiridinium-klorid (CPC) és egyes illóolajok (EO-k) (eukaliptol, timol, mentol stb.). „*In vitro*” a CHX antibakteriális hatása a megváltozott sejtmembrán permeabilitáshoz kapcsolódik. Alacsony koncentrációban (0,02%-0,06%) a CHX a kalciumion és a magnéziumion (Ca^{2+} és Mg^{2+}) kiszorítását, valamint a káliumion (K^{+}) elvesztését okozza a sejtfalból, ami bakteriosztatikus hatást vált ki (Cieplik F. *et al.* 2019).

Magasabb koncentrációban ($>0,1\%$) a CHX az összes fő intracelluláris komponens kiszivárgását okozza a sejtől, ami baktericid (sejtlízis és apoptózis) hatást vált ki (Figueró E. *et al.* 2019).

A szájüregi biofilmek kezelése céljából számos szájhygiéniai terméket állítottak össze és hoztak forgalomba: a bennük lévő vegyi anyagoknak hatékonyan kell módosítaniuk a szájüregi mikrobiótát, úgy, hogy szelektíven eliminálják a káros kórokozókat (Escribano M. *et al.* 2016).

Saját vizsgálataink is arra az eredményre jutottak, hogy a CHX-et tartalmazó oldatoknak minimális antibakteriális hatása van a vizsgált **aerob orális** törzsekre. Egyes kutatási eredmények azt mutatják, hogy a CHX csökkentette a *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) szaporodását, a legújabb bizonyítékok szerint a fogszuvasodás megelőzésére gyakorolt tényleges hatása továbbra is kérdéses (Reddy S. *et al.* 2012). A CHX-nek nagy a szubsztanciája, és rendkívül erősen tapad a szájüregi laphámhoz, amely tulajdonság más vegyületekre nem jellemző. A CHX-nek azonban számos káros mellékhatása van, melyeket több külső tényező közvetíthet és amelyek közül a dohányzás a leggyakoribb (Carter A. and S. Frothingham *et al.* 2023).

A közvélemény fokozott érdeklődést mutat a gyógynövény-egészségügyi termékek iránt a „természetessé válás”, „zöld technológia” elterjedése miatt, mivel nem tartalmaznak hozzáadott mesterséges színezéket vagy tartósítóanyagokat. A különböző növényi alapanyagú illóolajok esetében hatásuk vizsgálata kihívást jelent a hatóanyagok elkülönítésének és a komponensek standardizálásának akadályai miatt, mivel a kémiai összetételt befolyásoló különböző tényezők eltérőek lehetnek. Mind az illóolajoknak, mind a CBD-nek több pszichológiai hatása is van: csökkentik a szorongást és a depressziót, és segítik az elalvást, stb. (Andrea N.J. *et al.* 2022). A fogászatban az EO-k megfelelőek lehetnek műtét előtti öblítésként, parodontológiai eljárásokban, kezelés utáni alkalmazásokban vagy hagyományos szájvízként. Saját vizsgálataink azt mutatják, hogy a 7.-es oldat, ami több, különböző illóolajat tartalmazott (mentol, eukaliptol, timol), volt a vizsgált szerek közül a legkevésbé hatásos. Azonban ezek a szerek lehetőséggé válhatnak a szájüregi betegségek megelőzésében és kezelésében az alacsony társadalmi-gazdasági szintű vidéki lakosság körében, különösen az alacsony jövedelmű országokban. Az egyes gyógynövények mérsékelt fertőtlenítő hatásának bizonyultak, így a különböző gyógynövények és vegyszerek kombinálása szinergikus hatást fejt ki és fokozza antibakteriális mechanizmusait (Vlachojannis C. *et al.* 2015).

Érdekes módon a legújabb tanulmányok potenciális terápiás kapcsolatot mutattak ki bizonyos vegyületek gyulladáscsökkentő tulajdonságai és a fogak egészsége között. A kannabisz növény, különösen a magas CBD-tartalmú (kannabidiol) törzsek kerültek a kutatás

