



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Anda Mindere-Gūbele

PĀRĀRSTĒJAMU SAKŅU KANĀLU
AR HRONISKU APIKĀLU PERIODONTĪTU
MIKROFLORA UN TĀS JUTĪBA
PRET ANTIBAKTERIĀLIEM LĪDZEKĻIEM

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – endodontija

Darba zinātniskā vadītāja:
Dr. med., asociētā profesore **Rita Kundziņa**

Rīga, 2012

Promocijas darbs izstrādāts:

SIA RSU Stomatoloģijas institūtā,

RSU Terapeitiskās stomatoloģijas katedrā,

Latvijas Universitātes Bioloģijas fakultātē, izmantojot Latvijas
Mikroorganismu kultūru kolekciju

ANOTĀCIJA

Promocijas darbs „Pārārstējamu sakņu kanālu ar hronisku apikālu periodontītu mikroflora un tās jutība pret antibakteriāliem līdzekļiem” veltīts sakņu kanālu infekcijas, kas ir apikāla periodontīta galvenais etioloģiskais faktors, izpētei.

Apikāls periodontīts (AP) ir sakņu kanālu sistēmas infekcijas radīts periodonta iekaisums un var noritēt kā hronisks asimptomātisks process, kas tiek atklāts rentgenoloģiskā zobu izmeklēšanā. Epidemioloģiskie pētījumi atklāj endodontiski ārstētu zobu saistību ar hronisku AP 25-40 % gadījumu, kas norāda uz potenciāli augstu sakņu kanālu pārārstēšanas nepieciešamību dažādās populācijās. Latvijā veiktā pētījumā ir atklāts, ka hronisks AP ir sastopams vairāk kā 30% zobu, kam ir veikta sakņu kanālu ārstēšana. Pildītu sakņu kanālu mikroflora ir atšķirīga no primāras sakņu kanālu infekcijas, šie mikroorganismi ir izturīgāki pret antibakteriāliem līdzekļiem. Līdz šim Latvijā nav pētīta endodontiski ārstētu sakņu kanālu mikroflora.

Darba mērķis bija noteikt mikrofloru endodontiski pārārstējamos sakņu kanālos ar hronisku apikālu periodontītu un noteikt tās jutību pret sakņu kanālos lietojamiem antibakteriāliem līdzekļiem, kā arī β -laktamāzi producējošo baktēriju celmu izplatību Latvijas pacientiem.

Pētījumā iekļauti 35 pacienti, kuriem veikta sakņu kanālu pārārstēšana RSU Stomatoloģijas Institūta Endodontijas nodaļā un vispārējās zobārstniecības klīnikā. Pārārstēšanas gaitā tika paņemts mikrobioloģiskais uzsējums, kas tika transportēts uz laboratoriju. Laboratorijā veikta izolēto baktēriju celmu identifikācija, β -laktamāzes produkcijas noteikšana un baktēriju celmu jutības noteikšana pret 2,5% nātrija hipohlorīda šķīdumu, 0,2% hlorheksidīna diglikonāta šķīdumu un kalcija hidroksīda pastu izmantojot agara difūzijas testu.

Iegūtie dati tika ievadīti Microsoft Office Excel datu bazē. Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot datorprogrammas SPSS Statistics 17.0 un Microsoft Office Excel. No endodontiski ārstētiem sakņu kanāliem izolēto mikroorganismu sugu raksturošanai izmantotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes un veikta datu analīze izmantojot Hī kvadrāta statistisko analīzi. Izolēto mikroorganismu celmu jutības pret antibakteriāliem sakņu kanālos pielietojamiem līdzekļiem noteikšanai izmantota statistiskā dispersiju analīze.

Veicot pētījuma rezultātu analīzi, tika secināts, ka

- Endodontiski ārstētu sakņu kanālu ar hronisku apikālu periodontītu mikroflorā Latvijas pacientiem prevalē Gr-pozitīvie mikroorganismi.
- No endodontiski ārstēta sakņu kanāla ar hronisku apikālu periodontītu ir izolējamās un kultivācijas metodi identificējamās 1 līdz 6 mikroorganismu sugas.
- No endodontiski ārstētiem zobiem ar hronisku apikālu periodontītu biežāk izolētās mikroorganismu sugas pieder *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus* un *Enterococcus* ģintīm.
- β -laktamāzi producējoši ir gandrīz piektā daļa no pārārstējamu sakņu kanāliem izolētajiem mikroorganismu celmiem.
- Biežāk sastopamās β -laktamāzi producējošās mikroorganismu sugas pieder *Actinomyces* un *Staphylococcus* ģintīm.
- β -laktamāzi producējoši baktēriju celmi ir sastopami aptuveni trešdaļai pētījuma pacientu.
- No pārārstējamiem sakņu kanāliem izolētie mikroorganismu celmi ir jutīgi pret nātrija hipohlorīda un hlorheksidīna glikonāta šķīdumiem un ir vāji jutīgi pret kalcija hidroksīda pastu testējot *in vitro*.
- Vienas mikroorganismu sugas dažādiem celmiem var būt atšķirīga jutība pret sakņu kanālu antibakteriāliem līdzekļiem.

Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem un zinātniskās literatūras avotiem, izstrādātas praktiskās rekomendācijas pārārstējamu sakņu kanālu ar HAP skalošanai un pagaidu slēgšanai.

ANNOTATION

This doctoral thesis “Microflora of root filled teeth with apical periodontitis and its sensitivity to antibacterial substances” focuses on a study of root canal infection which is a primary aetiological factor of apical periodontitis.

Apical periodontitis (AP) is a periodontal inflammation caused by infection in the root canal system and may pass as a chronic asymptomatic process that can be detected during dental radiographic investigation. Epidemiological studies reveal relationship between endodontically treated teeth and chronic AP in 25-40 % cases, thus indicating a potentially high need for endodontic retreatment in different populations. In a study carried out in Latvia, it was discovered that chronic AP is present in more than 30% of teeth which have undergone root canal treatment. Microbial flora of filled root canals is different from infection of primary root canal and is more resistant to antibacterial agents. The microbial flora of endodontically treated root canals has not been studied in Latvia.

The aim of the study was to investigate the microbial flora of endodontically retreated root canals with chronic apical periodontitis and to determine the sensitivity to antibacterial substances used in root canals, as well as to determine the prevalence of β -lactamase producing bacterial strains in Latvian patients. 35 patients were involved in the study who received root canal retreatment Endodontic Department at the Institute of Stomatology of Riga Stradins University or an extensive private dental clinic in Riga, Latvia. During the retreatment, microbiological samples were taken and transported to the laboratory of Microbial Strain Collection of Latvia. Identification of isolated bacterial strains, determination of β -lactamase producing strains and evaluation of sensitivity of bacterial strains to 2.0% sodium hypochlorite solution, 0.2 % chlorhexidine digluconate solution and calcium hydroxide paste using the agar diffusion test were carried out.

The obtained data was entered in the Microsoft Office Excel database. Statistical analysis of the data was performed by SPSS Statistics 17.0 and Microsoft Office Excel softwares. Standard descriptive statistical methods and Chi square statistical test were used to characterize microflora isolated from endodontically treated root canals. Sensitivity of strains of the isolated microorganisms to antibacterial substances used in root canals was evaluated using analysis of dispersion (ANOVA).

The analysis of research findings showed that

- Gram-positive microorganisms prevail in the microbial flora of endodontically treated root canals with chronic apical periodontitis in Latvian patients.
- 1 to 6 species of microorganisms can be isolated and identified with a method of cultivation from endodontically treated root canal with chronic apical periodontitis.
- Bacterial species more frequently isolated from endodontically treated teeth with chronic apical periodontitis belong to the genera of *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus* and *Enterococcus*.
- β -lactamase producing microorganisms add up to almost one-fifth of bacterial strains isolated from retreated root canals.
- The most frequently found β -lactamase producing bacterial species belong to the genera of *Actinomyces* and *Staphylococcus*.
- β -lactamase producing bacterial strains are found in about one-third of patients involved in the study.
- Bacterial strains isolated from the retreated root canals are sensitive to sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate solutions and are weakly sensitive to calcium hydroxide paste when tested *in vitro*.
- Different strains of the same microbial species may have different sensitivity to antibacterial substances used in root canals.

Based on the research results and scientific literature, practical recommendations are elaborated for irrigation and temporary dressing of retreated root canals with chronic apical periodontitis.

SATURA RĀDĪTĀJS

Darbā lietotie saīsinājumi.....	9
1. Ievads	10
1.1.Darba aktualitāte	10
1.2.Darba mērķis:	11
1.3.Darba uzdevumi	12
1.4.Darba hipotēze.....	12
1.5.Darba novitāte	12
1.6. Promocijas darba struktūra.....	13
2. Literatūras apskats.....	14
2.1. Apikāla periodontīta definīcija un rentgenoloģiskā aina.....	14
2.2. Sakņu kanālu mikrobioloģijas pamati.	19
2.2.1. Ieskats vēsturē.	19
2.2.2. Sakņu kanālu infekcijas mehānismi un biofilma.....	21
2.2.3. Sakņu kanālu patogēns	25
2.3. Sakņu kanālu mikrofloras iedalījums un raksturojums.	26
2.3.1. Primāra infekcija	26
2.3.2. Persistenta un sekundāra infekcija	28
2.3.3. Ekstraradikulāra infekcija	29
2.4. Pārārstējamu sakņu kanālu mikroflora	30
2.4.1. Enterococcus faecalis	31
2.4.2. Streptococcus	33
2.4.3. <i>Candida</i>	33
2.4.4. Actinomyces.....	34
2.5. Sakņu kanālu antibakteriālie līdzekļi	35
2.5.1. Nātrija hipohlorīds.....	36
2.5.2. Hlorheksidīna diglikonāts	36
2.5.3. Kalcija hidroksīds.....	36
2.6. Antibiotiku lietošana zobārstniecībā un mutes dobuma mikroflora rezistences mehānismi pret β -laktāma grupas antibiotikām	37
3. Materiāli un metodes	42
3.1. Pētījuma pacientu atlase	42
3.2. Endodontiska pārārstēšana	43

3.3. Mikrobioloģisko paraugu paņemšana un identifikācija	44
3.4. Mikroorganismu jutības pret antibakteriāliem līdzekļiem noteikšana	44
3.5. β -laktamāzi producējošo mikroorganismu celmu noteikšana	45
3.6. Pētījuma dizains	46
3.7. Iegūto datu apstrāde	47
4. Rezultāti	48
4.1. Mikroorganismu izolātu skaits, Grama krāsošanās, aerotolerance	48
4.2. Mikroorganismu ģinšu unsugu sastopamības biežums.	49
4.3. β -laktamāzi producējošo mikroorganismu celmu izplatība	51
4.4. β -laktamāzi producējošo mikroorganismu Grama krāsošanās, aerotolerance	52
4.5. Mikroorganismu celmu jutība pret antibakteriāliem sakņu kanālu līdzekļiem	55
5. Diskusija.....	57
5.1. Pētījuma mērķis un dizains	57
5.2. Zobu ar kultivējamu mikrofloru un izolātu skaits.....	57
5.3. Mikroorganismu Grama krāsošanās, aerotolerance	59
5.4. Biežāk izolēto mikroorganismu ģinšu sugas.....	60
5.5. β -laktamāzi producējošo mikroorganismu celmu izplatība	63
5.6. Mikrofloras jutība pret antibakteriāliem sakņu kanālu līdzekļiem.....	64
6. Secinājumi	71
7. Praktiskās rekomendācijas	72
8. Pateicības	74
9. Izmantotās literatūras saraksts	75
10. Zinātniskās publikācijas.....	95
11. Ziņojumi par darba rezultātiem.....	95

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AAA	akūts apikāls abscess
AEA	Amerikas endodontistu asociācija
AAP	akūts apikāls periodontīts
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
EDTS	etilēndiaminotetraetiķskābe
EEA	Eiropas Endodontistu asociācija
Gr-pozitīvs	Grampozitīvs
Gr-negatīvs	Gramnegatīvs
HAP	hronisks apikāls periodontīts
KSDT	konusa stara datortomogrāfija
NaOCL	nātrija hipohlorīds
PAI	periapikālais indekss
PĶR	polimerāzes ķēdes reakcija
Rtg	rentgenoloģisks

1. IEVADS

1.1. Darba aktualitāte

Apikāls periodontīts (AP) ir sakņu kanālu sistēmas infekcijas radīts periodonta iekaisums (Ørstavik & Pitt-Ford, 2007). AP ir audu imūnā atbilde uz sakņu kanālu infekciju, tas var izpausties dažādās formās, kuras nosaka mikroorganismu un saimnieka organisma mijiedarbības aspekti. Apikāls iekaisums var noritēt kā hronisks asimptomātisks process, kas tiek atklāts rentgenoloģiskā zobu izmeklēšanā.

Zobu endodontiskas ārstēšanas pamatuzdevumi ir novērst vai ārstēt apikālu periodontītu un atjaunot zoba funkciju (Ørstavik & Pitt-Ford, 2007). Klīniskie pētījumi pierāda, ka veicot primāru endodontisku ārstēšanu speciālistu vai pēcdiploma apmācības klīnikās, ir iespējams sasniegt veiksmīgu rezultātu vairāk kā 90% gadījumu (Chevigny u.c., 2008; Ng u.c., 2007). Epidemioloģiskie pētījumi atklāj endodontiski ārstētu zobu saistību ar hronisku AP 25-40 % gadījumu, kas norāda uz potenciāli augstu sakņu kanālu pārstēšanas nepieciešamību dažādās populācijās (Eriksen, 2007). Apikāla periodontīta izplatība palielinās atkarībā no pacienta vecuma, pēc 50 gadu vecuma aptuveni pusei indivīdu ir sastopams AP (Kirkevang u.c., 2001; Jimenez-Pinzon u.c., 2004). Latvijā veiktā pētījumā ir atklāts, ka 87% no 35 līdz 44 gadus vecu privātprakses pacientu ir endodontiski ārstēti zobi un hronisks AP ir sastopams 31% zobu, kam ir veikta sakņu kanālu ārstēšana (Jerša u.c., 2010). Endodontiski ārstētu zobu ar HAP galvenā ārstēšanas taktika ir sakņu kanālu pārstēšana, kas rada iespēju saglabāt zobu mutes dobumā. Sistemātisks literatūras apskats norāda, ka veiksmīgu rezultātu sakņu kanālu pārstēšanā var sasniegt aptuveni 77% gadījumu (Ng u.c., 2008). Lai sekmīgi veiktu terapiju un paaugstinātu endodontiskas pārstēšanas prognozi zobārstniecības praksē, klīnicistam ir svarīgas zināšanas par pārstējamu sakņu kanālu infekciju un apikālu periodontītu.

Galvenais hroniska AP attīstības vai nedzīšanas iemesls endodontiski ārstētiem zobiem ir mikroorganismu klātbūtne sakņu kanālu sistēmā. Pildītu sakņu kanālu mikroflora ir atšķirīga no primāras sakņu kanālu infekcijas, kultivējamo mikroorganismu sugu skaits parasti ir mazāks nekā primārā infekcijā, dominē Grampozitīvie mikroorganismi (Sundqvist u.c., 1998; Peciulienė u.c., 2000; Hancock u.c., 2001; Pinheiro u.c., 2003). Šie mikroorganismi saglabājas grūti pieejamās sakņu kanālu sistēmas vietās, ir pielāgojušies dzīvei barības vielu trūkuma apstākļos (Lazazzera u.c., 2000) un biofilmas struktūrā, kas nodrošina augstāku izturību pret

antibakteriāliem līdzekļiem (Gilbert u.c., 1997). Pārārstēšanas gaitā būtiska ir infekcijas eliminācija no sakņu kanālu sistēmas. Veicot sakņu kanālu mehānisku apstrādi tā pilnībā nav iespējama, jo daļa sienu paliek neskartas (Paque u.c., 2009; Peters u.c., 2001). Sakņu kanālu sistēmas dezinfekcijai preparēšanas laikā tiek veikta ķīmiska apstrāde ar antibakteriāliem skalojamiem līdzekļiem. Lai samazinātu mikroorganismu augšanu un reinfekciju starpseansa laikā, endodontijā tradicionāli tiek izmantoti antibakteriāli sakņu kanālu medikamenti. Pētījumos ir pierādīts, ka pārārstējamu sakņu kanālu mikroorganismiem ir atšķirīga jutība uz antibakteriāliem sakņu kanālu skalojamiem līdzekļiem un medikamentiem nekā primārai mikroflorai (Waltimo u.c., 1999; Estrela u.c., 2003; Baker u.c., 2004).

Akūtu endodontisku slimību ārstēšanā bieži tiek izmantotas arī perorālas antibakteriālas vielas un svarīga ir adekvāta medikamenta izvēle, kas ir efektīvs un pret kuru nav izveidojusies mikroorganismu rezistence (Sweeney u.c., 2004; Longmann u.c., 2000). Mikroorganismu rezistence pret antimikrobiālajiem līdzekļiem ir klīniski nozīmīga problēma medicīnā vairāk nekā 40 gadus (Kunin u.c., 1993). Visplašāk lietotā antimikrobiālo līdzekļu grupa ir β -laktāma grupas antibiotikas (Matagne u.c., 1998), galvenais mikroorganismu rezistences mehānisms pret šīs grupas antibiotikām ir β -laktamāžu produkcija (Maddux u.c., 1991). β -laktamāzes ir enzīmu grupa, kas katalizē antibiotiku β -laktāma gredzenu sašķelšanu, radot neaktīvus gala produktus. Pētījumi liecina, ka ir β -laktamāzi producējošo mikroorganismu izplatība un mutes dobuma mikrofloras rezistence pret antibiotikām ir palielinājusies pēdējos 10-20 gados (van Winkelhoff u.c., 1997; Fosse u.c., 1999; Lewis u.c., 1995; Brook u.c., 1995; Kuriyama u.c., 2000). Līdz šim Latvijā nav pētīta endodontiski ārstētu sakņu kanālu mikroflora, tās jutība pret antibakteriāliem līdzekļiem un β -laktamāzi producējošu mikroorganismu celmu izplatība.

1.2. Darba mērķis

Darba mērķis ir noteikt mikrofluoru endodontiski pārārstējamajos sakņu kanālos ar hronisku apikālu periodontītu un noteikt tās jutību pret antibakteriāliem sakņu kanālos pielietojamiem līdzekļiem, kā arī β -laktamāzi producējošo celmus Latvijas pacientiem.

1.3. Darba uzdevumi:

1. Identificēt no endodontiski ārstētiem sakņu kanāliem ar hronisku apikālu periodontītu izolētās baktērijas, noteikt to aerotoleranci un Grama krāsošanos.
2. Noteikt no endodontiski ārstētiem sakņu kanāliem izolēto baktēriju sugu prevalenci.
3. Noteikt β -laktamāzi producējošos baktēriju celmus un to izplatību pētījuma pacientiem.
4. Noteikt no endodontiski ārstētiem sakņu kanāliem izolēto baktēriju celmu jutību pret 2, 5% nātrija hipohlorīda šķīdumu, 0, 2% hlorheksidīna diglikonāta šķīdumu un kalcija hidroksīda pastu.
5. Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem un zinātniskās literatūras avotiem, izstrādāt praktiskās rekomendācijas pārārstējamu sakņu kanālu ar HAP skalošanai un pagaidu slēgšanai.

1.4. Darba hipotēzes

1. Iespējams, ka endodontiski ārstētu sakņu kanālu ar hronisku apikālu periodontītu mikroflorā Latvijas pacientiem dominē fakultatīvi anaerobas Grampozitīvās baktērijas.
2. Iespējams, ka no endodontiski ārstētiem sakņu kanāliem izolētie mikroorganismi ir jutīgāki pret nātrija hipohlorīda šķīdumu nekā pret hlorheksidīna diglikonāta šķīdumu un kalcija hidroksīda pastu testējot laboratorijas apstākļos.

1.5. Darba novitāte

Latvijā pirmo reizi pētīta endodontiski ārstētu sakņu kanālu mikroflora un veikta tās jutības noteikšana pret antibakteriāliem sakņu kanālu skalojamiem līdzekļiem un pret visbiežāk izmantoto starpseansu medikamentu - kalcija hidroksīda pastu. Latvijā pirmo reizi veikta arī β -laktamāzi producējošo celmu noteikšana sakņu kanālu mikroflorā. Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem un zinātniskās literatūras avotiem, izstrādātas praktiskās rekomendācijas pārārstējamu sakņu kanālu ar HAP skalošanai un pagaidu slēgšanai.

1.6. Promocijas darba struktūra

Promocijas darbā ir anotācija, ievads, formulēts mērķis, uzdevumi un hipotēzes, ir literatūras apskats, metodoloģijas sadaļa, rezultāti, secinājumi un diskusija. Praktisko rekomendāciju daļa atainota sadaļā aiz diskusijas. Literatūras sarakstā ir 235 autoru un autoru kolektīvu darbi. Promocijas darbs uzrakstīts uz 98 A4 formāta lapaspusēm datora rakstā ar 12 izmēra simboliem un 1,5 rindu atstarpēm, satur 5 tabulas un 13 attēlus.

2. LITERATŪRAS APSKATS

2.1. Apikāla periodontīta definīcija, klasifikācija un rentgenoloģiskā aina

Apikāls periodontīts ir sakņu kanālu sistēmas infekcijas radīts periodonta iekaisums, visbiežāk tas ir lokalizēts process audos zoba saknes galā (Ørstavik & Pitt-Ford, 2007). Endodontiskas izcelsmes iekaisuma aprakstīšanā ir lietotas dažādas diagnostiskas shēmas, klasifikāciju sistēmas un terminoloģija. Apikāls periodontīts literatūrā ir saukts arī par apikālu granulomu, cistu, periradikulāru periodontītu vai periapikālu osteītu. Termins „periradikulārs” iekļauj gan sakņu kanālu infekcijas, gan marginālā periodontīta infekcijas radītus bojājumus, tādēļ, lai uzsvērtu iekaisuma endodontisku izcelsmi ir apstiprināts termins „apikāls periodontīts” (AAE, 2010). Subklasifikācijā iedala akūtu, hronisku, eksacerbējušu apikālu periodontītu un akūtu apikālu abscesu, retāk izmanto dalījumu simptomātiskā un asimptomātiskā apikālā periodontītā (Ørstavik & Pitt-Ford 2007). Akūta vai hroniska periodontīta klīniskā diagnoze var neatbilst audu histoloģiskajam stāvoklim, tādēļ ir sastopami ieteikumi lietot dalījumu simptomātisks/asimptomātisks periodontīts. Tomēr zinātniskajā literatūrā bieži lieto tradicionālo iedalījumu (akūts/ hronisks), kas nav būtiskā pretrunā citām klasifikācijām, jo apikāla periodontīta dažādu formu etioloģija un ārstēšana ir līdzīga.

2.1.tabula

Apikāla periodontīta klasifikācija, klīniskā un rentgenoloģiskā aina

(Ørstavik & Pitt-Ford 2007; AAE, 2010)

Patoloģija	Klīniskā un rentgenoloģiskā (Rtg) aina
Akūts apikāls periodontīts	Akūta iekaisuma aina periodonta ligamentā. Sāpes uz perkusiju, uzkošanu. Nav Rtg izgaismojuma.
Hronisks apikāls periodontīts	Ilgstošs asimptomātisks iekaisums periapikālos audos (granuloma). Palpācija un perkusija negatīva. Rtg redzams izgaismojums.
Eksacerbējis hronisks apikāls periodontīts	Mikroabscess periapikālos audos (granulomā). Simptomi uzkožot un palpējot zobu. Rtg redzams izgaismojums

Tabulas 2.1. turpinājums

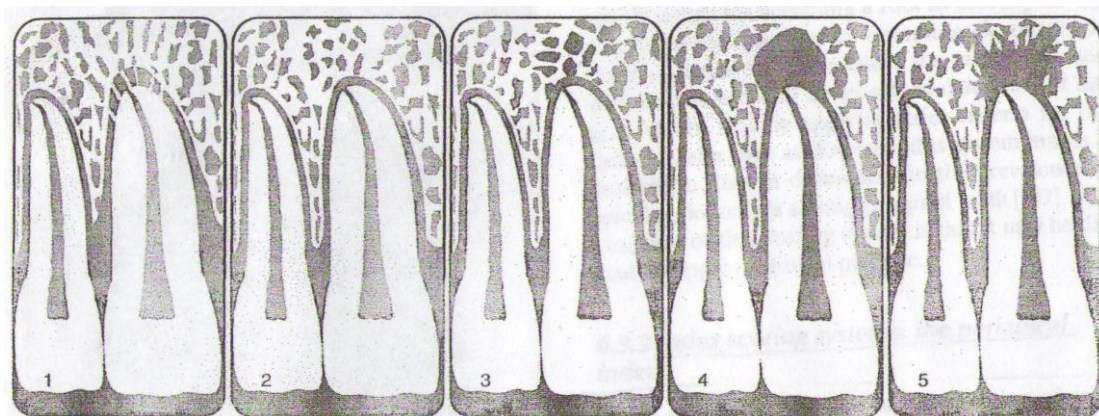
Hronisks apikāls abscess	Mikroabscess periapikālos audos. Nav vai neizteikti simptomi. Ir strutu izdale caur fistuluvai ir parulis. Ir Rtg redzams izgaismojums.
Akūts apikāls abscess	Akūta iekaisuma aina periapikālos audos. Spontānas sāpes, sāpes uz perkusiju, uzkošanu, intraorāls un ekstraorāls pietūkums. Ir Rtg redzams izgaismojums.

Pētījumos bieži tiek iekļauti pacienti ar hronisku apikālu periodontītu, jo tā ir izplatīta un viegli diagnosticējama apikāla periodontīta forma (Eriksen, 2007). Hronisks apikāls periodontīts norit kā asimptomātisks iekaisuma process, kuru diagnosticē mutes dobuma rentgenoloģiskā izmeklēšanā. HAP rentgenoloģiska pazīme ir ar zoba saknes galu saistīts izgaismojums un periodonta spraugas pārtraukums (Huumonen & Ørstavik, 2002). Parasti patoloģija atrodas pie saknes apikālās atveres, bet iekaisums var rasties visās lokalizācijās, kur inficēta sakņu kanālu sistēma savienojas ar periodonta audiem, tādēļ rentgenoloģiski redzams izgaismojums var būt arī laterāli saknei un sakņu furkācijas rajonā.



2.1. att. Apikāla periodontīta rentgenoloģiskā aina endodontiski ārstētam zobam
(attēls no pētījuma arhīva)

Apikāla periodontīta rentgenoloģiskā diagnostikā un endodontiskas ārstēšanas rezultātu novērtēšanai izmanto Periapikālo indeksu (PAI). Šī sistēma ir izveidota balstoties uz klasisko Brynolf pētījumu (Brynolf, 1967). Pētījumā tika rentgenoloģiski analizēti 292 zobu periapikālo audu stāvoklis un veikta šo audu histoloģiska analīze. Iegūto datu interpretācija ļāva veikt rentgenoloģiskās un histoloģiskās ainas korelāciju un PAI indeksa izstrādi (Ørstavik, 1986). PAI piedāvā vizuālu skalu, kas raksturo periapikālo audu veselības stāvokli, ietverot veselu audu stāvokli (PAI=1), nelielas izmaiņas kaula struktūrā (PAI=2), izmaiņas kaula struktūrā ar minerālvielu zudumu (PAI=3), periodontītu ar izteiktu izgaismojumu apeksa rajonā (PAI=4) un izteiktu periodontītu ar ekspansijas pazīmēm (PAI=5).



2.2. att. Periapikālā indeksa skala (Ørstavik, 1986)

Konvencionālo rentgenuzņēmumu izmantošanai apikāla periodontīta diagnostikai ir trūkumi, jo rentgenuzņēmums ir anatomiskas struktūras 2 dimensiju attēlojums un diagnostiku var apgrūtināt apkārtējo struktūru uzslāņošanās. Pētījumos konstatēts, ka periapikālo audu stāvokli ir grūti novērtēt, kad ir nelielas strukturālas audu izmaiņas un šajos gadījumos AP diagnostikā var būt izteikta variabilitāte starp pētniekiem un viena pētnieka izmeklējumiem ar laika intervālu (Kvist u.c., 1994). Diagnostika nesagādā grūtības, ja periapikāls izgaismojums ir labi redzams, saistīts ar saknes galu un ir tipiskā ūdens piles formā (Huumonen & Ørstavik, 2002). Ja šāda atradne ir zobam ar nekrotisku pulpu, tad tiek uzskatīts, ka patoloģijai ir endodontiska izcelsme.

Epidemioloģiskos pētījumos un pacientu klīniskā izmeklēšanā tiek izmantotas arī ortopantomogrammas un bieži tiek diagnosticēts apikāls periodontīts endodontiski ārstētiem zobiem (Eriksen, 2007). Jāuzsver, ka epidemioloģiskos pētījumos nav

iespējams novērtēt apikālo audu dzīšanas dinamiku, jo nav zināms vai AP ir bijis pirms ārstēšanas. Ne vienmēr apikāls periodontīts endodontiski ārstētam zobam ir interpretējams kā ārstēšanas neveiksme.

Pēdējā dekādē zobārstniecībā palielinājusies konusa stara datortomogrāfijas (KSDT) izmantošana. KSDT rada sejas- žokļu rajona 3 dimensiju attēlu, pacientam radot mazāku starojuma devu nekā konvencionālā datortomogrāfija (Arnheiter 2006). Pētījumos ir salīdzināta AP diagnostika ar konvencionālajām rentgenoloģijas metodēm un KSDT un pierādīts, ka konusa stara datortomogrāfijas metodei ir augsta sensitivitāte apikālas patoloģijas diagnostikā. Izmantojot KSDT tiek noteikta augstāka apikāla periodontīta prevalence pētījumos iekļautajiem pacientiem (Estrela u.c., 2008). Ir analizēta periapikālo un KSDT uzņēmumu precizitāte AP diagnostikā, salīdzinot ar „zelta standartu”- audu histoloģisku analīzi un secināts, ka KSDT sensitivitāte ir 0,91, bet periapikālie uzņēmumi nediagnosticē AP lielā daļā gadījumu, kad patoloģija eksistē (de Paula-Silva u.c., 2009). AP diagnostikas sensitivitāte periapikālajiem un panorāmas uzņēmumiem ir tikai 0,55 un 0,28 (Estrela u.c., 2008).

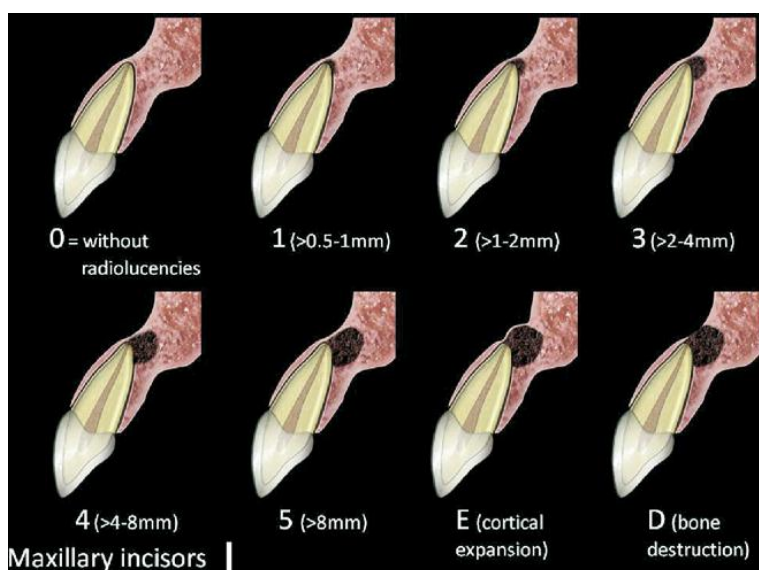


2.3. att. Periapikālais uzņēmums, kas nediagnosticē AP apakšžokļa molāra distālajai saknei (Estrela u.c., 2008)



2.4. att. KSDT uzņēmums, kas diagnosticē AP attēlā 2.3. redzamajam apakšžokļa molāram (Estrela u.c., 2008)

2008. gadā *Estrela* ar līdzautoriem izstrādāja jaunu konusa stara dator-tomogrāfijas PAI sistēmu. Indeks tika izveidots analizējot lielu skaitu KSDT uzņēmumu un veicot audu destruktijas izmēra mērījumus. Sešu punktu (0-5) sistēmai tika pievienotas 2 variables (Estrela u.c., 2008) - E (kortikālā kaula ekspansija) un D (kortikālā kaula destruktija) (att.2.5.).



2.5. att. Konusa stara datortomogrāfijas PAI sistēma (Estrela u.c., 2008)

2.2. Sakņu kanālu mikrobioloģijas pamati

2.2.1. Ieskats vēsturē

1876. gadā Roberts Kohs publicēja vēsturisku pētījumu par *Bacillus anthracis*, kurā pierādīja šī mikroorganisma specifisko saistību ar slimību. Šis darbs radīja jaunu konceptuālu izpratni par daudzu medicīnisku problēmu mikrobioloģisko izcelsmi un veicināja pētījumus par cilvēka un dzīvnieku slimību etioloģiskajiem faktoriem (Madigan u.c., 2003).

1890. gadā *WD Miller* publicēja darbu par cilvēka zoba pulpas mikrobioloģiskajiem izmeklējumiem, kurā aprakstīja dažādus mikroorganismus inficētā zoba pulpā un norādīja, ka liela daļa no tiem nav kultivējami (Miller, 1890). Tomēr vairākas desmitgades mikroorganismu nozīme pulpas iekaisuma un apikāla periodontīta patogēnēzē bija neskaidra. 1926. gadā veiktā pētījumā baktērijas tika atrastas arī periapikālo audu paraugos, bet netika uzskatītas par audu iekaisuma galveno faktoru (Madigan u.c., 2003). Tika uzskatīts, ka iekaisumu var radīt arī nekrotiska pulpa, audu šķidrums vai sakņu kanālu pildījums.

Ievērojams progress sakņu kanālu infekcijas izpētē sākās pagājušā gadsimta sešdesmitajos gados. 1965. gadā *Kakehashi* un līdzautori publicēja savu fundamentālo darbu par mikroorganismu nozīmi apikāla periodontīta izcelsmē. Pētījumā sterilām žurkām un parastos apstākļos turētiem dzīvniekiem tika jārogēni atvērta pulpa un pieļauta tās komunikācija ar mutes dobumu. Nesterilos apstākļos turētiem dzīvniekiem izveidojās pulpas un periapikālo audu iekaisums, bet steriliem dzīvniekiem tika konstatēta dentīna tiltiņa izveidošanās bez audu bojājuma pazīmēm (Kakehashi u.c., 1965). Šajā periodā pētījumos iegūtie rezultāti pilnībā nebija ticami, jo netika izmantotas anaerobas vākšanas un kultivācijas metodes, liela daļa uz skābekli jūtīgu baktēriju bija nekultivējamas. Tika uzlabotas paraugu vākšanas tehnikas, barotnes un ieviestas anaerobas kultivācijas tehnikas (Möller, 1966). Adekvātu anaerobo tehniku lietošana pierādīja, ka primāri inficētā sakņu kanālā dominē obligāti anaerobie mikroorganismi, tika atrastas arī mikroaerofilas un fakultatīvi anaerobas baktērijas (Bergenholtz u.c., 1974; Kantz u.c., 1974; Sundqvist, 1976). Mikroorganismu nozīmi apikāla periodontīta izcelsmē apstiprināja arī *Sundqvist* pētījums, jo baktērijas tika izolētas no devitāliem zobiem ar apikālu periodontītu, bet netika atrastas devitālu zobu sakņu kanālos bez AP (Sundqvist, 1976).

Pagājušā gadsimta astoņdesmitajos gados tika veikti pētījumi, kuros noskaidroja apstākļus, kādos sakņu kanālu mikroflora attīstās, nostabilizējas un kļūst patogēna (Dahlen u.c., 1980, Fabricius u.c., 1982). Klīniskie pētījumi un eksperimenti ar dzīvniekiem pierādīja, ka audu šķidrums un sterila pulpa neizraisa periapikālo audu iekaisumu (Fabricius u.c., 1982), bet jaukta mikroflora spēj izsaukt iekaisumu (Sundqvist u.c., 1979). Moller 1981. gadā pētījumos ar pērtiņiem pierādīja, ka apikāls periodontīts rodas zobiem ar inficētu nekrotisku pulpu, bet neinficēta nekrotiska pulpa nerada apikālu audu bojājumu (Moller u.c., 1981). Mikroorganismu klātbūtne sakņu kanālos tika pierādīta ar tumša redzes lauka metodi un transmisijas elektronu mikroskopu (Thilo u.c., 1986; Nair u.c., 1987). Šajā dekādē parādījās arī pētījumi par primāri inficētu sakņu kanālu mikrofloras jutību uz sakņu kanālu ārstēšanas procedūrām un medikamentiem (Bystrom u.c., 1985; Haapasalo & Ørstavik 1987).

Deviņdesmitajos gados tika pierādīta noteiktu mikroorganismu sugu saistība ar klīniskajiem simptomiem, anaerobās baktērijas tika izolētas vairāk kā 70 % gadījumu, kad bija sāpes, pietūkums vai jutība uz perkusiju (Gomes u.c., 1994; Gomes u.c., 1996). Pētnieku interese tika pievērsta arī endodontiskas ārstēšanas rezultātu novērtēšanai un apikāla periodontīta izplatībai (Eriksen, 1991). Tika veikti pētījumi, kuros noteica endodontiski ārstētu sakņu kanālu mikrofluoru (Siren u.c., 1997; Molander u.c., 1998; Sundqvist u.c., 1998) un nedzīstošas periapikālas patoloģijas iemeslus (Nair u.c., 1993; Nair u.c., 1999). Galvenās baktērijas, kas tika atrastas izmantojot kultivācijas metodi bija grampozitīvi koki, nūjiņas un filamenti. Tā kā pārārstējamās sakņu kanālos atrada daudz mazāku skaitu baktēriju, tika meklēti apikāla periodontīta nemikrobu dabas izraisītāji. Šajā dekādē mutes dobuma un sakņu kanālu mikrofloras pētījumos tika ieviestas molekulārās identifikācijas metodes. Šo metožu izmantošana pierādīja, ka 40 līdz 50% mutes dobuma baktēriju pieder nezināmām un līdz šim nekultivējamām sugām, kā arī identificēja lielāku baktēriju izolātu skaitu un jaunas baktēriju sugas gan primāri inficētos, gan pildītos sakņu kanālos (Siqueira & Roca, 2005). Ar molekulārām identifikācijas metodēm ir pierādīta arī herpes vīrusu klātbūtne pulpā un periapikālos audos (Chen u.c., 2009; Li u.c., 2009). Molekulārās identifikācijas metožu izmantošana atklāja, ka a) dažādas endodontiskas infekcijas veido jauktas mikrobu komūnas (Machado u.c., 2007; Siqueira u.c., 2004), b) inficētos kanālos atrodamas iepriekš nezināmas un nekultivētas baktērijas, c) baktēriju komūnas saistītas ar konkrētu klīnisku stāvokli, piemēram, hronisku apikālu periodontītu, akūtu apikālu abscesu (Roca u.c., 2004),

d) dažādu indivīdu ar vienu klīnisku slimību baktēriju komūnās var būt liela individuāla atšķirība (Siqueira u.c., 2009), e) starp indivīdiem atšķirība ir stiprāk izteikta, ja indivīdi ir apsekoti dažādās ģeogrāfiskās atrašanās vietās (Machado u.c., 2007; Siqueira u.c., 2004; Rokas u.c., 2004; Siqueira u.c., 2008).

Jaunu pierādījumu rezultātā pēdējos gados ir radusies jauna koncepcija, kas uzskata baktēriju komūnu kā atsevišķu patogenitātes vienību. Slimības smaguma pakāpe, kas pamatota uz slimības pazīmēm un simptomiem, vai audu atbilde uz ārstēšanu var būt saistīta ar baktēriju komūnu sastāvu (Siqueira & Rocas, 2009). Šī koncepcija tiek attiecināta uz visām trim pamatslimībām zobārstniecībā – kariesu, marginālu periodontītu un apikālu periodontītu (Marsh u.c., 2003).

2.2.2. Sakņu kanālu infekcijas attīstība un biofilma

Mutes dobumā sastopamas vairāk kā 500 mikroorganismu sugas un tās meklē barības vielas un piemērotu ekoloģisko nišu (Moore u.c. 1994). Biežāk sastopamās mutes dobuma infekcijas slimības- kariess un periodonta patoloģija rodas vietās, kur ir nostabilizējusies mikroorganismu biofilma un radušās vides izmaiņas (Marsh u.c., 2005). Sakņu kanālu sistēma ir pasargāta no invāzijas, kamēr emaljas un cementa slāņi ir intakti. Šo struktūru bojājums kariesa, plaisu, traumu un periodonta patoloģiju gadījumā rada ceļu mikroorganismu invāzijai caur dentīna tubuļiem (Lowe u.c., 2002; Lowe u.c., 2004). Teorētiski visām sugām ir iespēja invadēt un inficēt pulpas telpu, tomēr no sakņu kanāliem tiek izolēts ierobežots mikroorganismu sugu skaits. Starpību starp potenciāli iespējamo un no sakņu kanāliem izolēto mikroorganismu sugu skaitu izskaidro fakts, ka sakņu kanālu sistēma ir unikāla vide, kurā infekcijas gaitu un veidu nosaka bioloģiska selekcija (Sundqvist & Figdor 2003). Sakņu kanālu mikrofloru nosaka skābekļa daudzums vidē, barības vielu pieejamība, mikroorganismu patogenitāte un virulence, mikroorganismu sugu mijiedarbība, mikroorganismu dzīvesveids biofilmā, saimnieka organisma audu aizsardzības mehānismi (Sundqvist & Figdor, 2003). Barības vielu pieejamība un veids ir svarīgi faktori, kas ietekmē mikroorganismu augšanu sakņu kanālu sistēmā. Barības vielas var būt no mutes dobuma, sabrukušī saistaudi, dentīna tubuļu saturs, serumam līdzīgs periapikālo audu šķidrums (Sundqvist, 1992).

Sakņu kanālu infekcijas attīstību nosacīti var iedalīt 3 fāzēs. Sākuma fāzē saharolītiskās baktērijas sagremo pieejamos ogļhidrātu, radot pienskābi. Šo mikroorganismu darbība mazinās, jo barības vielu daudzums ir ierobežots. Nākamajā

fāzē savairojas baktērijas, kas fermentē aminoskābes un proteīnus un no seruma glikoproteīniem atdalītus ogļhidrātus. Trešajā fāzē savairojas anaerobās baktērijas un notiek tālāka proteīnu degradācija. Sakņu kanālu koronālajā daļā, kas savienota ar kariozo bojājumu dominē fakultatīvi anaerobās baktērijas, bet apikālajā daļā dominē obligāti anaerobie mikroorganismi (Baumgartner & Falkler, 1991).

Periapikālo audu bojājums rodas mikroorganismu un to produktu iedarbības rezultātā uz šiem audiem (Baumgartner & Falkler, 1991). Audu atbilde ir tieši proporcionāla mikroorganismu virulencei un skaitam. Virulence ir infekcijas aģenta potenciālā spēja izraisīt slimību un ir atkarīga no vairāku gēnu koordinētas ekspresijas (Sedgley, 2009). Gēni nosaka spēju saistīties pie virsmām un citiem mikroorganismiem, invāzijas spēju, toksīnu un enzīmu produkciju, spēju izdzīvot noteiktā vidē, spēju izvairīties no saimnieka aizsardzības mehānismiem un savākt barības vielas. Vairums virulences gēnu ir kodēti mobilos ģenētiskos elementos un var tikt nodoti citiem mikroorganismiem, tajā skaitā nepatogēnām sugām (Olsen & Dahlen, 2004).

Virulences faktoru izpausmi regulē apkārtējās vides signāli, bads, populācijas lielums, vides pH, temperatūra, dzelzs daudzums, skābekļa daudzums vidē. Nekrotiskā sakņu kanālu sistēmā oksidēšanās-reducēšanās potenciāls ir ļoti zems un ir zemāks nekā dziļās smaganu kabatās (Haapasalo et al., 2003). Atkarībā no vides apstākļiem, daži virulences gēni var tikt ieslēgti vai izslēgti, nodrošinot mikroorganismu adaptāciju (Sedgley, 2009). Pārārstējamos sakņu kanālos vides apstākļi un barības vielu daudzums ir atšķirīgi no neārstētiem sakņu kanāliem. Lai izdzīvotu barības vielu trūkuma apstākļos mikroorganismi aktivē kompleksus molekulārās regulācijas mehānismus un izpauž bada gēnus. Galvenie mehānismi, kas palīdz baktērijām izdzīvot pildītā sakņu kanālā ir enerģijas patēriņa kontrole, metabolisma pazemināšana un barības vielu savākšanas spēju palielināšana (Lazazzera, 2000).

Liela nozīme sakņu kanālu infekcijā ir baktēriju dzīvesveidam biofilmā un starpšūnu komunikācijas mehānismiem. Termins „biofilma” tika ieviests, lai apzīmētu mikroorganismu (baktēriju, sēņu, protozoju) nogulsnešanos plānā slānī uz dabā sastopamām virsmām (Costerton u.c., 1978). Šis termins tika ieviests medicīniskajā mikrobioloģijā 1982. gadā, kad *Tom Marrie* aprakstīja inficētu kardiostimulatoru virsmu pētījumus (Marrie u.c., 1982).

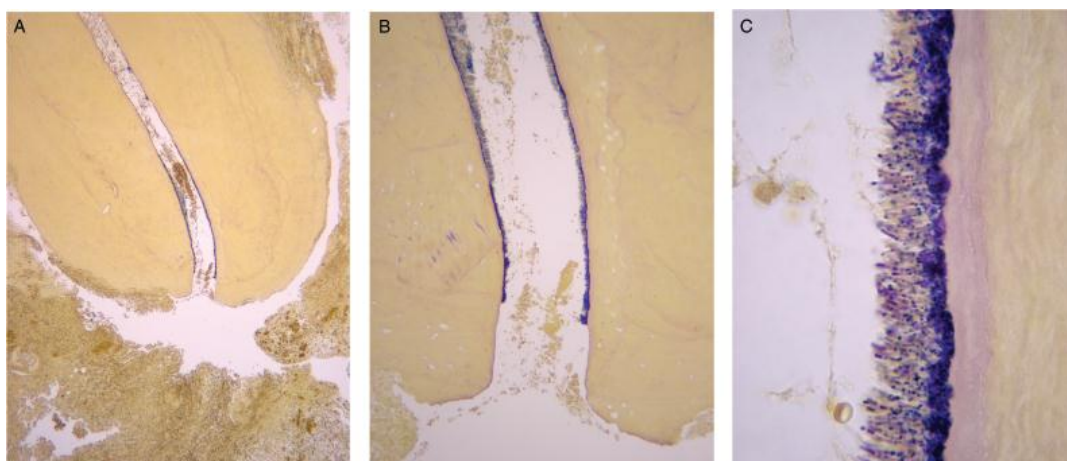
Biofilma ir matricā esošas baktēriju šūnu mikrokolonijas (att.2.6). Matrica sastāv no eksopolisaharīdiem, proteīniem, sāļiem, šūnu materiāla ūdens šķīdumā.

Šķīdumā brīvi peldošas baktērijas tiek sauktas par planktoniskiem mikroorganismiem un tie ir biofilmu veidojošo baktēriju avots. Dabīgā vidē planktoniski mikroorganismi ir reti sastopami, jo mikroorganismiem ir raksturīga tendence nosēsties uz virsmām un veidot saistītas kolonijas. Šūnas izdala adhezīvas vielas, piemēram, polisaharīdus un proteīnus, kas ir būtiski primārai saistībai pie virsmas un starp mikroorganismiem biofilmā. Biofilma veidojas uz jebkuras sistēmas virsmas, kas nonāk kontaktā ar dabīgu šķīdumu (Costerton, 1999). Pēdējās dekādēs ir veikti daudzi biofilmas veidošanās un mikroorganismu mijiedarbības pētījumi *in vitro* un *in vivo* (Lee u.c., 1996; Zaura-Arite u.c., 2001). Ir aprakstītas trīs biofilmas veidošanās fāzes. Pirmajā fāzē notiek makromolekulu (proteīnu, glikoproteīnu, mikroorganismu produktu) nosēšanās uz virsmas, veidojot plānu plēvīti, kas savukārt veicina selektīvu mikroorganismu adhēziju. Otrajā fāzē notiek planktonisko mikroorganismu adhēzija un koadhēzija uz struktūras virsmas. Piesaistīšanās tiek stiprināta ar polimēru produkciju un šūnu virsmu struktūru izvērsanos. Agrīni kolonizējošām baktērijām ir liela nozīme citu baktēriju koadhēzijā. Piemēram, streptokoki sākotnēji piesaistās zoba audu virsmai un atvieglo Grampozitīvo un Gramnegatīvo mikroorganismu adhēziju (Kolenbrander u.c., 2002). Trešajā stadijā notiek piesaistīto mikroorganismu metabolisms un vairošanās, kā rezultātā izveidojas labi strukturēta jauktu mikroorganismu komūna (Buschner & van der May, 2000). Precīzi biofilmas veidošanās mehānismi sakņu kanālu sistēmā no pulpas infekcijas brīža līdz totālai pulpas nekrozei ir grūti izpētāmi un pārsvarā tiek aprakstīti hipotētisku modeļu veidā (Svensater & Bergenholtz, 2004). Baktērijas penetrē pulpu un sākumā inficētajā rajonā var nebūt sastopamas biofilmas veidā, jo pulpas veselie audi norobežo iekaisuma procesu. Infekcijai progresējot, notiek inficēto pulpas audu sabrukums un baktēriju savairošanās. Tiek uzskatīts, ka galvenais biofilmas veidošanās nosacījums uz sakņu kanālu sistēmas sienām ir pulpas nekroze. Pulpas nekrozes gadījumā ir inficēta visa sakņu kanālu sistēma un tā ir klāta ar biofilmu. Saimnieka organisma aizsardzības mehānismi nespēj tieši iedarboties uz nekrotiska sakņu kanāla infekciju, jo tā telpiski nav pieejama. Nekrotiskā pulpa nav asins cirkulācijas un tadēļ imūnkompetento šūnu un mediatoru piegāde un iedarbība nav iespējama (Lin u.c., 2006).