középpontjába. A kannabidiolt, a kannabisz növényben található nem pszichoaktív vegyületet erős gyulladáscsökkentő hatásairól ismerik. Amikor a CBD kölcsönhatásba lép a szervezet endokannabinoid rendszerével, módosíthatja a gyulladásos választ, ezáltal potenciálisan enyhülést nyújthat a gyulladt területeken, beleértve a gingivát is (Rock EM. and Parker LA. *et al.* 2021). Ez a hatásmechanizmus tette a CBD-t az orális-egészségügyi kutatások érdeklődésére számot tartó témává. Az olyan neves intézményektől származó tanulmányok, mint a National Institutes of Health, a CBD periodontális betegségekre gyakorolt hatásaival foglalkoztak. Az eredmények, bár előzetesek, ígéretesek, és arra utalnak, hogy a fogínybetegségek súlyossága potenciálisan csökkenhet a CBD-alapú termékeket használó egyéneknél (Mulla SA. *et al.* 2024). Az általunk vizsgált baktériumok esetében a 30%-os, olajban szuszpendált CBD esetén nem tapasztaltunk csak mérsékelt antibakteriális hatást, sőt egyes mikroorganizmusokra hatástalan volt (pld. *F. necrophorum*), így további kísérletek kellenek ennek a hipotézisnek az alátámasztására. Tekintettel az akut és krónikus fájdalom kezelésének egészségügyi kihívásaira, jelenleg a CBD-ben gazdag kenderkivonat-terápiát vizsgálják betegpopulációkban az akut és krónikus fogászati fájdalom csökkentésére, miközben vizsgálják az esetleges antibakteriális hatását is (Mulla SA. *et al.* 2024).

A halitosis egy gyakori állapot, amelyet többnyire mikrobiális aktivitás, nevezetesen a szájüreg, fogak és nyelvfelületeinek biofilm-képződése is okozhat. Az orális antiszeptikumok reprezentatív szerepet játszanak a halitosis kezelésében, főként a halitosiszt okozó baktériumok csíraszámának csökkentésében. Bár a halitosis eliminására számos lehetőséget széles körben tanulmányoztak, a legújabb bizonyítékok szerint a Total Reaction Control (TRC) fogkrém, a CHX-et és cink-acetátot tartalmazó szájvíz csökkenti az illékony kénvegyületek szintjét az ilyen szimptomában szenvedő páciensekben (Sudhakaran S. *et al.* 2021). Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a halitosiszt okozó, VSC-t termelő *Actinomyces*, *Eubacterium* fajok, a *Solobacterium moorei*, valamint a *Fusobacterium* fajok (melyek a parodontitis kialakulásában is patogén szerepet játszanak) ellen az orális szájöblítő oldatok „*in vitro*” hatásosak és szaporodásukat gátolják.

Jelen vizsgálataink megerősítik azt a megállapítást, hogy az orális antiszeptikumok hosszú távú alkalmazása esetén a mikrobiota megváltoztatása a kórokozók szelektív eliminációs módszerével, anélkül, hogy negatívan befolyásolná a normál flórát, a kémiai szerek hatékony funkciója kell, hogy legyen a szájöblítésben. Vizsgálataink továbbá igazolják az egyéni szájhigiénia fenntartásának fontosságát, valamint ennek érdekében a páciensek edukálásának és motiválásának jelentőségét.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném kifejezni hálámat mindazoknak, akik hozzájárultak a kutatás megvalósulásához. Külön szeretném megköszönni Prof. Dr. Urbán Editnek a kutatás során nyújtott támogatását, irányítását és szakmai tanácsait. Továbbá szeretném köszönetemet kifejezni Dr. Bán Ágnes egyetemi docensnek, a PTE Fogászati és Szájsebészeti Klinika Parodontológia részlegvezetőjének a segítségét és útmutatását a Dékáni pályamunka során. Hálával tartozom a PTE Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet munkatársainak, valamint a PTE Fogászati és Szájsebészeti Klinika Parodontológia részlegének, akiknek közreműködése elengedhetetlen volt a vizsgálat lebonyolításában.