Visvairāk pētītā biofilmas struktūra zobārstniecībā ir zobu pelikula un aplikums. Biofilmas struktūra uz inficēta sakņu kanāla sienas tika identificēta ar transmisijas elektronu mikroskopu 1987. gadā (Nair, 1987). Tika pētīts un aprakstīts

kanālu saturs 31 ekstrahētam zobam ar izteiktu kariesu un periapikālu procesu. Autors *Nair* konstatēja, ka daļa mikroorganismu atrodas suspensijā un ievēroja blīvu baktēriju slāni uz sakņu kanālu sienām. Starp mikroorganismiem atradās amorfa substance, kas tika interpretēta kā baktēriju izcelsmes ekstracelulāra matrica. Mikroorganismi biofilmas veidā atrasti arī uz endodontiski ārstētu zobu ar apikālu periodontītu saknes gala virsmas (Tronstad u.c., 1990; Svensater u.c., 2004).

Biofilmas struktūra nodrošina lielāku baktēriju izturību pret ārēju faktoru iedarbību nekā planktoniskiem mikroorganismiem un šie mikroorganismi atšķiras arī fenotipiski (93 Lewis 2001). Mikroorganismiem biofilmā ir augstāks patogenitātes potenciāls un ir daudz priekšrocību salīdzinājumā ar planktoniskām šūnām (89 Svensater 2004). Biofilmā mikroorganismi kooperējas ar enzīmiem, tādējādi var sagremot makromolekulas, izturēt badu un ātri reaģēt uz barības vielu nonākšanu sakņu kanālā. Mikroorganismi biofilmā ir 2-1000 reižu izturīgāki pret antibakteriāliem jeb pretmikrobu līdzekļiem (Gilbert, u.c., 2002, Johnson u.c., 2002). Biofilmā baktērijas atrodas blīvos agregātos, kas veicina šūnu komunikāciju un kolektīvo uzvedību. Komunikāciju nodrošina pašģenerējošas signālu molekulas t.s. autoinduktori. Starpšūnu komunikācijas fenomenu sauc par *quorum sensing* un tas piemīt gan Grampozitīvām, gan Gramnegatīvām baktērijām (Diggle u.c., 2007). *Quorum sensing* starp sugām palielina baktēriju izdzīvošanas spēju un palīdz veidot komūnas, kurās mikroorganismi var iegūt jaunas īpašības un priekšrocības (Williams u.c., 2007).



2.6. att.Mikroorganismu biofilma uz sakņu kanāla sienas

(Svensater & Bergenholtz, 2004)

2.2.3. Sakņu kanālu patogēns

Pagājušā gadsimtā mikrobiāla patogēna klasiskā definīcija ir mainīta, ņemot vērā saimnieka-patogēna mijiedarbības aspektus. Par patogēnu tiek uzskatīts mikroorganisms, kas spēj izraisīt saimnieka audu destrukciju tiešas vai netiešas iedarbības rezultātā (Casadevall & Pirofski, 1999). Zinātniskajā literatūrā kā sakņu kanālu patogēnu definē mikroorganismu, kas ir spējīgs radīt apikālā periodonta audu destrukciju (Sundqvist, 2003).

Sakņu kanālu infekcija atšķiras no citām zobu infekcijas slimībām, jo mikroorganismi iedzīvojas telpā, kas primāri ir sterila. Tādēļ jebkura baktēriju suga, kas tiek izolēta no inficētiem sakņu kanāliem ir potenciāls sakņu kanālu patogēns vai ir nozīmīga mikrobu komūnas ekoloģijā (Siqueira & Rocas, 2009). Ap 400 mikroorganismu sugu ir izolētas no sakņu kanāliem ar dažādām apikāla periodontīta formām. Vairums šo sugu dažādās kombinācijās tiek atrastas primārā sakņu kanālu infekcijā, bet mazāks skaits sekundārā un persistentā infekcijā (Siqueira & Rocas, 2005).

Pētījumos ir grūti pierādīt vienas sugas nozīmi AP etioloģijā. Klasiskā pētījumā 8 mikroorganismu sugu kolekcija, kas iegūta no inficēta sakņu kanāla ar apikālu periodontītu tika uzsēta pērtiķu zobos kā monoinfekcija vai sugu kombinācijas. Eksperimenta beigās viena suga- *Bacteroides oralis* (tagad *Prevotella oralis*) dominēja jauktajās infekcijās un uzrādīja audu destrukcijas radīšanas potenciālu. Savukārt *B. oralis* nebija iespējams izolēt no kanāliem, kuros tā bija inokulēta kā monoinfekcija (Fabricius u.c., 1982). Šie fakti veicina apikāla periodontīta attīstības semispecifisko mikroorganismu hipotēzi, kas nosaka, ka dažas baktēriju grupas ir biežāk iesaistītas dažādu apikāla periodontīta formu attīstībā un svarīga ir sugu mijiedarbība un sinerģija (Sundqvist, 2003).

Pētījumos tiek noteikta mikroorganismu sugu izplatība inficētos sakņu kanālos un bieži tiek izolēta jaukta mikroflora. Šo datu interpretācijā var būt grūtības, jo nav iespējams noteikt, kuras sugas ir oportūnistiskas un kuras – patogēnas. Oportūnistiskas sugas var augt sakņu kanālu sistēmā pulpas nekrozes rezultātā un var nebūt periapikālo audu iekaisuma cēlonis. Turklāt, vides izmaiņas var veicināt oportūnistisko sugu savairošanos un to augsta izplatība var radīt grūtības šo sugu atšķiršanā no patogēnajām sugām (Niazi u.c., 2010).

Vairāk kā pirms 100 gadiem Kohs izvirzīja galvenos postulātus, kas kļuva par infekcijas slimību cēloņsakarību noteikšanas standartu. Šie postulāti ir pārskatīti un

papildināti atbilstoši mūsdienu zinātnes uzskatiem. Socransky un Haffajee 1997. gadā aprakstīja kritērijus, kas nosaka cēloņsakarības starp mikroorganismiem un periodonta slimību, to lielākā daļa zinātniskajā literatūrā tiek attiecināti arī uz sakņu kanālu infekciju (Socransky & Haffajee, 1997). Endodontijā nav iespējams pilnībā realizēt Koha un Socransky postulātus, jo nav viena konkrēta mikroorganisma vai specifiskas mikroorganismu kombinācijas, kas būtu „galvenais” patogēns. Lai mikroorganisms nostabilizētos sakņu kanālu sistēmā un piedalītos apikāla periodontīta patogēnēzē, tam ir jāpiemīt sakņu kanālu patogēna īpašībām (Siqueira, 2002).

Sakņu kanālu patogēnu īpašības ir sekojošas:

1. Lai iniciētu un uzturētu periapikālu patoloģiju, mikroorganismam sakņu kanālu sistēmā ir jābūt pietiekošā daudzumā.
2. Mikroorganismam jāpiemīt virulences faktoriem, kuriem jāizpaužas sakņu kanālu infekcijā.
3. Mikroorganisma telpiskajam novietojumam sakņu kanālu sistēmā jānodrošina virulences faktoru nokļūšanu periapikālos audos.
4. Sakņu kanālu sistēmas videi jāveicina mikroorganismu izdzīvošanu un augšanu, kā arī virulences gēnu ekspresiju.
5. Pietiekoša saimnieka imūnā audu aizsardzības reakcija, kas novērš infekcijas izplatīšanos, kā arī veicina periapikālos audu bojājumu.

2.3. Sakņu kanālu mikrofloras iedalījums un raksturojums

Sakņu kanālu infekcija ir dinamisks process, tā dažādās stadijās un klīniskās situācijās dominē atšķirīgi mikroorganismi. Endodontiska infekcija var būt primāra, sekundāra, persistenta un ekstraradikulāra.

2.3.1. Primāra infekcija

Primāru infekciju rada baktērijas, kas ieradušās vitālā iekaisušā pulpā caur kariozo dobumu vai baktērijas, kas inficējušas jau nekrotiskus audus. Par primāru sakņu kanālu infekciju uzskata līdz brīdim, kamēr nav bijusi nekāda profesionāla iejaukšanās (Siqueira & Rokas, 2009). Pulpas nekrozes gadījumā ir inficēta visa sakņu kanālu sistēma, sakņu kanāla sienas, audu atliekas, sānu kanāli un dentīna tubuļi. (Sjogren u.c., 1997; Drucker u.c., 2000). Neārstētas pulpas nekrozes sekas bieži ir hroniska apikāla periodontīta attīstība.

Primāra HAP mikroflorā dominē galvenokārt anaerobās baktērijas, kas veido jauktu komūnu. Vienā sakņu kanālā, izmantojot molekulārās identifikācijas metodes atrod vidēji 10 – 20 baktēriju sugu (Siqueira u.c., 2004; Siqueira u.c., 2005; Munson u.c., 2002; Rocas u.c., 2008). Baktēriju blīvums vienā kanālā vidēji ir no 10^3 līdz 10^8 (Sakamoto u.c., 2007; Blome u.c., 2008; Siqueira u.c., 2007; Vianna u.c., 2006). Lielāks blīvums tiek atrasts gadījumos, kad periapikālais iekaisums ir rentgenoloģiski lielāks vai ir simptomi (Sundqvist, 1976).

Gadījumos, kad hronisks periodontīts saistīts ar fistulu (hronisks apikāls abscess), pētījumos atrod vidēji 17 sugu vienā sakņu kanālā (Rocas & Siqueira, 2008). Ir aprakstīts, ka rentgenā redzamais periapikāla izgaismojuma lielums ir proporcionāls baktēriju sugu skaitam kanālā (Sundqvist, 1976; Rocas & Siqueira 2008; Siqueira u.c., 2007). Pētījumā ar molekulārām identifikācijas metodēm gadījumos, kad izgaismojuma izmērs ir neliels (<5mm), ir atrastas 12 baktēriju sugas. Gadījumos, kad izgaismojuma lielums ir no 5 līdz <10 mm, tika atrastas 16 sugas, bet ja izgaismojums ir lielāks par 10 mm diametrā - 20 baktēriju sugas. Ir konstatēts, ka dažos kanālos ar ļoti lielu rentgenoloģiski redzamu apikālu bojājumu var būt pat vairāk kā 40 baktēriju sugu (Rocas & Siqueira, 2008).

Gan akūtā, gan hroniskā primārā infekcijā biežāk atrastās baktēriju sugas pieder Gr-negatīvu baktēriju - *Fusobacterium*, *Dialister*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Tannerella*, *Treponema*, *Camphylobacter*, *Veillonella* ģintīm un Gr-pozitīvo baktēriju - *Parviromas*, *Filifactor*, *Pseudoramibacter*, *Olsenella*, *Actinomyces*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* un *Eubacterium* ģintīm (Sundqvist, 1976; Siqueira u.c., 2005; Saito u.c., 2006; Sakamoto u.c., 2006; Munson u.c., 2002; Rocas & Siqueira, 2008, Vickerman u.c., 2007; Khemaleelakul u.c., 2002; Fouad u.c., 2002; Siqueira u.c., 2001; Foschi u.c., 2005).

Molekulārās mikroorganismu identifikācijas metodes ir apstiprinājušas agrāk ar kultivācijas metodēm noteikto primāras infekcijas patogēno baktēriju saistību ar apikālu patoloģiju. Šīs baktērijas ir *Fusobacterium nucleatum*, *Parviromas micra* (agrāk *Peptostreptococcus micros*), *Porfiromonas* sugas (*P.endodontalis*, un *P.gingivalis*), *Prevotella* sugas (*P.intermedia* un *P.nigrescens*) un *Pseudoramibacter alactolyticus* (Rocas & Siqueira, 2008, Fouad u.c., 2002; Siqueira u.c., 2001; Baumgartner u.c., 2004; Jung u.c., 2000).

Svarīgs ir fakts, ka primārā infekcijā visizplatītākās baktēriju sugas var būt atšķirīgas dažādos pētījumos. To var izskaidrot ar izmeklēšanas metožu jutīgumu un

specifiskumu, pētījuma ģeogrāfisko novietojumu, klīnisko diagnožu noteikšanas precizitāti (Siqueira & Rokas, 2009).

Akūta apikāla abscesa (AAA) gadījumā mikroflorā dominē anaerobā infekcija (Siqueira u.c., 2004; Sakamoto u.c., 2006; Khemaleelakul u.c., 2002; Kuriyama u.c., 2000; de Sousa u.c., 2003). Baktēriju skaits kanālā variē no 10^4 līdz 10^9 koloniju (Khemaleelakul u.c., 2002; Lewis u.c., 1986) un tas ir salīdzinoši lielāks nekā hroniska apikāla periodontīta gadījumā. Molekulārās mikrobu identifikācijas metodes uzrāda arī augstāku baktēriju sugu skaitu kanālā (12 līdz 18 sugas) nekā HAP mikroflorā (Siqueira u.c., 2004; Sakamoto u.c., 2006). Akūta apikāla abscesa mikroflorā ir atšķirīgas komūnās dominējošās baktēriju sugas nekā HAP mikroflorā un izmaiņas komūnu struktūrā veicina simptomu rašanos (Machado u.c., 2007). AAA mikroflorā biežāk atrastās baktērijas pieder *Treponema*, *Porphyromonas*, *Dialister*, *Synergistes*, *Prevotella*, *Olsenella* ģintīm, kā arī *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens*, *Parvimonas micra* sugām (Siqueira & Rokas, 2009). Pamatojoties uz molekulārām mikrobu identifikācijas metodēm, tiek uzskatīts, ka ap 40% no sugām vēl joprojām nav kultivētas (Sakamoto u.c., 2006).

Pašlaik nav pārliecinošu pierādījumu, ka atsevišķas specifiskas baktēriju sugas ir saistītas ar akūta apikāla periodontīta simptomiem. Tika uzskatīts ka dažas Gr-negatīvas anaerobās baktērijas (*Fusobacterium*, *Parvimonas* un *Peptostreptococcus* ģintīm piederošas sugas) ir saistītas ar simptomu rašanos, bet šīs baktērijas tiek atrastas arī gadījumos bez simptomiem (Baumgartner u.c., 1999; Siqueira u.c., 2000; Jung u.c., 2000). Iespējams, ka simptomu etioloģijā ir nozīme sekojošiem faktoriem: a) noteiktu baktēriju sugu dažādu celmu virulences atšķirībai, b) baktēriju mijiedarbībai jauktā komūnā, kas veicina papildus sinerģisku efektu starp sugām, c) baktēriju populācijas blīvumam, d) vides regulētai virulences faktoru izpausmei, e) saimnieka organisma rezistencei un f) ģenētiskiem faktoriem (Siqueira & Rokas, 2009).

2.3.2. Sekundāra un persistenta infekcija

Sekundāru infekciju rada mikroorganismi, kas nav sastopami primārā sakņu kanālu infekcijā un ir nokļuvuši sakņu kanālos ārstēšanas gaitā, starp seansiem vai pēc ārstēšanas. Sekundāra infekcija nostabilizējas, kad penetrējušie mikroorganismi izdzīvo un kolonizē sakņu kanālu sistēmu (Siqueira, 2002). Persistentu infekciju rada mikroorganismi, kas ir izturējuši sakņu kanālu dezinfekcijas procedūras, tie var būt

gan primāras, gan sekundāras infekcijas dalībnieki (Siqueira. 2002). Persistenta un sekundāra infekcija var radīt ilgstošu eksudāciju, ilgstošus simptomus, paasinājumus un iekaisuma nedzīšanu (Siqueira & Rokas, 2009).

Persistentu infekciju nosacīti var iedalīt īslaicīgi un ilglaicīgi persistējošā mikroflorā. Īslaicīgi persistējoša infekcija ir baktērijas, kuras tiek izolētas tūlīt pēc sakņu kanālu apstrādes vai medikamenta aplikācijas, pētījumos parasti tiek atrastas no 1 līdz 5 sugām kanālā un 10^2 - 10^5 šūnu paraugā (Sakamoto u.c., 2007; Siqueira u.c., 2007).

Gr-negatīvās baktērijas, kas raksturīgas primārai infekcijai, tiek retāk atrastas paraugos pēc sakņu kanālu mehāniskas apstrādes vai medikamenta ievietošanas, bet bieži tiek izolētas Gr-pozitīvo baktēriju *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus* sugas, ka arī *P. micra*, *P. alactolyticus*, *Enterococcus faecalis* un *O. uli* (Peters u.c., 2002; Chu u.c., 2006; Siqueira u.c., 2007). Šie pētījumi pierāda, ka sakņu kanālu sistēmas mehāniska un ķīmiska apstrāde nenodrošina sterīlu vidi, bet veic mikrofloras redukciju. Konstatēts, ka neviena suga netiek atklāta izteikti biežāk par citām, bet ir pierādīta līdz šim nekultivējamu baktēriju klātbūtne (Sakamoto u.c., 2007).

Ilglaicīgi persistējoša infekcija ir mikroorganismi, kas sastopami endodontiski ārstētos sakņu kanālos ar apikālu periodontītu. Sakņu kanālu vide ārstēšanas gaitā un pēc ārstēšanas ir atšķirīga no primāri inficētas un selekcijas veidā izdzīvo izturīgas, attiecīgajiem vides apstākļiem piemērojušās mikroorganismu sugas, kuras, iespējams, uztur vai rada apikālu periodontītu šiem zobiem. Šajā situācijā mikroorganismam jāspēj izdzīvot pildītā sakņu kanālā un tam jāpiemīt patogēnām īpašībām. Pārārstējamu sakņu kanālu ar HAP mikroflora aprakstīta darba 2.4. daļā.

2.3.3. Ekstraradikulāra infekcija

Ekstraradikulāru infekciju rada mikroorganismi, kas lokalizēti ārpus sakņu kanālu sistēmas, tā arī var būt primāra, sekundāra vai persistenta. Apikāls periodontīts parasti ir efektīva imunoloģiska barjera pret infekciju, kas izplatās no sakņu kanālu sistēmas, bet dažos gadījumos mikroorganismi spēj apiet šo aizsargbarjeru un izveidot ekstraradikulāru infekciju, kas var būt, bet var arī nebūt atkarīga no sakņu kanālu infekcijas (Siqueira, 2003).

Pētījumos ir pierādīta mikroorganismu klātbūtne gan primāri inficētu, gan endodontiski ārstētu zobu periapikālos audos (Tronstad u.c., 1990; Sunde u.c., 2000).

Ekstraradikulāra infekcija var būt sastopama biofilmas veidā saknes apeksa rezorbciju lakūnās, inficētās cistās, jatrogēni izgrūsta kanāla saturā, akūta un hroniska abscesa gadījumā un apikālas granulomas audos (Siqueira, 2002). Endodontiski ārstētu zobu ar nedzīstošu apikālu periodontītu apikālos audos tiek atrasta polimikroba, pārsvarā Gr-pozitīva infekcija (Sunde u.c., 2002). Izmantojot DNS-DNS hibridizācijas metodi atklāts augsts mikroorganismu sugu skaits (6-10) audos, kā arī visos paraugos atrasta baktēriju DNS (Gatti u.c., 2000). 2009. gadā ekstraradikulāras infekcijas analīzē ar molekulārām metodēm baktēriju DNS ir atrasts 85% paraugu. Kopā ir identificēti 236 baktēriju celmi, vidēji 14 celmi paraugā un 36% no mikroorganismu sugām bija agrāk neidentificētas un nekultivētas. Visbiežāk identificētas *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas endodontalis*, *Treponema denticola*, *Bacteroidetes*, *Peptostreptococcus* un *Streptococcus* sugas (Handal u.c., 2009). Līdzīgos pētījumos atrastas *Treponema*, *Prevotella* sugas, *P. endodontalis*, *P. gingivalis*, *T. forsythia* un *F. nucleatum* (Sunde u.c., 2002; Gatti u.c., 2000, Subramanian u.c., 2009). Ekstraradikulārā infekcijā, kas lokalizēta biofilmas veidā uz endodontiski ārstēta zoba saknes gala visbiežāk identificētas *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* un *Tannerella forsythensis* sugas (Noguchi u.c., 2005).

2.4. Pārārstējamu sakņu kanālu ar hronisku apikālu periodontītu mikroflora

Mikroorganismu klātbūtne sakņu kanālu sistēmā tiek uzskatīta par galveno nedzīstošas apikālas patoloģijas iemeslu endodontiski ārstētiem zobiem (103 Siqueira 2002). Pārārstējamu sakņu kanālu mikroflora ir atšķirīga no primāri inficētu sakņu kanālu mikrofloras, parasti tiek izolēts un ar kultivācijas tehnikām identificēts mazāks mikroorganismu sugu skaits nekā primārā infekcijā. Dominē Grampozitīvās baktērijas, sastopami gan obligātie un fakultatīvie anaerobi (Siren u.c., 1997; Molander u.c., 1998; Sundqvist u.c., 1998; Peciulienė u.c., 2000). Dažādos pētījumos no pārārstējamiem sakņu kanāliem izolētie mikroorganismi atšķiras, bet vairums pētījumu uzrāda augstu enterokoku un streptokoku prevalenci (Molander u.c., 1998, Sundqvist u.c., 1998; Peciulienė u.c., 2000). Citas sugas, kas pētījumos bieži tiek atrastas ir *Actinomyces*, *Candida*, *Lactobacillus* un *Peptostreptococcus* ģinšu sugas. Tiek izolētas arī *Propionibacterium*, *Staphylococcus* un Gramnegatīvo nūjiņu *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* un *Proteus* sugas (Siren u.c.,

1997, Molander u.c., 1998; Siqueira u.c., 2004, Peciulienė u.c., 2001; Cheung u.c., 2001). No pārārstējamiem sakņu kanāliem ar kvalitatīvu un nekvalitatīvu pildījumu tiek izolēti atšķirīgi mikroorganismi. Sakņu kanālos ar nekvalitatīvu pildījumu ir polimikrobiāla infekcija, kas atgādina primāru gadījumu mikrofloru (Sundqvist u.c., 1998; Pinheiro u.c., 2003). Augstāks no sakņu kanāla izolēto mikroorganismu sugu skaits tiek atklāts pētījumos, kur izmantotas molekulārās mikroorganismu identifikācijas metodes DNS-DNS hibridizācija un polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR). Šādi ir identificēti agrāk endodontiskā infekcijā neatklāti mikroorganismi, piemēram, *Bacteroides forsythus* un *Treponema denticola*, kā arī *Olsenella* ģintij piederoša baktērija (Fouad u.c., 2002). Pētījumos, kuros izmanto molekulārās identifikācijas metodes, mikroorganismi bieži tiek atrasti visos iekļautajos gadījumos (144 Rocas 2004). Siqueira un līdzautoru darbā ar PĶR mikroorganismi tika identificēti visos zobos, vidēji 4 sugas katrā (Siqueira u.c., 2004). 2008.gadā veicot 16S rRNS gēnu analīzi, no kanāla tika izolētas vidēji 10 mikroorganismu sugas un 55% no tām piederēja agrāk nekultivējamām sugām (Sakamoto u.c., 2008). 2009.gadā veiktā pētījumu integrētā analīzē tika konstatēts, ka ar kultivācijas un molekulārām metodēm pārārstējamajos sakņu kanālos ar apikālu periodontītu ir atrasti 158 baktēriju un 3 sēnīšu taksoni (Siqueira & Rocas, 2009).

Tālāk aplūkoti no endodontiski ārstētiem sakņu kanāliem biežāk izolētie mikroorganismi- *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Candida*.

2.4.1. *Enterococcus faecalis*

Pētījumos no pārārstējamiem sakņu kanāliem 29-77% gadījumu tiek izolēti enterokoki, biežāk izolētā suga ir *Enterococcus faecalis* (Molander u.c., 1998; Peciulienė u.c., 2000). Enterokoku penetrēšanas mehānismi sakņu kanālu sistēmā nav īsti skaidri. Viens no izskaidrojumiem ir, ka *Enterococcus faecalis* nonāk sakņu kanālu sistēmā ārstēšanas vai starpseansu laikā. *E. faecalis* tiek izolēts augstākā proporcijā no ārstēšanas gaitā slikti izolētiem sakņu kanāliem, kā arī no kanāliem, kuriem veiktas 10 un vairāk endodontiskas ārstēšanas procedūras (Svensäter u.c., 2004). Neārstētos sakņu kanālos *E. faecalis* sastopams mazāk kā 11% gadījumu (Sedgley u.c., 2004; Siqueira u.c., 2002).

Enterokoki ir cilvēka mutes dobuma un zarnu normālās mikrofloras sastāvdaļa. Tie ir Grampozitīvas apaļas vai ovālas pa pāriem vai īsās ķēdēs sastopamas šūnas, kas veido krēmīgas konsistences bālas kolonijas. *E. faecalis* un

E. faecium var būt nozīmīgi patogēni nosokomiālās (hospitāli iegūtās) un antibiotiku rezistentās infekcijās. *E. faecalis* ir oportūniskais patogēns un iesaistīts 80% gadījumu no visām enterokoku izraisītām neodontogēnām infekcijām, enterokoki ir saistīti ar 8-15% infektīvā endokardīta gadījumu (Olaisson & Schaedewitz, 2002). Ir identificēti vairāki enterokoku virulences faktori: a) agregācijas substance (AS), b) enterokoku virsmas proteīns, c) želatināze, d) citolizīna toksīns, e) ekstracelulāro superoksīdu produkcija, f) kapsulārie polisaharīdi, g) antibiotiku rezistences determinante (Kayaoglu u.c., 2004).

Agregācijas substance ir uz virsmas lokalizēts proteīns. Šis adhezīns mediē starpšūnu kontaktu, kas nodrošina plazmīdu apmaiņu starp recipientu un donoru sugām. Šādā veidā ģenētiskais materiāls, piemēram, antibiotiku rezistences gēns, var tikt pārnests starp *E. faecalis* un citām sugām. Agregācijas substance veicina arī citu virulences faktoru izpausmi. Agregācijas substance veicina citolizīna disemināciju un šūnu saistīšanos pie audu virsmām. AS ietekmē arī PMN leukocītu un makrofāgu darbību, pasargājot *E. faecalis* no fagocitozes (Sussmuth u.c., 2000).

Enterokoku virsmas proteīns ir liels virsmas proteīns, kas piemīt patogēnām sugām. Šis proteīns veicina šūnu hidrofobiju, virsmas adhēziju un biofilmas veidošanos. Želatināze ir proteīnāžu grupas ferments, kas nepieciešams proteīnu sagremošanai un to klasificē kā virulences faktoru, jo tā var radīt tiešus un netiešus saimnieka audu bojājumus. Svarīga *E. faecalis* īpašība ir spēja saistīties ar dentīnu un invadēt dentīna tubuļus (Sedgley u.c., 2004). Šo procesu veicina serīna proteīnāze un kolagēnu saistošais proteīns.

E. faecalis piemīt augsta spēja tolerēt apkārtējās vides radīto stresu. Mikroorganismu dabīgas eksistences stāvoklis ir stacionārā fāzē. Šajā fāzē bada apstākļos samazinās *E. faecalis* šūnu skaits un izmērs, izmainās forma, kā arī samazinās proteīnu sintēze. Pētījumi pierāda, ka stacionārajā fāzē paaugstinās šūnu aizsardzības spējas pret karstumu, ūdeņraža peroksīdu, skābēm, sāli un Na hipohlorīdu (Giard u.c., 1996). *E. faecalis* piemīt spēja ilgstoši izturēt bada apstākļus, šūnas spēj izdzīvot ūdenī vairāk kā 4 mēnešus un ilgstoši persistēt pildītos sakņu kanālos bez barības vielu pieejamības.

E. faecalis piemīt spēja tolerēt augstu vides pH virs 11,5 (Bystrom u.c., 1985). Tolerances mehānismi pret sārmainu vidi nebija zināmi līdz tika atklāts, ka *E. faecalis* šūnapvalkā funkcionē protonu sūkņi, kas vada protonus šūnā, lai padarītu citoplazmas vidi skābāku (Evans u.c., 2002). Daļa pētījumu pierāda, ka kalcija

hidroksīds, kas ir plaši izplatīts antibakteriāls sakņu kanālu medikaments, ir neefektīvs pret *E. faecalis* (Orstavik u.c., 1990; Estrela u.c., 2003).

2.4.2. *Streptococcus*

Streptokoki tiek izolēti vidēji 20% gadījumu no pārārstējamiem sakņu kanāliem ar apikālu periodontītu (Molander u.c., 1998; Sundqvist u.c., 1998; Peciulienė u.c., 2000; Pinheiro u.c., 2003). Tie ir sastopami arī neārstētos inficētos sakņu kanālos. No pārārstējamiem sakņu kanāliem tiek izolētas vairākas streptokoku sugas un neviena no tām nav pārsvarā. *Streptococcus* ir oportūniskais Grampozitīvs fakultatīvi anaerobais mikroorganisms. Šo mikroorganismu svarīga īpašība ir spēja invadēt dentīna tubuļus, kas veicina to iekļūšanu un nostabilizēšanos sakņu kanālu sistēmā (Love, 1996). Streptokokiem piemīt izteikta spēja producēt ekstracelulāros proteīnus, kas var veicināt apikāla periodontīta attīstību. Mutes dobuma streptokoki raksturīga ģenētiska rekombinācija un adhezīnu, antibiotiku rezistenci un virulenci nosakošu gēnu pārnese. Streptokoku virulence saistīta ar glukānu saistošā proteīna nozīmi aplikuma un biofilmas kohēzijā. Streptokoku virsmas adhezīni veicina to saistīšanos pie dažādām virsmām, citām šūnām un dentīna. Streptokoki atpazīst dentīna tubuļu komponentus, piemēram, pirmā tipa kolagēnu, šī īpašība stimulē baktēriju adhēziju un intratubulāru augšanu dentīnā (Love, 1996).

Streptokoku invāzija dentīnā veicina arī citu mikroorganismu sugu koinvāziju (Love u.c., 2002). Streptokokus ir grūti eliminēt no sakņu kanālu sistēmas ārstēšanas gaitā. Šie mikroorganismi, kā arī *Candida* var tikt atkārtoti izolēti pēc vairākiem sakņu kanālu apstrādes seansiem (Lana u.c., 2001).

2.4.3. *Candida*

Raugi ir cilvēka normālās mikrofloras sastāvdaļa. Tie pārsvarā ir oportūniski patogēni un izraisa patoloģiju gadījumos, kad plaša spektra ABV lietošanas, imūnsupresantu lietošanas un ādas, gļotādas protektīvo barjeru traucējumu rezultātā ir radies normālās mikrofloras disbalanss. *Candida albicans* tiek atrasta veselu indivīdu mutes dobuma mikroflorā (Scully u.c., 1994). Raugi ir reti sastopami primārā sakņu kanālu infekcijā (Sundqvist u.c., 1994), tie tiek izolēti no pārārstējamiem sakņu kanāliem monoinfekcijā vai kopā ar citiem mikroorganismiem (Waltimo u.c., 1997), kā arī ir identificēti nedzīstošas periapikālas patoloģijas bloka biopsijas paraugos

(162 Nair u.c., 1999). No pārārstējamiem sakņu kanāliem ar apikālu periodontītu bieži tiek izolēta raugu suga *Candida albicans*, kā arī pierādīta elektronmikroskopiski (Molander u.c., 1998; Sundqvist u.c., 1998; Siqueira u.c., 2004). Neārstētos sakņu kanālos *Candida* ir reti sastopama (Sundqvist u.c., 1994).

Raugi var būt iesaistīti periapikālas patoloģijas veidošanā, jo tiem piemīt spēja adaptēties vides apstākļiem, adhēzija pie dažādām virsmām, hidrolītisku enzīmu produkcija, biofilmas veidošana un spēja izvairīties no saimnieka organisma aizsardzības mehānismiem. Iespējams, ka endodontiski ārstētos sakņu kanālos *Candida* sugas pārsvarā ir sekundāras infekcijas dalībnieki (Siqueira & Sen, 2004).

Raugiem ir vairākas ar streptokokiem kopīgas īpašības, piemēram, spēja dzīvot monoinfekcijā, spēja invadēt un augt dentīnā, bet salīdzinājumā ar *E. faecalis*, šī spēja ir mazāka. *Candida* sugas nav izturīgas pret nātrija hipohlorīdu un EDTA (etilēndiaminotetraetiķskābi) (Lana u.c., 2001), bet var būt izturīgas pret kalcija hidroksīdu. Pētījumos pierādīts, ka *Candida* var izdzīvot dažādos vides pH apstākļos, tādēļ kalcija hidroksīds nav efektīvs (Waltimo u.c., 1999). Rezistences mehānisms pret šo sakņu kanālu medikamentu tiek izskaidrots ar to, ka kalcija hidroksīds izdala Ca jonus, kas ir nepieciešami *Candida* augšanai un morfoģenēzei. *Candida* spēj izdzīvot arī pildītos sakņu kanālos un izturēt ierobežotu barības vielu daudzumu.

2.4.4. *Actinomyces*

No pārārstējamiem sakņu kanāliem ar apikālu periodontītu bieži tiek izolēta *Actinomyces israelii* (Molander u.c., 1998; Pinheiro u.c., 2003; Hancock u.c., 2001). Citas *Actinomyces* sugas, kas tiek izolētas ir *A. naeslundii*, *A. odontoliticus* un *A. radidentis*. *A. israelii* ir atrasta arī periapikālos audos (O'Grady u.c., 1988; Gatii u.c., 2000). Tā ir visbiežāk iesaistīta periapikālā aktinomikozē un bieži tiek izolēta endodontisku abscesu gadījumos. Periapikālā aktinomikoze ir cervikofasciālās aktinomikozes forma, bet pazīmes un simptomi parasti ir atšķirīgi (Siqueira, 2003).

A. israelii iedzīvošanās mehānisms periapikālos audos īsti nav zināms. Tā var augt kā puduris no sakņu kanāla periapikālos audos, ka arī tikt izgrūsta sakņu kanālu preparēšanas laikā. *Actinomyces* ir Grampozitīvs mikroorganisms, kas audos aug mikroskopisku vai makroskopisku klāsteru jeb granulu veidā, to izmērs var sasniegt pat 3-4 mm. Šādas granulas ir novērotas periapikālos audos un tās sastāv no savstarpēji savijušos baktēriju filamentu centrālās masas, ko satur ekstracelulāra matrica ar perifēri esošiem stariem (Sunde u.c., 2002). Šī specifiskā izskata rezultātā

mikroorganismi ieguvuši nosaukumu *Actinomyces* jeb staru sēne. Granulu veidošanās ir atbilde uz saimnieka audu aizsardzības reakcijām, tā var nodrošināt baktēriju aizsardzību pret fagocitozi un citiem imunoloģiskajiem mehānismiem. Aizsardzību nodrošina hialoīdais vai hialīna slānis, kas klāj aktinomicēšu kolonijas. Spēja veidot sazarotas, filamentozas mikrokolonijas veicina iedzīvošanos audos. Granulas dažos gadījumos var radīt eksudāciju caur fistulu uz mīkstajiem audiem, eksudātam ir dzeltenīga nokrāsa. Šīs krāsas dēļ granulas tiek dēvētas par sēra granulām, kaut gan sēra saturs tajās nav pierādīts. Jāuzsver, ka ne katrā gadījumā, kad izdalās dzeltenīgs strutains eksudāts, var tikt uzstādīta aktinomikozes diagnoze, jo arī citas baktērijas veido līdzīga izskata agregātus (Siqueira, 2003).

Actinomyces sugu identifikācija ar tradicionālajām bioķīmiskajām metodēm ir problemātiska. Pēdējā dekadē, lietojot polimerāzes ķēdes reakcijas metodi, ir identificēta jauna *Actinomyces* suga *A. radidentis* (Collins u.c., 2000), tā sastopama gan primāri inficētos, gan pārārstējamos sakņu kanālos.

2.5. Sakņu kanālu antibakteriālie līdzekļi

Sakņu kanālu pārārstēšana zobiem ar hronisku periodontītu ir saistīta ar esošā pildījuma izņemšanas un infekcijas eliminēšanas grūtībām. Ir pierādīts, ka mikroorganismi saglabājas sakņu kanālu sistēmas mehāniski nepieejamās vietās-apikālajā daļā, iztilpumos, starpkānālu iežmaugās un laterālajos kanālos (Nair 1990a; Nair u.c., 2005; Peters u.c., 2001). Infekcijas eliminēšanas grūtības rada arī tādi faktori kā dentīna buferkapacitāte, baktēriju invāzija dentīnā un biofilma (Love u.c., 2004, Gilbert u.c., 1997). Mikroorganismu eliminēšanai lieto dažādas sakņu kanālu preparēšanas tehnikas, skalojamos līdzekļus un sakņu kanālu starpseansu medikamentus. Sakņu kanālu mehāniska apstrāde nenodrošina sterilu sakņu kanālu sistēmu, jo daļa sakņu kanālu sistēmas sienu paliek mehāniski neskartas (Peters u.c., 2001). Preparēšanas laikā kanālu satura aizvākšanai un sakņu kanālu sistēmas dezinfekcijai tiek lietoti antibakteriāli skalojamie līdzekļi (nātrijs hipohlorīts, hlorheksidīna glikonāts u.c.). Lai samazinātu mikroorganismu augšanu un kanālu reinfekciju starpseansa laikā, tiek izmantoti antibakteriāli sakņu kanālu medikamenti (Spangberg u.c., 2002).

2.5.1. Nātrija hipohlorīds

Nātrija hipohlorīda (NaOCl) šķīdums ir vispopulārākais sakņu kanālu skalošanas līdzeklis. Tas ir efektīvs antimikrobiāls aģents un organisko vielu šķīdinātājs. Nātrija hipohlorīda antimikrobiālo darbību nodrošina šķīduma spēja oksidēt un hidrolizēt šūnu proteīnus un osmotiski veicināt šķidrums izplūšanu no šūnām (Pashley u.c., 1985). Na hipohlorīda iedarbības rezultātā atbrīvojas hlorīns, kas ir izteikts antioksidants un inhibē baktēriju enzīmu sulfhidrilgrupas. Hlorīnam savienojoties ar proteīnu aminogrupām, rodas hloramīns, kas ietekmē baktēriju šūnu metabolismu (Estrela u.c., 2002). Jāuzsver, ka līdzīgs iedarbības mehānisms uz mikroorganismiem ir organisma imūnās aizsargsistēmas šūnām – neitrofilajiem leukocītiem. Nātrija hipohlorīds šķīdina organiskas izcelsmes audus (arī pulpas audus un strutas), bet šo īpašību ietekmē augstā koncentrācijā šķīdums ir izteikti toksisks tiešā kontaktā ar periapikāliem audi. Sakņu kanālu ārstēšanā tiek lietotas dažādas NaOCl koncentrācijas, piemēram, 0,5%, 1,0%, 2,5% un 5,25% šķīdumi. Lai samazinātu potenciālo risku, tiek ieteikta mazākas koncentrācijas (0,5-2,0 %) šķīduma lietošana (Estrela u.c., 2002). Lai izskalotu sakņu kanālu sistēmas neorganiskas izcelsmes sastāvdaļas un atvērtu dentīna tubuļus, tiek ieteikts skalošanai izmantot arī skābi, piemēram, etilēndiaminotetraetiķskābi (EDTS) (Mello u.c., 2008).

2.5.2. Hlorheksidīna diglikonāts

Hlorheksidīna diglikonāts ir otrs plaša spektra antiseptisks līdzeklis, kuru izmanto sakņu kanālu skalošanai. Hlorheksidīns ir katjonu bis-guanīds. Viens no mehānismiem, kas izskaidro hlorheksidīna iedarbību, ir saskarsme starp tā pozitīvi lādētām molekulām un negatīvi lādētām fosfātu grupām baktēriju šūnā, kas ļauj hlorheksidīna molekulai iekļūt baktērijā un realizēt savu oksidatīvo darbību (Zorko u.c., 2008). Zemas koncentrācijas hlorheksidīns ir bakteriostatisks, izraisa vielu izdalīšanos no šūnām, bet lielākā koncentrācijā (2,0%) hlorheksidīns rada baktēriju šūnu citoplazmas satura precipitāciju un bojāeju (Gomes u.c., 2003).

2.5.3. Kalcija hidroksīds

Visplašāk lietotais starpseansu medikaments ir kalcija hidroksīds. Tīra kalcija hidroksīda pasta ir sārms, kas tiešā kontaktā inaktivē baktēriju (Estrela u.c., 1998). Kalcija hidroksīds sakņu kanālos darbojas kā nespecifisks baktericīds aģents, tam ir destruktīva iedarbība uz šūnu membrānām un proteīnu struktūrām. Tā darbība

galvenokārt tiek skaidrota ar augsto pH. Lielākā daļa mikroorganismu destrūējas pie pH 9,5, bet daži izdzīvo pie pat pH 11 un augstāk. Augsta pH apstākļos – 11,5 var izdzīvot *Enterococcus faecalis* (Safavi u.c., 1990). Kalcija hidroksīda antibakteriāla darbība uz sakņu kanālu infekciju ir pētīta laboratorijas un klīniskos apstākļos. Kalcija hidroksīda pastas aplikācija pēc primāri inficētu sakņu kanālu preparēšanas var iznīcināt lielāko daļu mikroorganismu 7 dienu, 1 mēneša un 3 mēnešu laika periodā (Bystrom u.c., 1985; Sjogren u.c., 1991). Tīra kalcija hidroksīda pasta veic dažādu mikroorganismu sugu inaktivāciju 12-42 stundu laikā *in vitro* (Stuart u.c., 1992; Estrela u.c., 2001). Agrākās dekadēs veikto pētījumu rezultātā kalcija hidroksīds kļuva par populāru sakņu kanālu starpseansu medikamentu. Literatūras sistemātiskā apskatā konstatēts, ka daļa pētījumu pierāda, ka kalcija hidroksīdam ir efektīva darbība uz primāru sakņu kanālu mikrofloru, starpseansa laikā tas samazina kultivējamo mikroorganismu skaitu (Estrela u.c., 2008). Pētījumi pierāda, ka kalcija hidroksīds nav tik efektīvs uz pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloru, nespēj nogalināt fakultatīvos anaerobus un raugus (Orstavik u.c., 1990, Waltimo u.c., 1999).

2.6. Antibiotiku lietošana zobārstniecībā un mutes dobuma mikrofloras rezistence pret β -laktāma grupas antibiotikām

Sakņu kanālu infekcija variē no asimptomātiskām līdz pacienta veselību un dzīvību apdraudošām situācijām. Pulpas nekrozes un hroniska apikāla periodontīta gadījumā mikroorganismi pārsvarā lokalizēti sakņu kanālu sistēmā un nav pieejami saimnieka imūnās sistēmas aizsargmehānismiem. Mikroorganismi un to produkti rada audu imūno atbildi periapikālos audos, lielā daļā gadījumu tā noris kā hronisks norobežots process (granuloma). Gadījumos, kad notikušas sakņu kanālu sistēmā mikroorganismiem labvēlīgas mikrovides izmaiņas, kas veicina to vairošanos un virulences pastiprināšanos, kā arī pacienta imunitātes pazemināšanās, notiek strauja mikroorganismu invāzija periapikālos audos (Nair, 2004). Šajā situācijā rodas akūta abscesa aina un ir nepieciešama pacienta ārstēšana ar perorālām antibiotiskām vielām (ABV). Svarīga ir adekvāta antibakteriāla medikamenta izvēle, kas ir efektīvs pret zināmo patogēnu un pret kuru nav izveidojusies mikroorganismu rezistence (Longman u.c., 2000; AAE, 2006).

Zobārstniecībā nozīmīgas ir speciālista zināšanas par endodontijas patogēnu, ABV lietošanas indikācijām un mutes dobuma mikrofloras rezistences mehānismiem

pret ABV. Pirms ABV terapijas zobārstam jānoskaidro vai infekcija ir bakteriāla, vīrusu vai sēņu izcelsmes. Antibiotikas lieto gadījumos, kad ir klasiskas infekcijas pazīmes, piemēram, tūska, paaugstināta ķermeņa temperatūra, limfadenopātija, bet zobu sāpes bez akūtas infekcijas pazīmēm nav indikācija ABV lietošanai. ABV lietošanas indikācijas un kontrindikācijas ir aprakstītas Amerikas Endodontistu asociācijas (AEA) vadlīnijās (AAE, 2006).

ABV lietošanas indikācijas zobārstniecībā:

1. Paaugstināta temperatūra
2. Drudzis
3. Limfadenopātija
4. Pietūkums
5. Osteomielīts
6. Persistenta infekcija (audos)

ABV lietošanas kontrindikācijas zobārstniecībā:

1. Sāpes bez akūtas infekcijas pazīmēm – simptomātisks pulpīts, akūts apikāls periodontīts
2. Nekrotiska pulpa ar periapikālu izgaismojumu
3. Zobi ar fistulu
4. Lokalizēts fluktuējošs pietūkums.

Vielas, kas tiek izmantotas infekcijas slimību ārstēšanā vai profilaksē, tiek sauktas par ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem. Ķīmijterapeitiskas vielas, kas tiek izmantotas infekcijas slimību ārstēšanā tiek sauktas par antimikrobiāliem ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem, tie spēj nogalināt mikroorganismus vai apturēt patogēnu vairošanos cilvēka organismā. Vēsturiski termins „antibiotikas” tika attiecināts uz antimikrobiālām vielām, kuras tika iegūtas dzīvu organismu (baktēriju vai sēņu) dabīgā metabolisma rezultātā. Termins „ķīmijterapeitisks” attiecas uz mākslīgi radītām antibakteriālām vielām. Mūsdienās visas dabīgās antibiotikas ir ķīmiski modificētas, lai uzlabotu farmakokinētiskās īpašības. Mūsdienīga pieeja ir attiecināt terminus „antibiotikas” un „antibakteriāls aģents” uz visiem antibakteriāliem līdzekļiem, neatkarīgi no to izcelsmes (Winkelhoff & Vanderbroucke-Grauls, 2001)

Antibakteriālie līdzekļi var tikt klasificēti pēc dažādiem principiem. Pēc iedarbības mehānisma uz mikroorganismiem izšķir baktericīdus un bakteriostatiskus līdzekļus. Baktericīdi aģenti nogalina baktērijas, bet bakteriostatiski aģenti inhibē

baktēriju augšanu. Antibakteriālos līdzekļus var klasificēt arī pēc ķīmiskās uzbūves, bet šim iedalījumam ir ierobežota nozīme klīniskajā darbā. Ērta antibakteriālo līdzekļu klasifikācijas sistēma ir balstīta uz līdzekļu iedarbības mērķa vietu mikroorganisma šūnā (Tab.2.2). Tā palīdz izprast līdzekļa antibakteriālās darbības molekulāros pamatus, ieskaitot selektīvo toksicitāti (Bagg u.c., 2006).

2. 2. tabula

Antibakteriālo līdzekļu pretmikrobu iedarbības klasifikācija

Iedarbības mehānisms	Līdzekļi
Antimetabolīti	Sulfonamīdi
Šūnapvalka sintēzes inhibīcija	Penicilīni, cefalosporīni, vankomicīns
Baktēriju proteīnu sintēzes inhibīcija	Tetraciklīni, klindamicīns, aminoglikozīdi
DNS girāzes inhibīcija	Ciprofloksacīns, naladiksīnskābe, ofloksacīns

Lai novērtētu jebkura antibakteriāla līdzekļa efektivitāti, to var salīdzināt ar ideāla antibakteriāla līdzekļa izvēles kritērijiem (Bagg u.c., 2006):

1. Patogēnam jābūt zināmam,
2. Patogēnam jābūt jutīgam pret izvēlēto antibakteriālo līdzekli,
3. Izvēlētajam antibakteriālajam līdzeklim jāpenetrē infekcijas vietā,
4. Līdzeklim jāsasniedz un jāuztur adekvāta koncentrācija infekcijas vietā,
5. Līdzeklim nav vai ir maz blakusparādību,
6. Mērķa organisms ātri neattīsta rezistenci pret līdzekli.

Izvēlētajam līdzeklim jābūt ar iespējami šauru spektru, lai nomāktu patogēnu, bet neietekmētu normālo mikrofluoru un blakusinfekcijas attīstīšanos. Lielā daļā mutes dobuma infekciju ir iesaistīta jaukta mikroflora. Izvēles ABV parasti ir viens aģents ar atbilstošu antibakteriālās darbības spektru. Dažos gadījumos tiek veikta kombinēta terapija, piemēram, amoksicilīns un metronidazols var būt efektīvi izteikta margināla periodontīta ārstēšanā. Mikroorganismu jutību pret ABV nosaka laboratorijas apstākļos. Anaerobo mikroorganismu izolācija, kultivācija, jutības pret ABV noteikšana var aizņemt 1 līdz 2 nedēļas, tādēļ medikamenta izvēle akūtās situācijās zobārstniecībā bieži balstās uz zinātniskajā literatūrā publicēto informāciju par infekcijā iesaistīto mikroorganismu jutību pret antibiotikām (Leys u.c., 2006).

β -laktāma grupas antibiotikas ir visplašāk lietotā antimikrobiālo līdzekļu grupa, to antimikrobiālās iedarbības mehānisms ir baktēriju šūnu sienu inhibēšana kas savukārt rada strauju baktericīdu efektu (Matagne u.c., 1998). Pie β -laktāma grupas antibiotikām pieder penicilīni un cefalosporīni, kam ir līdzīga ķīmiskā uzbūve. Penicilīns ir plaši lietota antibiotika, kas ir efektīva pret primārā sakņu kanālu infekcijā iesaistītajiem fakultatīvajiem un anaerobajiem mikroorganismiem. Penicilīns bieži ir izvēles preparāts tā efektivitātes, zemās toksicitātes un zemās cenas dēļ. Penicilīnu uzbūves pamatā ir 6-aminopenicilīnskābes kodols, kas satur β -laktāma gredzenu. β -laktāma antibiotikas aptur baktēriju šūnapvalku sintēzi, inhibējot enzīma peptidoglikānu transpeptidāzes un peptidoglikānu molekulu saistīšanos. Tā rezultātā jaunas peptidoglikānu ķēdes nav krusteniski saistītas un nav stiepes izturīgas, kas rada mikroorganismu šūnu sabrukumu osmotiskas šķīšanas rezultātā (Winkelhoff u.c., 2001).