IRODALOMJEGYZÉK

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014. May 21). The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.*, 6(237).
- Andrea, N. J., Downey, L. A., Manning, B., & Hayley, A. C. (2022. Dec). Cannabinoid treatments for anxiety: A systematic review and consideration of the impact of sleep disturbance. *Neurosci Biobehav Rev.*, 143(104941).
- Arthur, P., Kalvala, A. K., Surapaneni, S. K., & Singh, M. S. (2024). Applications of Cannabinoids in Neuropathic Pain: An Updated Review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.*, 41(1), 1-33.
- Bascones-Martínez, A., & Escribano-Bermejo, M. (2005. Nov 19). [Necrotizing periodontal disease: a manifestation of systemic disorders]. *Med Clin (Barc.)*, 125(18), 706-13.
- Billakota, S., Devinsky, O., & Marsh, E. (2019. Apr). Cannabinoid therapy in epilepsy. *Curr Opin Neurol.*, 32(2), 220-226.
- Blaskovich, M. A., Kavanagh, A. M., Elliott, A. G., Zhang, B., Ramu, S., Amado, M., . . . Rogers, A. (2021). The antimicrobial potential of cannabidiol. *Commun Biol.*, 4(7).
- Borbély, J., Gera, I., Fejérdy, P., Soós, B., Madléna, M., & Hermann, P. (2011). A hazai felnőtt lakosság parodontális állapota epidemiológiai felmérés alapján. *Fogorvosi Szemle*, 104(1), 3-8.
- Borgnakke, W. S., Ylöstalo, P. V., Taylor, G. W., & Genco, R. J. (2013. Apr). Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol*, 84(4 Suppl), S135-52.
- Brookes, Z., Teoh, L., Cieplik, F., & Kumar, P. (2023. Nov). Mouthwash Effects on the Oral Microbiome: Are They Good, Bad, or Balanced? 73(Suppl 2), S74-S81.
- Carter, A., & Frothingham, S. (2023. November 9). *The Advantages and Disadvantages of Chlorhexidine Mouthwash*. Forrás: Healthline: <https://www.healthline.com/health/chlorhexidine-mouthwash>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L., Jepsen, S., Kornman, K. S., . . . Tonetti, M. S. (2018. June 20). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(S20), S1-S8.
- Ceccarelli, F., Saccucci, M., Carlo, G. D., Lucchetti, R., Pilloni, A., Pranno, N., . . . Polimeni, A. (2019. May 5). Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: The Same Inflammatory Mediators? *Mediators Inflamm.*, 6034546.
- Cieplik, F., Jakubovics, S. N., Buchalla, W., Maisch, T., Hellwig, E., & Al-Ahmad, A. (2019). Resistance Toward Chlorhexidine in Oral Bacteria - Is There Cause for Concern? *Frontiers in Microbiology*, 10, 587.

- Clemans, D. L., Kolar, L. R., & Lennox, J. (2010. July 12). *Coaggregation: Interactions between Bacteria in Dental Biofilms*. Forrás: Hypertextbookshop.: Blue Complex
- Crielaard, W., Zaura, E., Schuller, A. A., Huse, S. M., Montijn, R. C., & Keijser, B. J. (2011. Mar 4). Exploring the oral microbiota of children at various developmental stages of their dentition in the relation to their oral health. *BMC Med Genomics.*, 4(22).
- Dannewitz, B., Holtfreter, B., & Eickholz, P. (2021. Aug). [Periodontitis-therapy of a widespread disease]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.*, 64(8), 931-940.
- Dudek-Wicher, R., Junka, A., Migdał, P., Korzeniowska-Kowal, A., Wzorek, A., & Bartoszewicz, M. (2022. November 17). The antibiofilm activity of selected substances used in oral health prophylaxis. *BMC Oral Health*, 22(1).
- Escribano, M., Figuero, E., & Martín, C. (2016). Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of the Turesky modification of the Quigley and Hein plaque index. *J. Clin Periodontol*, 43(1059-1073).
- Fan, X., Peters, B. A., Jacobs, E. J., Gapstur, S. M., Purdue, M. P., Freedman, N. D., . . . Ahn, J. (2018. Apr 24). Drinking alcohol is associated with variation in the human oral microbiome in a large study of American adults. *Microbiome*, 6(1), 59.
- Figuero, E., Herrera, D., & Tobías, A. (2019). Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: A systematic review and network meta-analyses. *J Clin Periodontol*, 46, 723-739.
- Fiscella, K. A., & Gill, S. R. (2020). Oral microbiome: possible harbinger for children's health. *Int J Oral Sci.*, 12, 12.
- Fraguas-Sánchez, A. I., & Torres-Suárez, A. I. (2018. Nov). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs.*, 78(16), 1665-1703.
- Gera, I. (2018). A fogágybetegség és a peri-impant betegségek új klasszifikációja. *Fogorvosi Szemle*, 111(3), 91-102.
- Graziani, F., Karapetsa, D., Alonso, B., & Herrera, D. (2017. Oct). Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000.*, 75(1), 152-188.
- Gregg, R. H. (2016. September 22). The Surprising Link Between Gum Disease and Systemic Disease.
- Guan, S.-M., Nagata, H., Maeda, K., Kuboniwa, M., Minamino, N., & Shizukuishi, S. (2004. Jun 15). Purification and characterization of a hemoglobin-binding outer membrane protein of *Prevotella intermedia*. *FEMS Microbiol Lett.*, 235(2), 333-9.
- Gürsoy, M., Haraldsson, G., Hyvönen, M., Sorsa, T., Pajukanta, R., & Könönen, E. (2009. Aug). Does the frequency of *Prevotella intermedia* increase during pregnancy? *Oral Microbiol Immunol.*, 24(4), 299-303.

- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (1994. Jun). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000.*, 5, 78-111.
- Hampelska, K., Jaworska, M. M., Zuzanna, B. Ł., & Karpiński, T. M. (2020. Aug 2). The Role of Oral Microbiota in Intra-Oral Halitosis. *J Clin Med.*, 9(8), 2484.
- Han, Y. W. (2015. Feb). *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol.*, 23, 141-7.
- Huang, R., Li, M., & Gregory, R. L. (2011. Sep 01). Bacterial interactions in dental biofilm. *Virulence*, 2(5), 435-444.
- James, P., Worthington, H. V., Parnell, C., Harding, M., Lamont, T., Cheung, A., . . . Riley, P. (2017. Mar 31). Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.*(3).
- Janakiram, C., & Dye, B. A. (2020. Oct). A public health approach for prevention of periodontal disease. *Periodontol 2000.*, 84(1), 202-214.
- Junior, E. A., Medeiros, W. M., Torro, N., Sousa, M. M., Almeida, I. B., Costa, F. B., . . . Rosa, M. D. (2022. Jun). Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*, 13(44:e20200149).
- Kamath, D. G., & Nayak, S. U. (2014. Jan). Detection, removal and prevention of calculus: Literature Review. *Saudi Dent J.*, 26(1), 7-13.
- Lachenmeier, D. W., Gumbel-Mako, S., Sohnus, E.-M., Keck-Wilhelm, A., Kratz, E., & Mildau, G. (2009. February 23). Salivary acetaldehyde increase due to alcohol-containing mouthwash use: A risk factor for oral cancer. *International Journal of Cancer*, 125(3), 730-735.
- Leeuwen, M. V., Rosema, N., Versteeg, P., Slot, D., Winkelhoff, A. V., & Weijden, G. V. (2014. July 15). Long-term efficacy of a 0.07% cetylpyridinium chloride mouth rinse in relation to plaque and gingivitis: a 6-month randomized, vehicle-controlled clinical trial. *International Journal of Dental Hygiene*, 13(2), 93-103.
- Leite, F. R., Nascimento, G. G., Scheutz, F., & López, R. (2018. Jun). Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *Am J Prev Med.*, 54(6), 831-841.
- Li, Z., Li, J., Fu, R., Liu, J., Wen, X., & Zhang, L. (2023. Nov). Halitosis: etiology, prevention, and the role of microbiota. *Clin Oral Investig.*, 27(11), 6383-6393.
- Loesche, W. J., & Grossman, N. S. (2001. Oct). Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev.*, 14(4), 727-52.
- Marsch, P. D. (2009. Jul 11). Role of the Oral Microflora in Health. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 12(3), 130-137.
- Matthews, D. C., & Tabesh, M. (2004). Detection of localized tooth-related factors that predispose to periodontal infections. *Periodontol 2000*, 34, 136-50.