Mikroorganismu rezistence pret antibakteriāliem līdzekļiem ir klīniski nozīmīga problēma vairāk nekā 40 gadus. Rezistence ir mikroorganismu spēja inaktivēt vai izvadīt antibiotikas. Tās rašanās ir kompleksa parādība un iekļauj dažādus mikroorganismu adaptācijas mehānismus, ieskaitot antibiotiku penetrācijas barjeras un mērķa vietas bojājumu, un antibakteriālā līdzekļa inaktivāciju (Normark u.c., 2002). Galvenais mikroorganismu rezistences mehānisms pret β -laktāma grupas antibiotikām ir β -laktamāzes produkcija (Maddux u.c., 1991). β -laktamāzes ir enzīmu grupa, kas katalizē antibiotiku β -laktāma gredzenu sašķelšanu, radot neaktīvus gala produktus. Antibiotiku rezistence ir mikroorganismu ģenētisko izmaiņu, gan mutāciju, gan ģenētiskās pārnese, rezultāts. Mikroorganismu spēja producēt β -laktamāzes tiek nodota ar hromosomām vai plazmīdām. Ar hromosomām nodotā spēja ir kodēta rezistentu baktēriju genomā. Rezistence galvenokārt tiek nodota ar plazmīdām, kas tiek pārnestas no šūnas uz šūnu konjugācijas, transdukcijas un transformācijas ceļā (Bennett, 2008). Plazmīdas ir ekstrahromosomāli DNS elementi un konjugācijas ceļā tās pārnēs ģenētisko informāciju tieši no viena mikroorganisma uz otru. Transformācija ir baktērijas spēja uzņemt brīvus DNS no vides. Transdukcijas ceļā ģenētisko informāciju pārnēs bakteriofāgi. Rezistences gēni var tikt saņemti arī no transpozoniem, kas ir mobīli DNS elementi un var pārvietoties no vienas DNS lokalizācijas vietas uz otru (Danziger & Pendland, 1995).

Kaut gan baktēriju rezistences gēni eksistējuši pirms antimikrobiālo līdzekļu klīniskās pielietošanas, jaunu rezistentu mikroorganismu sugu rašanās notikusi galvenokārt antimikrobiālo līdzekļu plašas lietošanas rezultātā (Kunin, 1993).

Pētījumi liecina, ka mutes dobuma mikrofloras rezistence pret antibiotikām ir palielinājusies pēdējos 10-20 gados. β -laktamāzi producējoši mikroorganismi ir potenciāli rezistenti pret β -laktāma antibiotikām, tādēļ ir pētīta šo mikroorganismu sastopamība dažādās mutes dobuma ekoloģiskajās nišās. Pētījumos pirms 25 gadiem bija vērojama zema β -laktamāzi producējošo mikroorganismu izplatība (Villagran Valdes u.c.,1982; Baker u.c., 1985). Pēdējo 10-15 gadu laikā ir konstatēts augsta (53-74%) β -laktamāzi producējošo mikroorganismu izplatība periodonta infekcijā (van Winkelhoff u.c.,1997; Fosse u.c., 1999; Handal u.c., 2004). Zemāka β -laktamāzi producējošo mikroorganismu izplatība - 38,5% konstatēta akūtas strutainas mutes dobuma infekcijas paraugos Lielbritānijas pilsētās (Lewis u.c.,1995). Dažas mikroorganismu sugas, īpaši Gr-negatīvie mikroorganismi, kļuvušas rezistentas pret penicilīnu (Baker u.c.,1985, Brook u.c.,1995). Ir pierādīts, ka nesena β -laktāmu grupas antibiotiku lietošana palielina β -laktamāzi producējošo mikroorganismu izplatību (Kuriyama u.c., 2000).

3. MATERIĀLI UN METODES

3.1. Pētījuma pacientu atlase

Pētījuma kopas atlasei tika veiktas 112 pacientu konsultācijas. Pētījumā tika iekļauti 35 pacienti, kuri apmeklēja RSU Stomatoloģijas Institūta Endodontijas nodaļu un zobārstniecības privātklīniku un kuriem bija nepieciešama endodontiska pārārstēšana zobam ar hronisku apikālu periodontītu. Pacientu vecums variēja no 18 līdz 64 gadiem, tika iekļautas 19 sievietes un 16 vīrieši. Tika veikta pacientu veselības anamnēzes ievākšana, mutes dobuma klīniska un rentgenoloģiska izmeklēšana. Veselības anamnēzē tika noskaidrots, vai pacietam/ -ei ir visparējas saslimšanas, kas iekļautas pacientu ambulatorās kartes anketā un antibiotiku lietošanas vēsture.

Klīniskā izmeklēšanā tika novērtēta endodontiski ārstēto zobu restaurācija (pagaidu/ pastāvīga), veikta zoba cieto audu apskate, periodonta audu stāvokļa novērtēšana (periodonta zondēšana, perkusijas, palpācijas testi), mīksto audu apskate. Pētījumā tika iekļauti asimptomātiski endodontiski ārstēti zobi.

Asimptomātisku zobu traktējums:

1. negatīva reakcija uz perkusijas un palpācijas testiem,
2. nav novērojama fistula vai parulis,
3. nav intraorāla un ekstraorāla pietūkuma,
4. nav saknes lūzuma pazīmju.

Rentgenoloģiska izmeklēšanā tika veikts endodontiski ārstētu zobu digitālais uzņēmums. Rentgenuzņēmumā tika novērtēta zoba sakņu kanālu pildījuma kvalitāte (pildījuma blīvums un attālums no rentgenoloģiskā apeksa) un periapikālo audu stāvoklis. Periapikālo audu stāvokļa novērtēšanai tika izmantota PAI indeksa vizuālā skala (Att.2.2).

Iekļaušanas kritēriji:

- 1) rentgena uzņēmumā redzams izgaismojums (PAI= 4 un 5) endodontiski ārstēta zoba saknes galā,
- 2) neapmierinoša sakņu kanālu pildījuma kvalitāte (spraugas, poras), attālums no pildījuma dziļuma apikāli līdz rentgenoloģiskajam apeksam 0-5 mm,
- 3) laiks no agrāk veiktās endodontiskas ārstēšanas vairāk kā 4 gadi,
- 4) zobi ar pastāvīgu restaurāciju.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) amamnēzē antibiotiku terapija pēdējo 3 mēnešu laikā,
- 2) vispārējas saslimšanas (cukura diabēts, miokarda infarkts pēdējo 6 mēnešu laikā, endokardīts, sistēmiska kortikosteroīdu un imūnsupresantu lietošana),
- 3) akūtas periapikālas patoloģijas pazīmes,
- 4) neatjaunojami zobi,
- 5) zobi ar pagaidu plombi,
- 6) zobi bez restaurācijas,
- 7) zobi ar marginālā periodonta patoloģiju.

3.2. Endodontiska pārārstēšana

Sakņu kanālu pārārstēšana tika veikta RSU Stomatoloģijas Institūta Endodontijas nodaļā un SIA Adenta zobārstniecības klīnikā. Pārārstēšanu veica viens speciālists- darba autore. Endodontiska ārstēšana tika veikta aseptiskos apstākļos. Pēc pieejas kavitātes veidošanas, zobi tika izolēti ar koferdamu un dezinficēti ar 5,25 % Na hipohlorīdu. Na hipohlorīda šķīdums tika inaktivēts ar Na tiosulfātu. Pēc sakņu kanālu ieejas atvēršanas tika novērtēts pildījuma materiāls un izvēlēta izņemšanas metode. Pēc pildījuma daļējas izņemšanas un pieejas radīšanas kanāla apikālajai daļai visos gadījumos tika ņemts mikrobioloģiskais uzsējums (skat. Mikrobioloģisko paraugu paņemšana un identifikācija). Pirms mikrobioloģiskā uzsējuma paņemšanas sakņu kanāla apikālā daļa tika apstrādāta ar endodontiskām failēm, lai radītu dentīna skaidiņas. Pēc uzsējuma paņemšanas tika pabeigta pildījuma izņemšana lietojot šķīdinātāju, skalojamos līdzekļus (2,5% Na hipohlorīda šķīdumu, 0,2% hlorheksidīna diglikonāta šķīdumu) un lubrikantu. Sakņu kanālu apstrādes darba garums tika noteikts ar apekslokatoru (Root ZX, Morita, ASV) un rentgenoloģiski. Visos gadījumos tika veikta pilna sakņu kanālu apstrāde vienā seansā.

Gutaperčas pildījums tika izņemts lietojot endodontiskās failes, Gates-glidden urbuļus un rotējošos instrumentus (Retreatment Pro Taper, Dentsply Maillefer, Šveice), skalojot kanālus ar sterilu fizioloģisko šķīdumu. Pēc uzsējuma paņemšanas tika pabeigta pildījuma izņemšana lietojot šķīdinātāju (Guttasolv, Septodont, Francija). Cinka oksīda eugenola bāzi saturošs pildījums tika izņemts lietojot endodontiskās failes, Gates-glidden urbuļus un rotējošos instrumentus, skalojot kanālus ar fizioloģisko šķīdumu. Pēc uzsējuma paņemšanas tika pabeigta pildījuma

izņemšana lietojot šķīdinātāju (Endosolv E, Septodont, Francija), skalojamos līdzekļus un lubrikantu. Sveķu bāzes materiālu izņemšana tika veikta, lietojot endodontiskās failes un Gates-glidden urbuļus. Pēc uzsējuma paņemšanas tika pabeigta pildījuma izņemšana lietojot šķīdinātāju (Endosolv R, Septodont, Francija), skalojamos līdzekļus un lubrikantu. Metāla objektu izņemšana tika veikta izmantojot ultraskaņas aparāturu un endodontiskos uzgaļus (EMS, Šveice). Sakņu kanāli tika preparēti ar rotējošiem instrumentiem (Pro Taper, Dentsply Maillefer, Šveice).

3.3. Mikrobioloģisko paraugu paņemšana un identifikācija

Pēc pildījuma daļējas izņemšanas un pieejas radīšanas kanāla apikālajai daļai visos gadījumos tika ņemts mikrobioloģiskais uzsējums. Kanāls tika skalots ar sterilu fizioloģisko šķīdumu, lai samitrinātu pirms parauga paņemšanas. Kanālā tika ievietotas sterilas papīra torundas un atstātas vienu minūti. Papīra torundas nekavējoties tika ievietotas transporta mēģenē (Port-A-cul-tube, Becton Dickinson, ASV). Laboratorijā paraugu apstrāde notika 4 stundu laikā.

Mikroorganismu kultivēšanai izmantoja R2A (LAB M, Lielbritānija) un aitas asins agara (Nacionālais Diagnostikas centrs, Rīga) barotni. Uzsējumi tika inkubēti aerobos, kā arī anaerobos apstākļos CO₂ atmosfērā (Gas Pak, Becton Dickinson, ASV) 37 °C 14 dienas. Izaugušo mikroorganismu morfoloģija tika pētīta mikroskopā „Leica” ar palielinājumu 600x. Mikroorganismu tīrkultūru identifikācijai tika izmantota testsistēma „BBL CrystalTM” (Becton Dickinson, ASV) ar Gram-positive ID, Enteric/Nonfermenter ID un Anaerobe ID komplektiem. Papildus tika veikta krāsošana pēc Grama, kā arī oksidāzes un indola reakcijas noteikšana Gramnegatīvajām baktērijām un katalāzes un indola reakcijas noteikšana anaerobajām baktērijām. Raugi identificēti pēc mikromorfoloģiskām pazīmēm un izmantojot Fungiscreen 4H (Sanofi Diagnostics, Pasteur, Francija). Visi izolētie mikroorganismu celmi ir reģistrēti un tiek uzglabāti Latvijas Mikroorganismu kultūru kolekcijā.

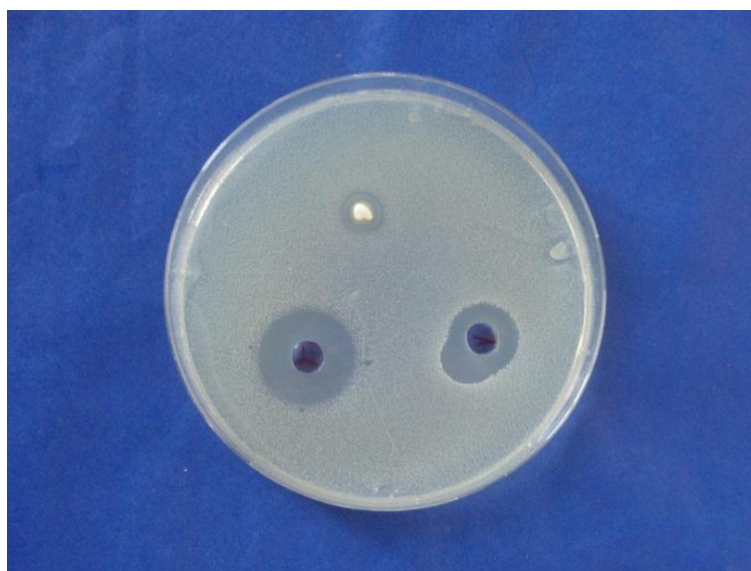
3.4. Mikroorganismu jutības pret antibakteriāliem

līdzekļiem noteikšana

Antibakteriālo vielu iedarbības noteikšanai tika izmantots 27 sugām piederošs 31 baktēriju celms. Tie tika izvēlēti nejaušas izlases rezultātā no mikroorganismu celmiem, kas izolēti no pārārstējamiem sakņu kanāliem. Mikroorganismu jutība tika noteikta uz nātrija hipohlorīdu (2,5%, Dzirciema aptieka, Rīga), hlorheksidīna

diglikonātu (0,2%, Dzirciema aptieka, Rīga) un kalcija hidroksīdu (UltraCal TM, Ultradent Products Inc., ASV). Mikroorganismu jutības noteikšanai uz antibakteriāliem līdzekļiem tika izmantota agara difūzijas metode.

Aizskrūvējamās stikla mēģenēs tika pagatavota mikroorganismu suspensija. Tā tika izlieta sterilos Petri traukos ar agarizēto barotni un vienmērīgi nopludināta pa visu virsmu. Liekais šķidrums tika uzmanīgi nosūkts ar sterīlu pipeti. Kad barotnes virsma bija nožuvusi (pēc 20–30 minūtēm), ar metāla cilindru (diametrs 5 mm) agarā tika izveidotas 3 apaļas dobītes. Dobītēs tika iepildīts antibakteriālais līdzeklis. Paraugi tika inkubēti 37°C temperatūrā 1-3 diennaktis, anaerobi tika kultivēti anaerobajā kamerā. Šķidrumi difundēja agarā un nomāca mikroorganismu augšanu. Tika mērītas inhibīcijas zonas (mm) (Att.3.1).

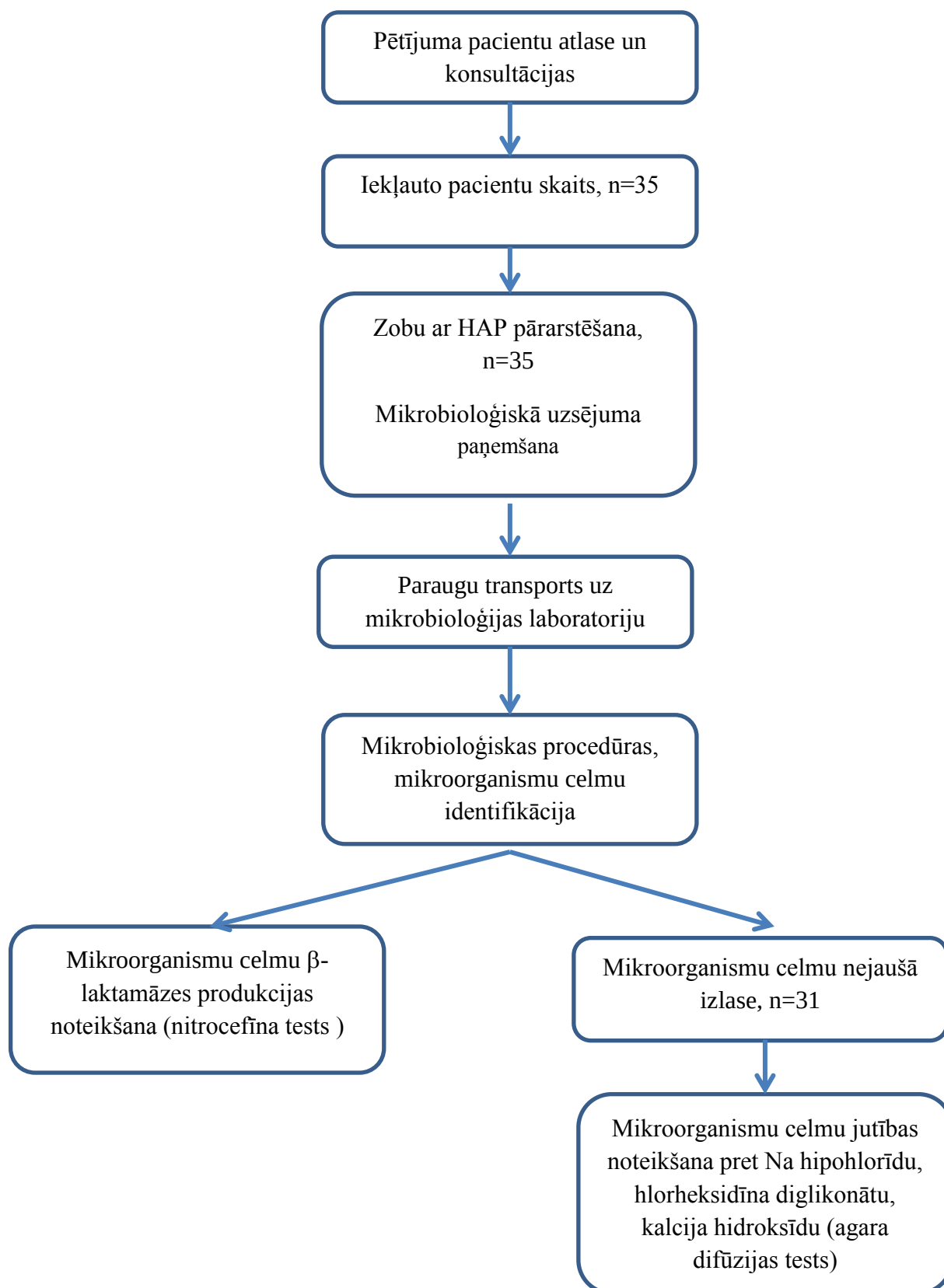


3.1. att. Agara difūzijas metode. Plate ar inhibīcijas zonām

3.5. β -laktamāzi producējošo mikroorganismu celmu noteikšana

β -laktamāzes tests tika veikts 85 mikroorganismu celmiem, kas izolēti no 32 endodontiski pārārstējamu zobu sakņu kanāliem. β -laktamāzi producējošu mikroorganismu celmu noteikšana tika veikta ar nitrocefīna komplektu. Uz nitrocefīna plāksnītes (Dry SlideTM Nitrocefīn, Becton Dickinson, ASV) tika uznesta baktēriju tīrkultūra. β -laktamāzi producējoša mikroorganisma klātbūtnē novēroja plāksnītes krāsas pārmaiņas no dzeltenas uz sarkanu.

3.6. Pētījuma dizains



3.2. att. Pētījuma dizains

3.7. iegūto datu apstrāde

Iegūtie dati tika ievadīti Microsoft Office Excel datu bazē. Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot datorprogrammas SPSS Statistics 17.0 un Microsoft Office Excel.

No endodontiski ārstētiem sakņu kanāliem izolēto mikroorganismu celmu raksturošanai izmantotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes, tika norādīts mikroorganismu sugu sastopamības biežums, Grampozitīvu baktēriju izplatība, fakultatīvi anaerobu, obligāti anaerobu, obligāti aerobu baktēriju izplatība, ka arī β -laktamāzi producējošo mikroorganismu celmu izplatība. Saistība starp baktēriju aerotolerances, Grama krāsošanas un nitrocefīna testa rādītājiem tika analizēta izmantojot Hī kvadrāta statistisko analīzi.

Izolēto mikroorganismu celmu jutības pret antibakteriāliem sakņu kanālos lietojamiem līdzekļiem salīdzināšanai tika izmantota statistiskā dispersiju analīze. Rādītāju atšķirības nozīme ir izvērtēta ar 5% nozīmības līmeni ($p=0,05$).

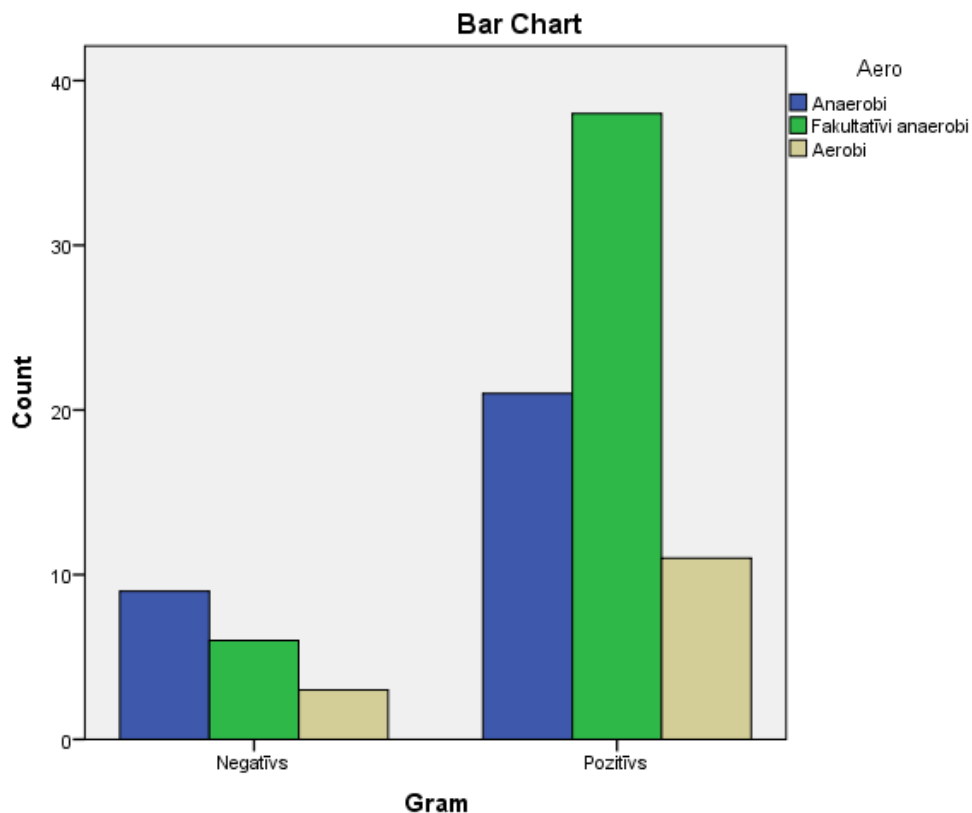
4. REZULTĀTI

4.1. Mikroorganismu izolātu skaits, Grama krāsošanās, aerotolerance

Mikroorganismi tika izolēti 34 gadījumos (97,1%) no 35 pētījumā iekļautajiem zobiem. Tika izolēti 93 mikroorganismu celmi. No parauga tika izolētas 1 līdz 6 sugas (vidēji 2,7 sugas). Mikroorganismi netika atrasti vienā paraugā, kā monoinfekcija tika izolēti 6 gadījumos (17,7%), 2 sugas tika izolētas 13 gadījumos (38,2%), 3 sugas – 3 gadījumos (8,8%). Četras sugas tika izolētas 9 gadījumos (26,5%), 5 sugas – 2 gadījumos (5,9%) un 6 sugas- 1 gadījumā (2,9%). Kā monoinfekcija tika izolēti *Streptococcus intermedius*, *Bacteroides caccae*, *Streptococcus constellatus*, *Escherichia coli* un *Actinomyces viscosus* celmi.

93 izolāti pieder 29 mikroorganismu ģintīm. Lielākā daļa identificēto mikroorganismu (77,4%) bija Grampozitīvi. Fakultatīvie anaerobi bija 50 izolāti (53,8%), obligāti anaerobi – 30 izolāti (32,2%) un obligāti aerobi - 13 izolāti (14,0%). Saistība starp mikroorganismu aerotolerance un Grama krāsošanas rādītājiem tika analizēta izmantojot Hī kvadrāta statistisko analīzi (attēls 4.1) un tika secināts, ka starp šiem rādītājiem nepastāv statistiski ticama atšķirība ($p=0.22$). Tika konstatēts, ka Gr-pozitīvi fakultatīvi anaerobi mikroorganismi ir 6,3 vairāk nekā Gr-negatīvi fakultatīvi anaerobi, bet kopumā Gr-pozitīvi ir izolēti 4,2 reizes biežāk nekā Gr-negatīvi.

No trīs (9,1%) pētījumā iekļautajiem zobiem tika izolēti 4 raugu celmi. No viena parauga tika izolētas 2 raugu sugas. *Candida albicans* tika izolēta 2 gadījumos. Pārējie izdalītie raugu celmi piederēja *Saccharomyces* un *Cryptococcus* ģintīm.



*Gram- Grama krāsošanās, Aero- aerotolerance

4.1 att. Mikroorganismu aerotolerances un Grama krāsošanās rādītāji

4.2. Mikroorganismu ģinšu un sugu sastopamības biežums

Visbiežāk izolētie mikroorganismi (tab.4.1.) bija *Actinomyces* (29,4%), *Streptococcus* (27,3%), *Staphylococcus* (21,2%), *Lactobacillus* (18,2%) un *Enterococcus* (18,2%) ģinšu sugas.

No pārārstējamiem sakņu kanāliem izolēto mikroorganismu ģinšu sastopamības biežums

Nosaukums	Izolātu skaits	Zobu skaits	% no zobu skaita
Actinomyces	13	10	29,4%
Streptococcus	11	9	27,3%
Staphylococcus	9	7	21,2%
Enterococcus	6	6	18,2%
Lactobacillus	6	6	18,2%
Bacillus	7	5	15,2%
Lactococcus	3	3	9,1%
Peptostreptococcus	3	3	9,1%
Fusobacterium	3	3	9,1%
Bacteroides	3	3	9,1%
Enterobacter	3	3	9,1%
Escherichia	3	3	9,1%
Arcanobacterium	2	2	6,1%
Micrococcus	2	2	6,1%
Prevotella	2	2	6,1%
Gemella	2	2	6,1%
Candida	2	2	6,1%
Eubacterium	2	2	6,1%
Corynebacterium	1	1	3,0%
Campylobacter	1	1	3,0%
Rhodococcus	1	1	3,0%
Veilonella	1	1	3,0%
Stenotrophomonas	1	1	3,0%
Propionibacterium	1	1	3,0%
Clostridium	1	1	3,0%
Cryptococcus	1	1	3,0%
Sacharomyces	1	1	3,0%
Pseudomonas	1	1	3,0%
Aerococcus	1	1	3,0%

Tika izolēti 13 aktinomīču ģintij piederošu sugu celmi. Tika izolētas *Actinomyces israelii* 2 gadījumos (6,1%), *Actinomyces viscosus* - 2 gadījumos (6,1%). *Actinomyces naeslundii* tika atklātas 3 gadījumos (9,1%), *Actinomyces odontolyticus* - 3 gadījumos (9,1%) un *Actinomyces pyogenes* - 3 gadījumos (9,1%).

Streptococcus ģintij piederošu sugu 11 celmi tika izolēti no 9 pārārstējamu zobu sakņu kanāliem. Tika izolēti *Streptococcus mitis*, *Streptococcus porcinus*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus uberis* – katrs vienā gadījumā (3%), *Streptococcus constellatus* - 2 gadījumos (6,1%), *Streptococcus intermedius* 4 gadījumos (12,2%).

Staphylococcus ģintij piederošu sugu 9 celmi tika izolēti no 7 pārārstējamu zobu sakņu kanāliem. *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus klosii*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus saccharolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus* tika izolēti katrs 1 gadījumā (3%). *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus epidermidis* tika izolēti katrs no 2 paraugiem (6,1%).

Tika atrasti 6 *Lactobacillus* ģintij piederošu sugu celmi. *Lactobacillus acidophilus* celmi tika atklāti 3 gadījumos (9,1%), tāpat *Lactobacillus johnsonii* celmi - 3 gadījumos (9,1%).

Enterococcus ģints pārstāvji bija 6 celmi. Vienā gadījumā tika atrasts *Enterococcus faecium*, bet *Enterococcus faecalis* tika izolēts 5 gadījumos (15,2%). *E.faecalis* netika izolēts kā monoinfekcija nevienā gadījumā.

4.3. β -laktamāzi producējošo mikroorganismu celmu izplatība

β -laktamāzes tests tika veikts 85 mikroorganismu celmiem, kas izolēti no 32 endodontiski pārārstējamu zobu sakņu kanāliem. β -laktamāzi producējoši mikroorganismi tika konstatēti 12 (37,5%) no 32 pacientiem ar kultivējamu mikrofloru. Četriem pacientiem (12,5%) visi izolētie mikroorganismi bija β -laktamāzi producējoši. Pārārstējamajos sakņu kanālos tika atrasti 16 β -laktamāzi producējošu baktēriju celmi, kas piederēja 13 mikroorganismu sugām (tab. 4.2).

4.2. tabula

β -laktamāzi producējošo mikroorganismu celmi un to izplatība

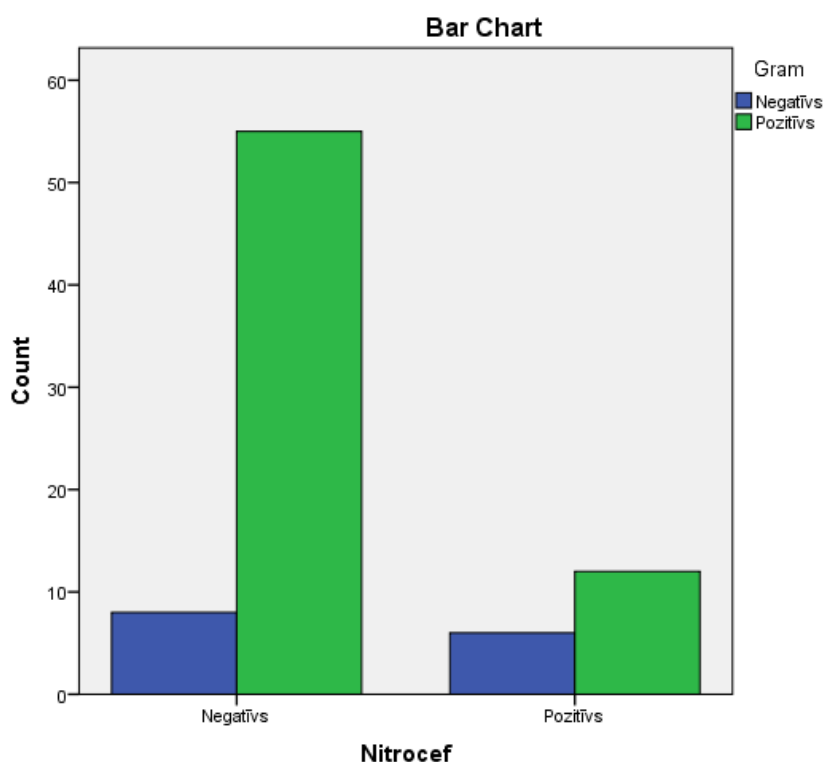
Mikroorganismu celms	Izolātu skaits	Izplatība
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1	3,1%
<i>Actinomyces israelii</i>	1	3,1%
<i>Actinomyces viscosus</i>	2	6,3%
<i>Bacillus licheniformis</i>	1	3,1%
<i>Bacteroides caccae</i>	1	3,1%
<i>Corynebacterium aquaticum</i>	1	3,1%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	6,3%
<i>Escherichia coli</i>	2	6,3%
<i>Propionibacterium avidum</i>	1	3,1%
<i>Rhodococcus equi</i>	1	3,1%
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	3,1%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	3,1%
<i>Staphylococcus lentus</i>	1	3,1%

β -laktamāzi producējoši bija 18,5% no pārārstējamu zobu sakņu kanāliem izolētajiem 85 mikroorganismu celmiem. Biežāk sastopamās β -laktamāzi producējošas mikroorganismu sugas piederēja *Actinomyces* un *Staphylococcus* ģintīm.

4.4. β -laktamāzi producējošo mikroorganismu Grama krāsošanās, aerotolerance

No 16 β -laktamāzi producējošu baktēriju celmiem 5 celmi (31, 2%) bija Gr-negatīvi un 11 celmi (68,8%) bija Gr-pozitīvi.

Pieci (31,3%) β -laktamāzi producējošu baktēriju celmi bija anaerobi, viens celms (6,2%) bija aerobs un 10 celmi (62,5%) bija fakultatīvi anaerobi. Izmantojot Hī kvadrāta statistisko analīzi tika secināts, ka starp nitrocefīna testa un Grama krāsošanās rādītājiem (attēls 4.2.) pastāv statistiski ticama atšķirība ($p=0.05$), Gram-pozitīvie nitrocefīna negatīvie mikroorganismi ir vairāk nekā nitrocefīna pozitīvie, respektīvi, lielākā daļa izolēto Gram-pozitīvo baktēriju neproducē β -laktamāzi.



* Gram- gramkrāsošanās, Nitrocef- nitrocefīna tests (β -laktamāzes produkcijas noteikšana)

4.2.att. Baktēriju celmu nitrocefīna testa un Grama krāsošanās rādītāji

4.5. Mikroorganismu celmu jutība pret antibakteriāliem sakņu kanālu līdzekļiem

Mikrofloras jutības noteikšanai pret antibakteriāliem sakņu kanālu līdzekļiem tika izmantots 31 mikroorganismu celms. Antibakteriālo līdzekļu radīto mikroorganismu inhibīcijas zonu mērījumu rezultāti atainoti tabulā 4.3.

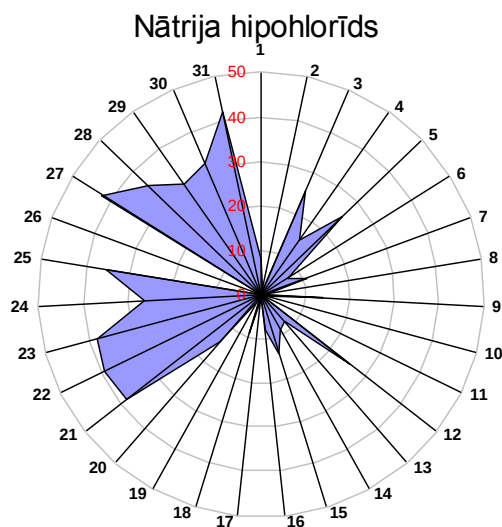
4.3.tabula

Mikroorganismu inhibīcijas zonas (mm)

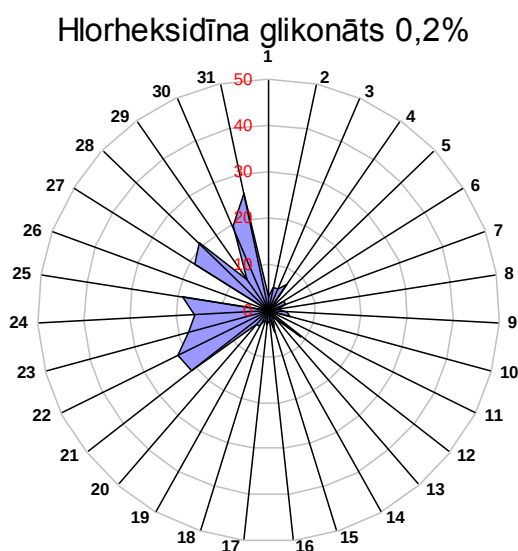
Baktērijas suga	Inhibīcijas zonas (mm)		
	Antibakteriālā viela		
	Hlorheksidīna diglikonāts	Nātrija hipohlorīts	Kalcija hidroksīds
<i>Actinomyces israelii</i>	16	26	0
<i>A. haemolyticum</i>	26	42	0
<i>A. naeslundii</i> (6) *	19	35	0
<i>A. naeslundii</i> (13) *	0	0	0
<i>A. odontolyticus</i>	18	38	1
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	20	32	2
<i>Bacteroides caccae</i>	8	30	0
<i>Campylobacter gracilis</i>	21	38	0
<i>Corynebacterium aquaticum</i>	2	9	6
<i>Enterobacter cloacae</i> (2) *	2	9	2
<i>E. cloacae</i> (17) *	4	1	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	1	2
<i>E. faecium</i>	3	8	3
<i>Escherichia coli</i> (16) *	2	8	3
<i>E. coli</i> (4) *	3	1	1
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	22	39	1
<i>Gemella morbillorum</i>	5	14	1
<i>Lactococcus garvieae</i>	5	25	4
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	9	25	1
<i>P. tetradius</i>	0	0	3
<i>Prevotella disiens</i>	19	42	2
<i>Propionibacterium avidum</i>	21	35	1
<i>Rhodococcus</i> sp.	4	14	3
<i>Staphylococcus capitis</i> (23) *	7	15	1
<i>S. capitis</i> (26) *	4	11	2
<i>S. epidermidis</i>	4	7	2
<i>S. lentus</i>	2	1	2
<i>S. kloosii</i>	4	14	2
<i>S. saccharolyticus</i>	1	25	1
<i>S. saprophyticus</i>	5	2	3
<i>Streptococcus intermedius</i>	2	8	4

*- baktēriju celmi no dažādiem paraugiem (iekavās paraugu numuri)

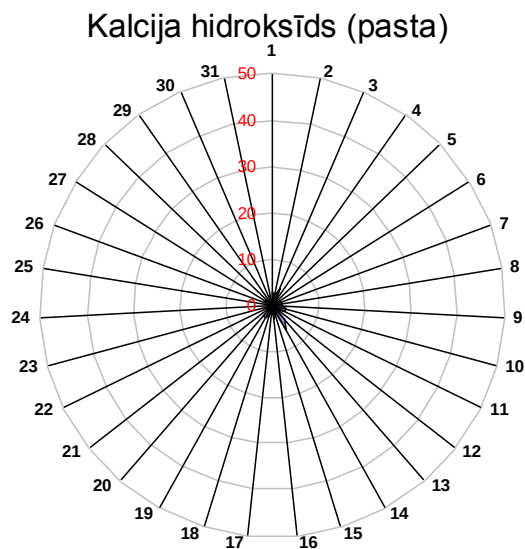
Nātrija hipohlorīda šķīduma radītie inhibīcijas zonas (att.4.3.) variēja no 0 līdz 42 mm (vidēji $17,9 \pm 14,4$ mm), hlorheksidīna šķīduma radītie inhibīcijas zonas (att.4.4.) variēja no 0 līdz 26 mm (vidēji $8,5 \pm 8,0$ mm) un kalcija hidroksīda pastas (att. 4.5.) - variēja no 0 līdz 6 mm (vidēji $1,8 \pm 1,4$ mm). Tika veikta minēto antibakteriālo līdzekļu radīto inhibīcijas zonu rezultātu statistiskā dispersiju analīze (ANOVA) un atrasta ticama atšķirība ($p=0,001$). Nātrija hipohlorīds bija visefektīvākais dezinfektants.



4.3. att. Mikroorganismu celmu jutība pret nātrija hipohlorīdu
(1-31 – celmu numuri; 0-50 – inhibīcijas zonas, mm)



4.4.att. Mikroorganismu celmu jutība pret hlorheksidīnu
(1-31 – celmu numuri; 0-50 – inhibīcijas zonas, mm)



4.5.att. Mikroorganismu celmu jutība pret kalcija hidroksīdu
(1-31 – celmu numuri; 0-50 – inhibīcijas zonas, mm)

Lielākajai daļai mikroorganismu (87,1%) jutība pret sakņu kanālu skalojamiem līdzekļiem (Na hipohlorīdu, hlorheksidīna diglikonātu) bija augstāka nekā pret kalcija hidroksīda pastu. Trīs mikroorganismu izolātiem (9,7%) jutība pret kalcija hidroksīdu bija augstāka nekā jutība pret hlorheksidīna diglikonātu, bet nebija augstāka par jutību pret nātrija hipohlorīdu. Viens mikroorganismu celms (*Peptostreptococcus tetradius*) nebija jutīgs uz sakņu kanālu skalojamiem līdzekļiem, bet bija jutīgs uz kalcija hidroksīda pastu.

Nātrija hipohlorīds izteiktu inhibēšanas iedarbību radīja *Actinomyces*, *Arcanobacterium* baktēriju ģintīm, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella disiens*, *Propionibacterium avidum*, *Bacteroides caccae*, *Lactococcus garvieae*, *Streptococcus saccharolyticus*, *Peptostreptococcus anaerobius* sugām.

Hlorheksidīna glikonāta šķīdums visizteiktāk inhibēja tādas baktēriju ģintis kā *Actinomyces*, *Arcanobacterium* un *Campylobacter gracilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella disiens*, *Propionibacterium avidum* sugas.

Kalcija hidroksīda pasta radīja vismazāko inhibējošo iedarbību, lielākā daļa baktēriju turpināja augt. Tā nedaudz iedarbojās tikai uz *Corynebacterium aquaticum*, *Streptococcus intermedius* un *Lactococcus garvieae* sugām.

No pārārstējamiem sakņu kanāliem izolēto mikroorganismu sugu dažādiem celmiem bija atšķirīga jutība uz antibakteriālajiem līdzekļiem. Baktēriju sugu *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Actinomyces naeslundii* celmi tika ņemti no dažādiem paraugiem. No 16. parauga izdalītās *Escherichia coli* inhibēšanas zonas rādiusi bija lielāki nekā 4. parauga celmam. Līdzīga situācija bija baktērijas *Enterobacter cloacae* inhibīcijas zonu rezultātos, no 2. parauga izdalītais celms bija jutīgāks pret nātrija hipohlorīdu nekā 17. parauga celms. No 13. parauga izdalītais *Actinomyces naeslundii* celms neuzrādīja nekādu jutību pret pārbaudītajām antibakteriālajām vielām.

5. DISKUSIJA

5.1. Pētījuma mērķis un dizains

Darba tēma ir aktuāla, jo Latvijā līdz šim nav pētīta sakņu kanālu mikroflora un ārstēšanas metožu un līdzekļu izvēle sakņu kanālu ar HAP pārārstēšanā tika balstīta uz pieņēmumu, ka šo zobu mikroflorā prevalē Grampozitīvās baktērijas. Tādēļ promocijas darba mērķis bija izpētīt pildītu sakņu kanālu mikrofloru un tās jutību pret biežāk izmantotajiem antibakteriāliem līdzekļiem. Latvijā līdz šim nav pētīta arī β -laktamāzi producējošo celmu sastopamība mutes dobuma mikroflorā. Darba hipotēzes tika izvirzītas, pamatojoties uz citas valstīs veikto pētījumu rezultātiem (Molander u.c., 1998; Peciulienē u.c., 2001; Hancock u.c., 2001; Pinheiro u.c., 2003).

Pētījuma pacientu atlasē tika izmantoti stingri iekļaušanas kritēriji. Tika iekļauti zobi ar sakņu pildījumu un hronisku apikālu periodontītu, kuru endodontiska ārstēšana veikta vairāk nekā pirms 4 gadiem (Molander u.c., 1998). Saskaņā ar Eiropas endodontistu asociācijas vadlīnijām, infekcija ir uzskatāma par persistentu, ja apikāls periodontīts rentgenoloģiski nesamazinās 4 gadu laikā pēc sakņu kanālu ārstēšanas vai pārārstēšanas (ESE, 2006). Iekļauto pacientu skaitu ietekmēja pētījuma finansiālie ierobežojumi. Lai iegūtu mikrofloru no sakņu kanāliem ar persistentu hronisku infekciju, pētījumā tika iekļauti zobi, kuru kanālu pildījums beidzās ne vairāk kā 5 mm no rentgenoloģiskā apeksa. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kam bija zobi ar hronisku periodontītu un fistulu, vai hroniska periodontīta uzliesmojuma pazīmēm. Netika iekļauti pacienti, kam bija vispārējās veselības traucējumi vai kas bija lietojuši antibiotikas pēdējo 3 mēnešu laikā, kā arī netika iekļauti zobi ar pagaidu plombām un zobi bez restaurācijām. Šāda stingra iekļaušanas un izslēgšanas kritēriju iekļaušana darbā nodrošina iespēju iegūtos rezultātus salīdzināt iepriekš kvalitatīvi veiktiem pētījumiem un prezentēt datus zinātniskās konferencēs un izdevumos.

5.2. Zobu skaits ar kultivējamu mikrofloru un izolēto mikroorganismu skaits

No 35 pētījumā iekļautajiem zobiem mikroorganismi tika atrasti 97% gadījumu. Līdzīgos pētījumos mikroorganismi ir izolēti mazākā skaitā gadījumu-44,4% (Sundqvist u.c., 1998), 73,4% (Molander u.c., 1998), 82,5% (Peciulienē u.c., 2001) un 61,1% gadījumu (Hancock u.c., 2001). Kā līdzīgi pētījumi tiks minēti pētījumi, kuros ir definēti un izmantoti līdzīgi pacientu iekļaušanas kritēriji

(asimptomātiski endodontiski ārstēti zobi ar apikālu periodontītu, laiks no iepriekšējās endodontiskas ārstēšanas vairāk kā 2 gadi), izmantota mikroorganismu kultivācija un līdzīgas mikroorganismu identifikācijas metodes. Augsts zobu ar kultivējamu mikrofloru rādītājs var būt saistīts ar mikroorganismu uzsējuma ņemšanas tehniku. Sekojot pētījumos aprakstītām vadlīnijām (Molander u.c., 1998, Schiimeister u.c., 2007) pirms uzsējuma ņemšanas, kanāla apikālā daļa tika apstrādāta ar endodontisku instrumentu, lai noskrāpētu inficēta dentīna skaidiņas no sakņu kanāla sienām un tās netika izskalotas. Šī metode rada iespēju uzsējumā iegūt ne tikai planktoniskus mikroorganismus, bet arī biofilmas fragmentus no sakņu kanāla sienām. Literatūrā min arī pētījumu ģeogrāfiskās lokalizācijas ietekmi, kas var radīt atšķirības gan mikrobu skaitā, gan saturā (Siquiera, 2009). Mūsu pētījumā mikroorganismi netika atklāti vienā gadījumā. To var izskaidrot ar to, ka mikroorganismi var tikt zaudēti uzsējuma ņemšanas un laboratorijas procesos, īpaši tad, ja to daudzums ir bijis mazs vai tie lokalizējušies nepieejamās sakņu kanālu sistēmas daļās. Izmantotā mikroorganismu identifikācijas metode nav pietiekoši jutīga šādos gadījumos. Iespējama arī sakņu kanālu infekcija ar nekultivējamu baktēriju klātbūtni (Munson u.c., 2002; Olsen u.c., 2009). Mikroorganismu kultivācijas tehnika rada iespēju pavairot un identificēt dzīvus un kultivējamus mikroorganismus. Kultivācijas tehnikas trūkums ir laiktelpība un anaerobo mikroorganismu iespējamā bojā eja uzsējuma ņemšanas un laboratorijas procesos. Neskatoties uz trūkumiem, kultivācijas tehnika joprojām ir aktuāla baktēriju fizioloģijas un patogenitātes pētījumos, kā arī jutības noteikšanā pret antibiotikām (Gomes u.c., 2011).

Tika atklāts arī augstāks no sakņu kanāla izolēto mikroorganismu sugu skaits. Rezultāti rāda, ka no 34 sakņu kanāliem ar kultivējamu mikrofloru monoinfekcija tika izolēta tikai 18 % gadījumu, 2 sugas tika izolētas 38 % gadījumu, polimikroba infekcija ar 3 un vairāk sugām - 44 % gadījumu. Skandināvu pētījumos monoinfekcija ir atklāta 79,1% zobu ar pozitīvi kultivējamiem mikroorganismiem (Sundqvist u.c., 1998), vienas līdz 2 sugu klātbūtne 85% zobu un polimikroba infekcija 15% zobu (Molander u.c., 1998). ASV veiktā pētījumā 1 vai 2 sugas tika izolētas no kanāla 84,8% gadījumu, kad uzsējuma ņemšanai tika izmantota papīra torunda un 89,2% gadījumu, kad izmantoja endodontisko faili (Hancock u.c., 2001). Pētījumi atklāj polimikrobas infekcijas saistību ar nekvalitatīvu sakņu kanālu pildījumu (Pinheiro u.c., 2003) un nekvalitatīvu restaurāciju (Hommez u.c., 2004). Kanāla nepildītajā daļā mikroflora ir līdzīga zobu pulpas nekrozes mikroflorai

(Pinheiro u.c., 2003). Mūsu pētījumā daudzkanālu zobos uzsējums tika ņemts ar torundu no kanāla, kurā pildījums ir tuvāk rentgenoloģiskajam apeksam, un netika iekļauti zobi bez restaurācijas vai ar pagaidu restaurācijām. Pētījumā Lielbritānijā, kurā tika iekļauti tikai endodontiski ārstēti zobi ar pastāvīgās restaurācijas malas sūces pazīmēm, tika identificēti mikroorganismi dažādās sakņu kanālu sistēmas, kā arī zoba kroņa daļās un tika izolētas 6 līdz 41 baktēriju suga no zoba. Autori neatrada statistiski ticamu saistību starp izolēto mikroorganismu sugām un lokalizācijas vietu (Adib u.c., 2004). Augstāks polimikrobas infekcijas rādītājs mūsu pētījumā nekā līdzīgos darbos var būt saistīts ar veiksmīgu uzsējuma ņemšanas tehniku no kanāla apikālās daļas.

Augstāks izolēto mikroorganismu skaits sastopams pētījumos, kur izmantotas molekulārās mikroorganismu identifikācijas metodes- DNS-DNS hibridizācija un polimerāzes ķēdes reakcija. Galvenā molekulāro mikroorganismu identifikācijas metožu priekšrocība ir iespēja identificēt nekultivējamus mikroorganismus un mazāka laikietaipība (Siqueira, 2003). Molekulāro mikroorganismu identifikācijas metožu trūkums ir augstas izmaksas un iespēja identificēt nedzīvu mikroorganismu DNS (Josephson u.c., 1993; Keer u.c., 2003).

Polimerāzes ķēdes reakcijā izmanto baktēriju 16S vai 23S rRNS gēnu amplifikāciju. Šādi tika identificēti agrāk endodontiskā infekcijā neatklāti mikroorganismi, piemēram, *Bacteroides forsythus* un *Treponema denticola*, kā arī *Olsenella* ģintij piederoša baktērija (Fouad u.c., 2002). Izmantojot DNS-DNS hibridizācijas metodi atklāts augsts (6-10) mikroorganismu sugu skaits arī asimptomātisku endodontiski ārstētu zobu periapikālo audu paraugos. Baktēriju DNS tika atrasti visos gadījumos (Gatti u.c., 2000). Citā pētījumā baktēriju DNS tika atrasti 85% periapikālo audu paraugu (Handal u.c., 2009). Molekulāro identifikācijas metožu izmantošana un pētījumu rezultāti ir mainījuši uzskatu par mikroorganismu sugu daudzumu inficētos sakņu kanālos un mikroorganismu klātbūtni apikālās granulomas audos. Šī atradne mainīja agrāko uzskatu, ka apikāla granuloma nav inficēta.