- Millhouse, E., Jose, A., Sherry, L., Lappin, D. F., Patel, N., Middleton, A. M., . . . Ramage, G. (2014). Development of an in vitro periodontal biofilm model for assessing antimicrobial and host modulatory effects of bioactive molecules. *BMC Oral Health*, 14(1).
- Morou-Bermudez, E., & Burne, R. A. (1999. February 1). Genetic and Physiologic Characterization of Urease of *Actinomyces naeslundii*. *Infection and Immunity*.
- Mulla, S. A., Patil, A., Mali, S., Jain, A. K., Jaiswal, H., Sawant, H. R., . . . Singh, S. (2024. Sep-Oct). Unleashing the therapeutic role of cannabidiol in dentistry. *J Oral Biol Craniofac Res.*, 14(5), 649-654.
- Outen, J. D., Burhanullah, H., Vandrey, R., Amjad, H., Harper, D. G., Patrick, R. E., . . . Rosenberg, P. B. (2021. Dec). Cannabinoids for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 29(12), 1253-1263.
- Papathanasiou, E., & Theoharides, I. T. (2013. Jul-Sep). Stress hormones regulate periodontal inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents*, 27(3), 621-6.
- Park, K., Hur, K.-H., Sung, H., & Kim, M.-N. (2023. Apr 1). Culture-Negative *Fusobacterium nucleatum* Brain Abscess and Pleural Empyema Cases Revealed by 16S rRNA Sequencing. *Clin Lab.*, 69(4).
- Parsegian, K., Randall, D., Curtis, M., & Ioannidou, E. (2022. March 4). Association between periodontitis and chronic kidney disease. *Periodontology 2000*, 89(1), 114-124.
- Persson, R. G., & Imfeld, T. (2008. Feb). [Periodontitis and cardiovascular disease]. *Ther Umsch*, 65(2), 121-6.
- Pignatelli, P., Fabietti, G., Ricci, A., Piattell, A., & Curia, M. C. (2020. Oct). How Periodontal Disease and Presence of Nitric Oxide Reducing Oral Bacteria Can Affect Blood Pressure. *Int J Mol Sci.*, 21(20), 7538.
- Preshaw, P. M., Seymour, R. A., & Heasman, P. A. (2004. Dec). Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dent Update.*, 31(10), 570-2, 574-8.
- Reddy, S., Prasad, M. G., Kaul, S., Satish, K., Kakarala, S., & Bhowmik, N. (2012). Efficacy of 0.2% tempered chlorhexidine as a pre-procedural mouth rinse: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol.*, 16, 213-217.
- Rock, E. M., & Parker, L. A. (2021). Constituents of *Cannabis Sativa*. *Adv Exp Med Biol.*(1264), 1-13.
- Saito, H., & Kawaguchi, Y. (2002. Jun). Halitosis prevention campaign: a report of oral health promotion activities in Japan. *Int Dent J.*, 52 Suppl(3), 197-200.
- Sajedinejad, N., Paknejad, M., Houshmand, b., Sharafi, H., Jelodar, R., Zahiri, H. S., & Noghabi, K. A. (2018. Sep). *Lactobacillus salivarius* NK02: a Potent Probiotic for Clinical Application in Mouthwash. *Probiotics Antimicrob Proteins.*, 10(3), 485-495.

- Sedghi, L., DiMassa, V., Harrington, A., Lynch, S. V., & Kapila, Y. L. (2021. Oct). The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontol 2000*, 87(1), 107–131.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2002. July 9). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, 28(1), 12-55.
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2005. April 21). Periodontal microbial ecology. *Periodontology 2000*, 38(1), 135-187.
- Soukka, T., Tenovou, J., & Rundegren, J. (1993. Mar). Agglutination of *Streptococcus mutans* serotype C cells but inhibition of *Porphyromonas gingivalis* autoaggregation by human lactoferrin. *Arch Oral Biol.*, 38(3), 227-32.
- Straka, M., & Trapezanlidis, M. (2013). Periodontitis and stroke. *Neuro Endocrinol Lett.*, 34(3), 200-6.
- Sudhakaran, S., Tom, J. J., Shyam, A., Mohan, S., Ali, S., & Raj, M. (2021. Jun). Effect of Chlorhexidine and Probiotics on Halitosis. *J Pharm Bioallied Sci.*, 13((Suppl 1)), S807-S811.
- Tan, Z. L., Nagaraja, T. G., & Chengappa, M. M. (1996). *Fusobacterium necrophorum* infections: virulence factors, pathogenic mechanism and control measures. *Vet Res Commun.*, 20(2), 113-40.
- Thurnheer, T., & Belibasakis, G. N. (2018. May). Effect of sodium fluoride on oral biofilm microbiota and enamel demineralization. *Arch Oral Biol.*, 89, 77-83.
- Velde, S. V., Steenberghe, D. v., Hee, P. V., & Quirynen, M. (2009. Mar). Detection of odorous compounds in breath. *J Dent Res.*, 88(3), 285-9.
- Vlachojannis, C., Chrubasik-Hausmann, S., Hellwig, E., & Al-Ahmad, A. (2015. June 24). A Preliminary Investigation on the Antimicrobial Activity of Listerine®, Its Components, and of Mixtures Thereof. *Phytotherapy Research*, 29(10), 1590-1594.
- Zhang, Z., Liu, D., Liu, S., Zhang, S., & Pan, Y. (2021. Jan 28). The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.*, 10(585917).
- Zini, A., Mazor, S., Timm, H., Barker, M. L., Grender, J. M., Gerlach, R. W., & Biesbrock, A. R. (2021. Jun). Effects of an oral hygiene regimen on progression of gingivitis/early periodontitis: A randomized controlled trial. *Can J Dent Hyg.*, 55(2), 85-94.
- Åberg, C. H., Kelk, P., & Johansson, A. (2015). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis. *Virulence.*, 6(3), 188-95.