5.3. Mikroorganismu Grama krāsošanās, aerotolerance

No pētījumā izolētajiem mikroorganismiem 53,8% bija fakultatīvi anaerobas un 77,4% Gr-pozitīvas sugas. Aerotolerance un Grama krāsošanās rādītāji ir līdzīgi agrāk veiktos pētījumos konstatētajiem, piemēram, Skandināvijā Sundqvist (Sundqvist u.c., 1998) un Molander un līdzautoru (Molander u.c., 1998) darbos

fakultatīvi anaerobas bija 58% un 69% baktēriju un Gr-pozitīvas bija 87% un 74,3% baktēriju. ASV veiktā darbā 80,4% bija Gr-pozitīvas baktērijas (Hancock u.c., 2001) , Brazīlijā - 57,4% bija fakultatīvi anaerobas un 83,3% Gr-pozitīvas sugas (Pinheiro u.c., 2003). Šajā pētījumā visbiežāk izolētās fakultatīvi anaerobās sugas piederēja *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* un *Staphylococcus* ģintīm. Līdzīgos pētījumos *Streptococcus*, *Actinomyces* un *Enterococcus* ir bijušas biežāk izolētās sugas (Sundqvist 1 u.c., 1998, Pinheiro u.c., 2003).

5.4. Biežāk izolēto mikroorganismu ģinšu sugas

Actinomyces ģintij piederošas sugas tika izolētas 29,4% gadījumu. Līdzīgos skandināvu pētījumos *Actinomyces* izolētas 2,9% un 12,% zobu ar kultivējamu mikrofloru (Molander u.c., 1998; Sundqvist u.c., 1998). Citos pētījumos *Actinomyces* atrastas 23,5%, 19,6% un 24% gadījumu ar kultivējamu mikrofloru (Hancock u.c., 2001, Pinheiro u.c., 2003, Cheung u.c., 2001). *Actinomyces* ir oportūnistisks Gr-pozitīvs fakultatīvi anaerobs mikroorganisms, kas bieži sastopams pārārstējamās sakņu kanālos un ir iesaistīts arī ekstraradikulārā infekcijā. *Actinomyces* ģintij piederošo sugu augstāku prevalenci, iespējams, ietekmē tas, ka pētījumā ir augsts zobu ar kultivējamu mikrofloru rādītājs.

Streptococcus ģintij piederošas sugas tika izolētas 27,3% gadījumu. Līdzīgos pētījumos no zobiem ar kultivējamu mikrofloru *Streptococcus* izolēti retāk - 8,8%, 17,6% un 20,6% gadījumu (Sundqvist u.c., 1998; Hancock u.c., 2001; Molander u.c., 1998) vai augstākā skaitā gadījumu vienā darbā- 33,3% (Pinheiro u.c., 2003). *Streptococcus* arī ir oportūnistisks Gr-pozitīvs fakultatīvi anaerobs mikroorganisms, kas bieži sastopams pārārstējamās sakņu kanālos un atvieglo citu mikroorganismu sugu koinvāziju.

Salīdzinoši bieži (21,2%) tika izolēti Gr-pozitīvi fakultatīvi anaerobi *Staphylococcus* ģintij piederoši mikroorganismi. Zviedrijā veiktā pētījumā *Staphylococcus* netika atrasti nevienā gadījumā (Sundqvist u.c., 1998). Citā skandināvu pētījumā šis ģints baktērijas tika atrastas 10,3% gadījumu (10 Molander u.c., 1998). Līdzīgos pētījumos *Staphylococcus* sastopamības biežums ir zemāks- ASV un Brazīlijā veiktos pētījumos *Staphylococcus* tika atrasti 11,8% un 3,9% zobu ar kultivējamu mikrofloru (Hancock u.c., 2001, Pinheiro u.c., 2003).

Biežāk nekā citos pētījumos (18,2%) tika izolēts *Lactobacillus*. Skandināvu pētījumos *Lactobacillus* tika atrasts 4,2% un 16,2% gadījumu (Sundqvist u.c., 1998;

Molander u.c., 1998). Citos līdzīgos darbos *Lactobacillus* tika izolēts 5,9% un 3,9% gadījumu (Hancock u.c., 2001; Pinheiro u.c., 2003).

Staphylococcus un *Lactobacillus* ģinšu baktēriju augstāku izolācijas biežumu nekā citos pētījumos nevar saistīt ar pētījumu veikšanas vietu dažādo ģeogrāfisko lokalizāciju. Jāatzīmē, ka minētajos līdzīgos pētījumos ir augstāks zobu ar nekultivējamu mikrofluoru rādītājs – no 15% līdz 56% gadījumu. *Staphylococcus* un *Lactobacillus* ir Gr-pozitīvas fakultatīvi anaerobas baktērijas. *Lactobacillus* bieži tiek atklātas primārā sakņu kanālu infekcijā (Sjogren u.c., 1997; Siren u.c., 1993). Iespējams, ka pārārstējamos sakņu kanālos tie ir persistenti mikroorganismi, kas izturējuši ārstēšanas un dezinfekcijas procedūras. Atšķirīgs baktēriju sugu sastopamības biežums var būt saistīts ar paraugu ņemšanas un kultivācijas tehniku. Kopējais pētījumā izolēto Gram-pozitīvo fakultatīvi anaerobo mikroorganismu sastopamības biežums ir līdzīgs citos pētījumos iegūtiem rādītājiem.

Enterococcus faecalis tika izolēts no 15,2% zobu ar kultivējamu mikrofluoru. Šis rādītājs ir mazāks nekā citos pētījumos. Skandināvu pētījumos *E.faecalis* tika izolēts 47% un 38% gadījumu (Molander u.c., 1998; Sundqvist u.c., 1998), Lietuvā 64% gadījumu (Peciulienė u.c., 2001). Mūsu darbā *E.faecalis* nevienā gadījumā netika izolēts kā monoinfekcija. Citā pētījumā *E.faecalis* kā vienīga suga tika atrasts 18 no 27 pozitīvajiem gadījumiem (Pinheiro u.c., 2003). Lietuvas pētījumos *E.faecalis* kā monoinfekcija atrasts 11 no 21 gadījuma, kuros tika izolēts (Peciulienė u.c., 2001). Ir veikts pētījums, kurā tika noteikts *E. faecalis* izolācijas biežums no pārārstējamiem sakņu kanāliem, salīdzinot kultivācijas un PĶR tehnikas. Tika atklāta līdzīga *E. faecalis* prevalence (13%) izmantojot kultivācijas tehniku, bet daudz augstāka prevalence (78%) ar polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) metodi (Zoletti u.c., 2006). Citā darbā no pārārstējamiem sakņu kanāliem, izmantojot PĶR identifikācijas tehniku, *E. faecalis* tika izolēts 22% gadījumu (Fouad u.c., 2005). Neārstētos sakņu kanālos *E. faecalis* sastopams mazāk kā 11 % gadījumu (Sedgley u.c., 2004; Siqueira u.c., 2002). Enterokoku penetrēšanas mehānismi sakņu kanālu sistēmā nav īsti skaidri. Viens no izskaidrojumiem ir, ka *E. faecalis* nonāk sakņu kanālu sistēmā ārstēšanas vai starpseansu laikā. *E. faecalis* tiek biežāk izolēts no ārstēšanas gaitā slikti izolētiem sakņu kanāliem, kā arī no kanāliem, kuriem veiktas 10 un vairāk endodontiskas ārstēšanas procedūras (Svensäter u.c., 2004). Zems *E. faecalis* prevalences rādītājs var būt saistīts ar pacientu iekļaušanas pētījumā kritērijiem un identifikācijas tehniku.

Mūsu darbā netika iekļauti zobi ar pagaidu plombēm un zobi bez restaurācijām, kā arī tika nodrošināta laba izolācija ar koferdamu un izolācijas sveķiem.

Enterococcus faecalis augstā sastopamība pārārstējamās sakņu kanālos un izolācija monoinfekcijas veidā pievērsusi pētnieku uzmanību šim mikroorganismam. Enterokoki ir cilvēka mutes dobuma mikrofloras sastāvdaļa, bet veselīgiem indivīdiem ir sastopams relatīvi mazā daudzumā un var netikt identificēts, ja lietotas standarta paraugu ņemšanas un kultivācijas tehnikas (Sedgley u.c., 2004; Bergman u.c., 1991). Tomēr *E.faecalis* augstā prevalence inficētos pārārstējamās sakņu kanālos pieļauj iespēju, ka enterokoki varētu būt sastopami mutes dobuma mikroflorā lielākā daudzumā nekā agrāk uzskatīts.

Pētījumos pierādīts, ka pārārstējamās sakņu kanālos sastopami dažādi *E. faecalis* fenotipi un genotipi. Pinheiro ar līdzautoriem konstatējis, ka dažiem pacientiem ir genotipiski līdzīgi *E. faecalis*, bet vienam pacientam no dažādu zobu sakņu kanāliem tika izolēti genotipiski dažādi šīs sugas celmi (Pinheiro u.c., 2006). *E.faecalis* loma apikāla periodontīta patogēnēzē nav pilnībā skaidra. *E.faecalis* biežāk tiek izolēts no asimptomātiskiem sakņu kanāliem (Siqueira u.c., 2002; Pirani u.c., 2008). *E.faecalis* piemīt spēja veidot biofilmas struktūru, invadēt dentīna tubulus un atvieglot citu mikroorganismu invāziju dentīnā. Iespējams, ka šī baktērija veicina citu mikroorganismu dalību apikāla periodontīta radīšanā un uzturēšanā.

Raugi tika izolēti 9,1% gadījumu. Šis rādītājs ir augstāks nekā lielākajā daļā līdzīgu pētījumu. Skandināvu pētījumos raugi ir atrasti 8,3% un 4,4% gadījumu (Sundqvist u.c., 1998; Molander u.c., 1998). Citos līdzīgos darbos raugi ir izolēti 2,4% un 3,9% zobu ar kultivējamu mikrofloru (Hancock u.c., 2001; Pinheiro u.c., 2003). Lietuvā veiktā pētījumā raugu izplatības biežums bija līdzīgs- 9% (Peciulienė u.c., 2001). Mūsu pētījumā puse no izolēto raugu sugām bija *Candida albicans*. Pārējie izdalītie raugu celmi piederēja *Saccharomyces* un *Cryptococcus* ģintīm. Līdzīgos pētījumos *C. albicans* ir vienīgā raugu suga (Sundqvist u.c., 1998, Molander u.c., 1998; Peculienė u.c., 2001; Hancock u.c., 2001). Vienā darbā nebija norādīta *Candida* ģintij piederošu mikroorganismu izplatība (Pinheiro u.c., 2003). Raugi ir oportūniski patogēni un iespējams, ka pārārstējamās sakņu kanālos raugu sugas pārsvarā ir sekundāras infekcijas dalībnieki.

Jāuzsver, ka mikroorganismu aerotolerances un Grama krāsošanās rādītāji ir līdzīgi citos pētījumos iegūtiem datiem. Šis fakts ir klīniski nozīmīgs un pamato, ka

sakņu kanālu pārstāšanās Latvijā pacientiem ir relevantas arī citās valstīs veiktos pētījumos pierādītas metodes un līdzekļi.

5.5. β -laktamāzi producējošo mikroorganismu izplatība

β -laktamāzi producējoši mikroorganismi tika konstatēti 37,5% pacientu ar kultivējamu mikrofloru. Līdzīga šo enzīmu sintezējošu baktēriju izplatība (38,5%) konstatēta akūtas strutainas mutes dobuma infekcijas paraugos Lielbritānijā (Lewis u.c., 1995). Citā pētījumā analizēta no dažādām mutes dobuma lokalizācijas vietām-marginālā periodonta, vaigu gļotādas, mēles un siekalām izolēto β -laktamāzi producējošo mikroorganismu izplatība un rezistence pret ABV un šie mikroorganismi tika atrasti 38,5% pacientu (Villagran Valdes u.c., 1982). Biežāk β -laktamāzi producējoši mikroorganismi - 55-73% pacientu sastopami refraktora margināla periodontīta mikroflorā (Herrera u.c., 2000; Handal u.c., 2004). β -laktamāzi producējošo mikroorganismu izplatība pacientiem mūsu pētījumā tiek interpretēta kā vidēji augsta.

β -laktamāzi producējošas baktērijas bija mazāk kā piektā daļa (18,5%) no pārstājamu zobu sakņu kanāliem izolētajiem 85 mikroorganismu celmiem. Līdzīga β -laktamāzi producējošu celmu prevalence - 18,2% ir konstatēta primāras simptomātisku un asimptomātisku zobu sakņu kanālu infekcijas paraugos (Gaetti-Jardim u.c., 2007). Šie mikroorganismi var būt rezistences gēnu avots citiem sakņu kanālu infekcijā iesaistītajiem mikroorganismiem. Pētījumos pierādīts, ka rezistences gēni var tikt nodoti gan vertikāli, no mātes šūnas meitas šūnām, gan horizontāli, viena mikroorganismu suga vai celms citai sugai vai celmam. Rezistences gēni var tikt saņemti gan no dzīvas šūnas, gan nonākt vidē no bojā gājuša mikroorganisma (Ferry u.c., 2005; Tenover u.c., 2006). Pētījumā tika atklāts, ka Gram-pozitīvie nitrocefīna negatīvie mikroorganismi ir vairāk neka nitrocefīna pozitīvie, respektīvi, lielākā daļa izolēto Gram-pozitīvo baktēriju neproducē β -laktamāzi.

Mikroorganismu rezistencei pret ABV klīniska nozīme ir akūta abscesa gadījumā, jo ir nepieciešama ārstēšana ar perorālām antibiotiskām vielām. Ir pierādīts, ka noteiktas populācijas sakņu kanālu mikrofloras rezistencei pret ABV ir tendence paaugstināties vairāku gadu laika periodā (Gomes u.c., 2011). Nav skaidri zināms, kuri rezistences gēnu mehānismi tiek izmantoti rezistences nodošanai abscesa mikroflorā iesaistītajām baktērijām. Ir pierādīts, ka uz AAA mikrofloru visefektīvāk

darbojas penicilīna grupas antibiotikas kombinācijā ar klavulānskābi (Baumgartner u.c., 2003). Lietuvā veiktā pētījumā konstatēts, ka visi apikāla abscesa mikrofloras izolāti ir jutīgi pret penicilīna grupas antibiotikām, 74% celmu ir jutīgi pret klindamicīnu un 55% - pret eritromicīnu (Skucaite u.c., 2010).

Lai gan perorālas antibiotiskas vielas netiek izmantotas hroniska apikāla periodontīta ārstēšanai, šī diagnoze bieži tiek izmantota epidemioloģiskos un klīniskos pētījumos, jo HAP ir asimptomātiska rentgenoloģiski viegli diagnosticējama patoloģija. Pētījuma dizains tika veidots, balstoties uz faktu, ka β -laktamāzi producējoši mikroorganismi ir potenciāli rezistenti pret ABV un Latvijā nav pētīta mutes dobuma mikrofloras rezistence pret antibiotikām. Pētījums veikts, lai iegūtu informāciju par β -laktamāzi producējošu mikroorganismu celmu izplatību sakņu kanālu mikroflorā.

5.6. Mikroorganismu celmu jutība pret antibakteriāliem sakņu kanālu līdzekļiem

Mikrofloras jutības noteikšanai pret antibakteriāliem sakņu kanālu līdzekļiem tika izmantots liels skaits mikroorganismu celmu (31 celms), kas tika izolēti no pārārstējamiem sakņu kanāliem. Darbā tika atrasta statistiski ticama atšķirība un pierādīts, ka visizteiktāk mikroorganismus inhibē sakņu kanālu skalojamais līdzeklis Na hipohlorīda šķīdums (NaOCL), zemāka antibakteriālā iedarbība bija hlorheksidīna diglikonāta šķīdumam un Ca hidroksīda pasta bija neefektīva pret sakņu kanālu mikroorganismu celmiem pētījuma apstākļos. Darba rezultātu salīdzināšanai netika atrasts neviens pētījums, kurā sakņu kanālu medikamentu efektivitātes noteikšanai būtu izmantots liels skaits no pārārstējamiem sakņu kanāliem izolētu mikroorganismu. Par līdzīgiem pētījumiem tika uzskatīti darbi, kuros noteikta pārārstējamās sakņu kanālos sastopamo mikroorganismu sugu jutības noteikšana pret Na hipohlorīdu, hlorheksidīnu un Ca hidroksīda pastu, izmantojot agara difūzijas testu. Antibakteriālo sakņu kanālu līdzekļu efektivitātes noteikšanai pētījumos bieži izmanto vienu vai dažas mikroorganismu sugas, kas ne vienmēr ir izolētas no sakņu kanāliem. Dažādu pētījumu metodoloģija ir ļoti atšķirīga un tos grūti salīdzināt. Daļa pētījumu analizē skalojamā līdzekļa koncentrāciju un iedarbības ilgumu negatīvas kultivācijas sasniegšanai (Gomes u.c., 2001; Radcliffe u.c., 2004; Vianna u.c., 2004). Citi pētījumi pēta baktēriju daudzuma samazināšanos pēc sakņu kanālu apstrādes un/ vai

skalošanas (Siqueira u.c., 2007). Daļa laboratorijas pētījumu nosaka antibakteriālu līdzekļu iedarbību uz atsevišķām mikroorganismu sugām, analizējot līdzekļu radīto inhibīciju. Plašāka priekšstata gūšanai, rezultāti tika interpretēti salīdzinot arī ar cita tipa laboratorijas pētījumu, klīnisku pētījumu un sistemātiskas analīzes datiem.

Atradne, ka nātrijs hipohlorīds ir visefektīvākais sakņu kanālu skalojamais līdzeklis atbilst zinātniskajā literatūrā aprakstītajiem datiem (Zehnder, 2006). 2003.gadā veiktā pētījumā tika analizēta mikroorganismu augšana *in vitro* sakņu kanālu antibakteriālo līdzekļu klātbūtnē un iegūti līdzīgi rezultāti. Tiešā kontaktā Na hipohlorīds bija visefektīvākais antibakteriālais līdzeklis pret testētajām 5 mikroorganismu sugām. Hlorheksidīna šķīdums bija efektīvs pret daļu mikroorganismu, bet Ca hidroksīda un deterģenta šķīdumam bija zema efektivitāte (Estrela u.c., 2003). Citos pētījumos pierādīts, ka Na hipohlorīda antibakteriālās iedarbības efektivitāte atkarīga no šķīduma koncentrācijas. 5,25% Na hipohlorīda šķīdums radīja vislielāko inhibīcijas zonu, bet 0,5% šķīdums radīja statistiski ticamu zemāku antibakteriālu darbību uz 6 mikroorganismu sugām (Ayhan u.c., 1999). 2006. gadā veiktā darbā tika noteikta dažādas koncentrācijas Na hipohlorīda šķīduma (5,25%, 2,5%, 0,5%) efektivitāti pret vienu *E. faecalis* celmu. Tika konstatēts, ka augstākas koncentrācijas šķīdums (5,25% un 2,5%) ir efektīvs *E. faecalis* eliminācijai no eksperimentāli inficētiem sakņu kanālu dentīna tubuļiem neatkarīgi no izmantotās sakņu kanālu preparēšanas metodes (Berber u.c., 2006). Mūsu pētījumā jutības noteikšanai pret antibakteriāliem sakņu kanālu līdzekļiem tika izmantots viens *E. faecalis* celms un vislielāko inhibīcijas zonu tam radīja hlorheksidīna glikonāta šķīdums. Pretēji sagaidāmajam, Na hipohlorīda šķīdums radīja mazāku *E. faecalis* inhibīcijas zonu nekā kalcija hidroksīda pasta. Kā jau minēts, pārārstējamās sakņu kanālos sastopami dažādi *E. faecalis* fenotipi un genotipi (Pinheiro u.c., 2006). *E. faecalis* rezistence pret Na hipohlorīda šķīdumu mūsu pētījumā var tikt skaidrota ar fenotipiski vai genotipiski atšķirīgu mikroorganisma celmu nekā citos pētījumos.

Hlorheksidīna glikonāta šķīdums radīja zemāku antibakteriālo iedarbību uz pārārstējamu sakņu kanālu izolātiem nekā nātrijs hipohlorīds šķīdums. Estrela un kolēģu līdzīgā darbā hlorheksidīna šķīdums bija efektīvs pret daļu mikroorganismu (*S. aureus*, *E. faecalis* un *C. albicans*) (Estrela u.c., 2003). *Oncag* ar līdzautoriem pētīja vairāku antibakteriālo skalojamo līdzekļu efektivitāti ar *E. faecalis* inficētos sakņu kanālos 5 minūšu un 48 stundu laikā. Konstatēts, ka 2% hlorheksidīna un 0,2% cetrīmīda šķīdumiem ir augstāka antimikrobā iedarbība uz *E. faecalis* abos laika

periodos nekā 5,25% Na hipohlorīda šķīdumam (Oncag u.c., 2003). Citā darbā tika pētīta dentīna un dažādu organisku komponentu klātbūtnes ietekme uz hlorheksidīna glikonāta un kālija jodīda šķīdumu antibakteriālo iedarbību pret *E. faecalis*. Autori konstatēja, ka dentīna matricas un ar karstumu nogalinātu mikroorganismu klātbūtne samazina hlorheksidīna glikonāta šķīduma antibakteriālo darbību (Portenier u.c., 2002). Sistemātiskā analīzē par hlorheksidīna un Na hipohlorīda spēju eliminēt *E. faecalis* no sakņu kanālu sistēmas, konstatēts, ka minētajiem līdzekļiem ir ierobežota spēja eliminēt *E. faecalis* (Estrela, 2008). Kā minēts, mūsu pētījumā jutības noteikšanai pret antibakteriāliem sakņu kanālu līdzekļiem tika izmantots viens *E. faecalis* celms un hlorheksidīna glikonāta šķīdums radīja lielāku inhibīcijas zonu nekā Na hipohlorīda šķīdums. Šo atradni nevar vispārināt, tā daļēji atbilst citos *in vitro* pētījumos iegūtajiem rezultātiem.

Pētījumos pierādīts, ka skalojamā līdzekļa iedarbība atkarīga no līdzekļa sastāva, koncentrācijas, tipa (šķīdums vai gēls) un mikroorganismu jutības pret līdzekli. Darbos, kuros izmantoti dažādas koncentrācijas un tipa hlorheksidīna preparāti, pierādīts, ka 2% hlorheksidīna gēls un šķīdums nogalina *Staphylococcus aureus* un *Candida albicans* 15 sekundēs. Laiks, kas nepieciešams pētījumos izmantoto mikroorganismu nogalināšanai ir vienāds gan 1,0% un 2,0% hlorheksidīna, gan 5,25% Na hipohlorīda šķīdumiem (Gomes u.c., 2001; Vianna u.c., 2004). Mūsu darbā netika veikta *Candida* jutības noteikšana pret sakņu kanālu līdzekļiem, jo mikroorganismi šī testa veikšanai tika iekļauti pēc nejaušas atlases principa no visiem sakņu kanālu izolātiem. Laboratorijas un klīniskos pētījumos pierādīts, ka hlorheksidīna un Na hipohlorīda šķīdumi samazina kultivējamu baktēriju skaitu sakņu kanālos (Ercan u.c., 2004; Manzur u.c., 2007, Siqueira u.c., 2007). Pēdējā dekādē ir veikti pētījumi par hlorheksidīna šķīduma ietekmi uz sakņu kanālu biofilmu un tā bieži ir salīdzināta ar Na hipohlorīda iedarbību. 2009.gadā veiktā literatūras apskatā secināts, ka hlorheksidīns iedarbojas uz biofilmā esošajiem mikroorganismiem, bet Na hipohlorīds ir visefektīvākais skalojamais līdzeklis un sagrauj biofilmu (Mohammadi & Abbot, 2009). Mūsu pētījumā zemāka hlorheksidīna diglikonāta antibakteriālā iedarbība skaidrojama ar pētījumā izmantotā šķīduma koncentrāciju 0,2%. Iespējams, ka izmantojot 2,0% šķīdumu, tiktu iegūti augstāki mikroorganismu jutības pret hlorheksidīna šķīdumu rādītāji.

Kalcija hidroksīda pasta radīja vismazāko inhibīcijas zonu pētījumā iekļautajiem mikroorganismu celmiem. Kalcija hidroksīda pasta ir visbiežāk lietotais

starpseansu sakņu kanālu medikaments un ilgstoši tika uzskatīta par efektīvu antibakteriālu līdzekli, pamatojoties uz 80-tajos gados veiktiem pētījumiem (Haumann & Love, 2003). *E. faecalis* izturība pret kalcija hidroksīdu *in vitro* tika konstatēta jau 1990. gadā veiktā pētījumā (Ørstavik u.c., 1990). 1999. gadā Waltimo ar līdzautoriem pētīja *Candida albicans* jutību pret kālija jodīda, Na hipohlorīda, hlorheksidīna acetāta un kalcija hidroksīda šķīdumiem, veicot agara difūzijas testu. Tika konstatēts, ka *C. albicans* ir ļoti rezistenta pret kalcija hidroksīdu. Visefektīvāk uz baktēriju iedarbojās kālija jodīda un Na hipohlorīda šķīdumi. Tie iznīcināja rauga šūnas 30 sekunžu laikā, bet hlorheksidīna acetāts tās iznīcināja 5 minūšu laikā (Waltimo u.c., 1999). Šie pētījumi radīja priekšstatu, ka pārārstējamu sakņu kanālu mikroflora ir rezistenta pret kalcija hidroksīdu un plaši tika citēti literatūras apskatos (Stuart u.c., 2006). Mūsu darbā netika veikta *Candida* jutības noteikšana pret sakņu kanālu līdzekļiem.

Estrela un līdzautoru pētījumā tika iegūta līdzīga atradne, kalcija hidroksīda šķīdums radīja mazāku 4 mikroorganismu celmu inhibīciju nekā Na hipohlorīda un hlorheksidīna šķīdumi. Tika noteikts arī laiks, kas nepieciešams mikroorganisma iznīcināšanai *in vitro*. Ca hidroksīds nomāca *E. faecalis* augšanu pēc 20 minūšu kontakta, bet bija neefektīvs pret *Bacillus subtilis* un *Candida albicans* (Estrela u.c., 2003). Mūsu pētījumā izmantotais *E. faecalis* celms bija jutīgāks pret kalcija hidroksīda pastu nekā pret Na hipohlorīdu. Citā darbā tika pētīts laiks, kas nepieciešams, lai pēc kalcija hidroksīda pastas aplikācijas panāktu negatīvu kultivāciju eksperimentāli ar *E. faecalis* inficētos sakņu kanālos. Pēc pastas aplikācijas uz vienu nedēļu, negatīva kultivācija tika konstatēta 70% zobu, bet pēc 2 nedēļām - 100% zobu (Lana u.c., 2009). Jāatzīmē, laboratorijas pētījumos sastopami pretrunīgi rezultāti. Divi 2004. gadā veikti pētījumi pierāda kalcija hidroksīda zemu antimikrobiālo darbību inficētos sakņu kanālos. *Baker* ar līdzautoriem konstatēja, ka *E. faecalis* bija kultivējams pēc 24 stundu kalcija hidroksīda pastas aplikācijas eksperimentāli inficētos zobos (Baker u.c., 2004). Līdzīga atradne bija *Siren* un kolēģu pētījumā- kalcija hidroksīds nespēja nogalināt mikroorganismus dentīnā, bet bija efektīvāks kombinācijā ar hlorheksidīnu un kālija jodīdu (Siren u.c., 2004). Savukārt, *Chai* ar līdzautoriem pētīja antibiotiku un kalcija hidroksīda ietekmi uz eksperimentāli radītu *E. faecalis* biofilmu un konstatēja, ka Ca hidroksīda šķīdums nogalina biofilmā esošos mikroorganismus vienas stundas laikā (Chai u.c., 2007).

Mūsu pētījumā trīs mikroorganismu izolātiem (9,7%) jutība pret kalcija hidroksīdu bija augstāka nekā jutība pret hlorheksidīna glikonātu, bet nebija augstāka par jutību pret nātrija hipohlorīdu. Viens mikroorganismu celms (*Peptostreptococcus tetradius*) nebija jutīgs uz sakņu kanālu skalojamiem līdzekļiem, bet bija jutīgs uz kalcija hidroksīda pastu. Šos datus nevar vispārināt, bet tie liecina, ka pārārstējamu sakņu kanālu mikroflorā iesaistītajiem mikroorganismiem var būt atšķirīga jutība uz dažādiem sakņu kanālu līdzekļiem.

Kalcija hidroksīda antibakteriālā darbība balstās uz hidroksiljonu atbrīvošanos un augsta pH radīšanu. Laboratorijas pētījumos Ca hidroksīda efektivitāti var ietekmēt hidroksiljonu difūzija agarā. Pētījumos, kur izmantoti pacientu zobi *in vivo* un *ex vivo* ir nozīme laikam, kas nepieciešams hidroksiljonu difūzijai dentīnā, dentīna buferkapacitātei un mikroorganismu biofilmai. Dentīna buferkapacitātes nozīme ir pētīta vairākos darbos. Haapasalo ar līdzautoriem izpētīja, ka dentīna pulvera klātbūtne pilnībā reducē kalcija hidroksīda un kālija jodīda antibakteriālo iedarbību uz *E. faecalis* un mazināja nātrija hipohlorīda un hlorheksidīna iedarbību (Haapasalo u.c., 2000). Kalcija hidroksīda antibakteriālo darbību samazina arī hidroksilapatīta un seruma albumīna klātbūtne (Portenier u.c., 2001). Dentīna buferkapacitātes spēja var ietekmēt kalcija antibakteriālās darbības efektivitāti klīniskos pētījumos.

Tika atrasti divi neatkarīgi veikti sistemātiski literatūras apskati par kalcija hidroksīda efektivitāti primāri inficētos sakņu kanālos. 2006. gadā veiktā Sathorn un līdzautoru literatūras apskatā tika iekļauti 8 pētījumi un secināts, ka kalcija hidroksīdam ir ierobežota efektivitāte uz cilvēku sakņu kanālu mikrofloru, izmantojot kultivācijas tehnikas (Sathorn u.c., 2007). 2008. gadā veiktā sistemātiskā analīzē tika iekļauti 5 pētījumi un secināts, ka adekvāta sakņu kanālu dezinfekcija un kalcija hidroksīda un fizioloģiskā šķīduma maisījuma aplikācija reducē mikroorganismu daudzumu inficētos sakņu kanālos (Estrela u.c., 2008). Kalcija hidroksīda efektivitāte nav pierādīta arī klīniskos pētījumos, kuros salīdzināti viena seansa un divu seansu endodontiskas ārstēšanas rezultāti zobiem ar apikālu periodontītu. 2005. gadā veiktā sistemātiskā analīzē tika konstatēts, ka viena seansa endodontiskai ārstēšanai ir līdzīgi rezultāti kā 2 seansu ārstēšanai. Viena seansa vizītei bija par 6,3% augstāki rādītāji, bet starpība nebija statistiski ticama (Sathorn u.c., 2005). Literatūras sistemātiska analīze par kalcija hidroksīda efektivitāti pārārstējamos sakņu kanālos klīniskos pētījumos elektroniskās datu bāzēs (PubMed, cochrane.org., 1.05.2011.) nav sastopama.

Analizējot darba rezultātus, jāņem vērā, ka mikroorganismu dabīgais dzīvesveids sakņu kanālu sistēmā ir biofilmas struktūrā un, ka tie var būt rezistentāki pret antimikrobiāliem līdzekļiem. Jāatzīmē, ka skalojamo līdzekļu un medikamentu antibakteriālās iedarbības noteikšana uz sakņu kanālu biofilmu ir grūti izpildāms uzdevums klīniskos un laboratorijas pētījumos. 2009. gadā veikta literatūras analīze par intrakanālu medikamentu antibakteriālo iedarbību uz baktēriju biofilmu. Raksta autori izvirzīja stingrus pētījumu iekļaušanas un izslēgšanas kritērijus. Tika atlasīts un analizēts 91 darbs, bet lielākā daļa pētījumu neatbilda iekļaušanas kritērijiem. Nebija iespējams izdarīt secinājumus par antibakteriālo līdzekļu klīnisko efektivitāti, jo neviens no *in vivo* veiktiem pētījumiem neatbilda kritērijiem, trūka randomizētu klīnisku pētījumu. Daļa *in vitro* pētījumu pierādīja minēto līdzekļu efektivitāti, bet jāņem vērā, ka šajos pētījumos ir neiespējami radīt dabīgai sakņu kanālu biofilmai identiskus apstākļus (Estrela u.c., 2009).

Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem un zinātniskās literatūras avotiem, izstrādātas praktiskās rekomendācijas sakņu kanālu skalošanai un pagaidu slēgšanai. Apkopojot datus, var viennozīmīgi apgalvot, ka adekvātai sakņu kanālu sistēmas skalošanai ir būtiska nozīme infekcijas eliminācijā zobu endodontiskā pārārstēšanā. Visbiežāk lietotais skalojamais līdzeklis ir nātrija hipohlorīda šķīdums, kas nezaudē savu nozīmi, jo ir efektīvs dezinfektants un šķīdina sakņu kanālu satura organisko daļu – pulpas paliekas, nekrotiskās masas, baktēriju šūnas. Tomēr zinātniskā literatūra un profesionālo asociāciju vadlīnijas rekomendē papildus izmantot arī citus skalojamus līdzekļus. Tiek ieteikts lietot arī skābes šķīdumu (etilēndiaminotetraetiķskābi vai citronskābi), kas iedarbojas uz sakņu kanālu satura neorganisko daļu, atkodinot dentīna tubulus un piesaistot dentīna skaidiņas (Zehnder u.c., 2006; AAE, 2011). Hlorheksidīna diglikonāts ir otrs biežāk izmantotais antibakteriālais sakņu kanālu skalošanas līdzeklis, tam ir dažas priekšrocības salīdzinot ar Na hipohlorīdu. Hlorheksidīna šķīdumam nav kairinošas ietekmes uz periapikāliem audiem, nav specifiskas smaržas un ir prolongēta antibakteriāla iedarbība uz sakņu kanālu sienām, bet nav proteolītiskas iedarbības (Haapasalo u.c., 2010). Ir pētīti arī citi sakņu kanālu skalojamie līdzekļi un dažādu līdzekļu kombinācijas, piemēram, MTAD (Singla u.c., 2011). Analizējot zinātnisko literatūru, secināts, ka nav vienota sakņu kanālu skalošanas protokola, bet par visefektīvāko līdzekli tiek uzskatīts Na hipohlorīda šķīdums, skalošanai tiek lietots 1% - 5, 25% šķīdums. Lietojot zemākas koncentrācijas šķīdumu (1% - 1,25%) lielākā apjomā, tiek panākta tikpat augsta

antibakteriālā iedarbība kā lietojot augstākas koncentrācijas šķīdumu (Siqueira u.c., 2002). Konstatēts, ka katra kanāla skalošanai vienādi efektīvi ir gan 2ml, gan 12 ml šķīduma (van der Sluis u.c., 2006). Šķīduma uzsildīšana paaugstina tā efektivitāti, tādēļ mazas koncentrācijas šķīdumu iesaka lietot uzsildītu līdz 40° C (Sirtes u.c., 2005). Pilnīgai šķīduma apmaiņai skalojamās adatas uzgalim jāsasniedz attālums 1 mm no sakņu kanāla preparācijas garuma (Boutsikis u.c., 2008). Pētījumos pierādīts, ka Na hipohlorīda aktivācija ar ultraskaņu nodrošina efektīvāku skaidiņu slāņa iztīrīšanu no sakņu kanāliem (van der Sluis u.c., 2007). Sakņu kanālu preparēšanas beigās iesaka 1 minūti lietot 5-10 ml etilēndiaminotetraetiskābes (EDTS) vai citronskābes. Skābes šķīdumu neiesaka lietot ilgstoši, jo tā iedarbība novājina saknes dentīnu (Calt u.c., 2002). Skābe samazina Na hipohlorīda efektu, tādēļ, lai šķīdumi nesajauktos, jāveic skalošana ar destilētu ūdeni (Zehnder u.c., 2005). Ja paredzēts izmantot starpseansu medikamentu, tad kanālus atkārtoti skalo ar 5-10 ml Na hipohlorīda. Kalcija hidroksīda pastas pagatavošanai var izmantot Na hipohlorīda šķīdumu, jo šāda pasta efektīvāk šķīdina atlikušos audus un iedarbojas uz sakņu kanālu mikrofluoru (Zehnder u.c., 2003). Otrajā sakņu kanālu terapijas seansā atkārtoti skalošanu ar Na hipohlorīdu un skābi. Kā pēdējo skalojamo līdzekli pirms kanālu pildīšanas izmanto 2,0% hlorheksidīna diglikonāta šķīdumu, bet procedūras gaitā jāizvairās no tā sajaukšanās ar Na hipohlorīdu. Sajaukšanās procesā rodas grūti iztīrāmas oranži brūnas nogulsnes, kas var iekrāsot zobu un satur potenciāli mutagēnu vielu parahloranilīnu tādēļ pirms hlorheksidīna šķīduma lietošanas sakņu kanāli jāskalo ar destilētu ūdeni (Marchesan u.c., 2007).

Tradicionāli sakņu kanālu sistēmas skalošana tiek veikta ar vienreizējās izmantošanas plastmasas šļirci un adatu, bet pēdējā dekādē ir pētītas alternatīvas infekcijas eliminācijas un skalošanas iespējas, piemēram, lāzera, ultraskaņas, skaņas (sonic) vibrāciju, negatīva spiediena izmantošana (Kimura u.c., 2003; van der Sluis u.c., 2007; Townsend & Maki, 2009; Desai & Himel, 2009; Nielsen & Baumgartner, 2007). Reflektīvam ārstam ir regulāri jāseko līdz jaunākajai zinātniskajai literatūrai un jāveic uz zinātniskiem pierādījumiem balstīta ārstēšanas metožu un skalojamo līdzekļu izvēle endodontijā.

6. SECINĀJUMI

- Endodontiski ārstētu sakņu kanālu ar hronisku apikālu periodontītu mikroflorā Latvijas pacientiem prevalē Gr-pozitīvie mikroorganismi.
- No endodontiski ārstēta sakņu kanāla ar hronisku apikālu periodontītu ir izolējamas un kultivācijas metodi identificējamās 1 līdz 6 mikroorganismu sugas.
- No endodontiski ārstētiem zobiem ar hronisku apikālu periodontītu biežāk izolētās mikroorganismu sugas pieder *Actinomyces*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus* un *Enterococcus* ģintīm.
- β -laktamāzi producējoši ir gandrīz piektā daļa no pārārstējamu sakņu kanāliem izolētajiem mikroorganismu celmiem.
- Biežāk sastopamās β -laktamāzi producējošas mikroorganismu sugas pieder *Actinomyces* un *Staphylococcus* ģintīm.
- β -laktamāzi producējoši baktēriju celmi ir sastopami aptuveni trešdaļai pacientu ar endodontiski ārstētiem zobiem.
- No pārārstējamiem sakņu kanāliem izolētie mikroorganismu celmi ir jutīgi pret nātrija hipohlorīda un hlorheksidīna glikonāta šķīdumiem un ir vāji jutīgi pret kalcija hidroksīda pastu testējot laboratorijas apstākļos.
- Vienas mikroorganismu sugas dažādiem celmiem var būt atšķirīga jutība pret sakņu kanālu antibakteriāliem līdzekļiem.

7. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Pamatojoties uz pētījuma rezultātiem un zinātniskās literatūras avotiem, izstrādātas sekojošas praktiskās rekomendācijas pārastējamu sakņu kanālu ar HAP skalošanai un pagaidu slēgšanai:

1. Sakņu kanālu pārārstēšana 1 seansā

- Sakņu kanālu skalošana preparēšanas gaitā - Na hipohlorīds 2,5% (auksts) vai 1,25% (uzsildīts) 2-5 ml pēc katra instrumenta
- Ja iespējams, izmantot Na hipohlorīda šķīduma aktivāciju ar ultraskaņu
- Sakņu kanālu preparēšanas beigās - 5 ml 17,0% EDTA šķīduma vai 20,0% citronskābes un 5 ml sterīla destilēta ūdens katram sakņu kanālam
- Sakņu kanālu preparēšanas beigās- 5-10 ml NaOCl un 5 ml sterīla destilēta ūdens katram sakņu kanālam
- Pirms sakņu kanālu pildīšanas- 5-10 ml 0,2-2,0% hlorheksidīna diglikonāta šķīduma katram sakņu kanālam.

2. Sakņu kanālu pārārstēšana 2 seansos

• 1 seanss

- Sakņu kanālu skalošana preparēšanas gaitā - Na hipohlorīds 2,5% (auksts) vai 1,25% (uzsildīts) 2-5 ml pēc katra instrumenta
- Ja iespējams, izmantot Na hipohlorīda šķīduma aktivāciju ar ultraskaņu
- Sakņu kanālu preparēšanas beigās - 5 ml 17,0% EDTA šķīduma vai 20,0% citronskābes un 5 ml sterīla destilēta ūdens
- Sakņu kanālu preparēšanas beigās- 5-10 ml NaOCl katram sakņu kanālam
- Starpseansu medikaments - kalcija hidroksīda pasta, kas pagatavota izmantojot 2,5% Na hipohlorīda šķīdumu

• 2 seanss

- Sakņu kanālu skalošana preparēšanas gaitā - Na hipohlorīds 2,5% (auksts) vai 1,25% (uzsildīts) 2-5 ml pēc katra instrumenta
- Ja iespējams, izmantot Na hipohlorīda šķīduma aktivāciju ar ultraskaņu
- Sakņu kanālu preparēšanas beigās - 5 ml 17,0% EDTA šķīduma vai 20,0% citronskābes un 5 ml sterīla destilēta ūdens

- Sakņu kanālu preparēšanas beigās- 5-10 ml NaOCl katram sakņu kanālam un 5 ml sterīla destilēta ūdens
- Pirms sakņu kanālu pildīšanas- 5-10 ml 0,2-2,0% hlorheksidīna diglikonāta šķīduma katram sakņu kanālam.

8. PATEICĪBAS

Patiesi pateicos visiem, kas piedalījušies darba tapšanas procesā. Liels paldies darba vadītājai Endodontijas programmas pamatlīcējai, asociētajai profesorei *Ritai Kundziņai* par padomiem darba izstrādāšanas un rakstīšanas gaitā.

Ļoti pateicos LU Bioloģijas fakultātes Latvijas Mikroorganismu kultūru kolekcijas pētniecēm docentei *Vizmai Nikolajevai*, *Dainai Ezei*, *Zaigai Petriņai* par lielo ieguldījumu pētījuma izstrādē laboratorijā un *Annai Babarikinai* par mikroorganismu jutības noteikšanu.

Liels paldies docentei *Vizmai Nikolajevai* un profesoram *Haraldam Eriksenam* no Tromsø universitātes par palīdzību rakstu tapšanā.

Paldies SIA RSU Stomatoloģijas institūta valdes priekšsēdētājai profesorei *Ilgai Urtānei* par finansiālu atbalstu dalībai konferencēs darba prezentācijai.

Pateicos docentam *Renāram Ertam* par palīdzību datu statistiskajā apstrādē.

Ļoti pateicos savai ģimenei par izpratni un atbalstu darba tapšanas laikā.

9. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. AAE 2010. Glossary of endodontic terms. Chicago: American Association of Endodontists.
2. AAE. Endodontics Colleagues for Excellence. Antibiotics and treatment of Endodontic Infections. Spring 2006.
3. AAE. Endodontics: Colleagues for Excellence. Root Canal Irrigants and Disinfectants Endodontics. Winter 2011: 1-8.
4. Adib V, Spratt D, Ng YL, Gulabivala K. Cultivable microbial flora associated with persistent periapical disease and coronal leakage after root canal treatment: a preliminary study. *Int Endod J* 2004; 37: 542–51.
5. Arnheiter C, Scarfe WC, Farman AG. Trends in maxillofacial cone-beam computed tomography usage. *Oral Radiol* 2006; 22: 80–85.
6. Ayhan H, Sultan N, Cirak, M, Ruhi M.Z, Bodur H. Antimicrobial effects of various endodontic irrigants on selected microorganisms. *Int Endod J* 1999; 32: 99–102.
7. Bagg J, MacFarlane TW; Poxton IR.; Smith AJ, Bagg S. *Essentials of Microbiology for Dental Students*, 2nd ed. Oxford University Press 2006; 106.
8. Baker NT, Liewehr FR, Buxton TB, Joyce AP, Gordon F. Antibacterial efficacy of calcium hydroxide, iodine potassium iodide, betadine, and betadine scrub with and without surfactant against *E. faecalis* in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 359-364.
9. Baumgartner C, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *J Endod* 2003; 29: 44- 47.
10. Baumgartner JC, Falkler WA. Bacteria in the apical 5 mm of infected root canals. *J Endod* 1991; 17: 380- 383.
11. Baumgartner JC, Siqueira JF Jr, Xia T, Rocas IN. Geographical differences in bacteria detected in endodontic infections using polymerase chain reaction. *J Endod* 2004; 30: 141-144.
12. Baumgartner JC, Watkins BJ, Bae KS, Xia T. Association of black-pigmented bacteria with endodontic infections. *J Endod* 1999; 25: 413-415.
13. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol* 2008; 153: (Suppl 1): S 347-345.

14. Berber VB, Gomes BP, Sena NT, Vianna ME, Ferraz CC, Zaia AA, Souza-Filho FJ. Efficacy of various concentrations of NaOCl and instrumentation techniques in reducing *Enterococcus faecalis* within root canals and dentinal tubules. *Int Endod J* 2006; 39(1): 10-17.
15. Bergenholtz G. Micro-organisms from necrotic pulp of traumatized teeth. *Odontol Rev* 1974; 25: 347-358.
16. Bergman OJ. Alterations in oral microflora and pathogenesis of acute oral infection during remission-induction therapy in patients with acute myeloid leukaemia. *Scand J Inf Dis* 1991; 23: 355-366.
17. Blome B, Braun A, Sobarzo V, Jepsen S. Molecular identification and quantification of bacteria from endodontic infections using real-time polymerase chain reaction. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 384-290.
18. Boutsoukis C, Lambrianidis T, Kastrinakis E. Irrigant flow within a prepared root canal using various flow rates: a computational fluid dynamics study. *Int End J* 2009; 42: 144–155.
19. Brook I, Frazier E. Clinical features and aerobic and anaerobic microbiological characteristics of cellulitis. *Arch Surg* 1995; 130: 786-92.
20. Brynolf I. A histological and roentgenological study of periapical region of human upper incisors. *Odontol Revy* 1967; 18 (suppl 11): 1–97.
21. Buschner JH, van der Mei HC. Initial microbial adhesion events: mechanisms and implications. In: Allison DG, Gilbert P, Lappin-Scott HM, Wilson M, eds. *Community Structure and Co-Operation in Biofilms*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 25–36.
22. Bystrom A, Claesson R, Sundqvist G. The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endod Dent Traumatol* 1985; 1: 170-175.
23. Calt S, Serper A. Time-dependent effects of EDTA on dentin structures. *J Endod* 2002; 28: 17–19.
24. Casadevall A, Pirofski LA. Host–pathogen interactions: redefining the basic concepts of virulence and pathogenicity. *Infect Immun* 1999; 67: 3703–3713.
25. Chai WL, Hamimah H, Cheng SC, Sallam AA, Abdullah M. Susceptibility of *Enterococcus faecalis* biofilm to antibiotics and calcium hydroxide. *J Oral Sci* 2007; 49: 161-166.

26. Chen V, Chen Y, Li H, Kent K, Baumgartner JC, Machida CA. Herpesviruses in abscesses and cellulitis of endodontic origin. *J Endod* 2009; 35: 182-188.
27. Cheung GS, Ho MW. Microbial flora of root canal-treated teeth associated with asymptomatic periapical radiolucent lesions. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16: 332-337.
28. Chu FC, Leung WK, Tsang PC, Chow TW, Samaranayake LP. Identification of cultivable microorganisms from root canals with apical periodontitis following two-visit endodontic treatment with antibiotics/steroid or calcium hydroxide dressings. *J Endod* 2006; 32: 17-23.
29. Collins MD, Hoyles L, Kalfas S, Sundqvist G, Monsen T. Characterization of *Actinomyces* isolates from infected root canals of teeth: description of *Actinomyces radicidentis* sp.nov. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3399-3403.
30. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marrie TJ. Bacterial Biofilms in Nature and Disease. *Annu Rev Microbiol* 1987; 41: 435-464
31. Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 217–221, discussion 237–239.
32. Dahlen G, Bergenholtz G. Endotoxigenic activity in teeth with necrotic pulps. *J Dent Res* 1980; 59(6): 1033-40.
33. Danziger LH, Pendland SL. Bacterial resistance to beta-lactam antibiotics. 1995; 52 (Suppl 2): S 3-8.
34. De Chevigny C, Dao TT, Basrani BR, Marquis V, Farzaneh M, Abitbol S, Friedman S. Treatment outcome in endodontics: the Toronto study--phase 4: initial treatment. *J Endod* 2008; 34(3): 258- 263.
35. De Paula-Silva, Wu MK, Leonardo MR, de Silva LAB, Wesselink PR. Accuracy of periapical radiography and cone-beam computed tomography scans in diagnosing apical periodontitis using histopathological findings as a gold standard. *J Endod* 2009; 35: 1009-1112.
36. De Sousa EL, Ferraz CC, Gomes BP, Pinheiro ET, Teixeira FB, de Souza-Filho FJ. Bacteriological study of root canals associated with periapical abscesses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 332-339.
37. Diggle S, Crusz S, Cámara M, Quorum sensing, *Curr Biol* 2007; 17: 907-910.
38. Drucker DB, Natsiou I. Microbial ecology of the dental root canal. *Microb Ecol Health Dis* 2000; 12: 160–169.

39. Ercan E, Dalli M, Dulgergil CT. In vitro assessment of the effectiveness of chlorhexidine gel and calcium hydroxide paste with chlorhexidine against *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 27–31.
40. Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt-Ford TR. *Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis*. 2nd ed. Oxford, Blackwell 2007: 256-68.
41. ESE. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *Int End J* 2006; 39: 921–930.
42. Estrela C, Bammann LL, Pimenta FC, Pecora JD. Control of microorganisms in vitro by calcium hydroxide pastes. *Int Endod J* 2001; 34: 341-345.
43. Estrela C, Bueno MR et al. A new periapical index based on cone beam computed tomography. *J Endod* 2008; 34(11): 1325-1331.
44. Estrela C, Bueno MR, Leles CR, Azevedo B, Azevedo JR. Accuracy of Cone Beam Computed Tomography and Panoramic and Periapical Radiography for Detection of Apical Periodontitis. *J Endod* 2008; 34: 273–279.
45. Estrela C, Decurcio DA., Alencar GHD, Sydney GB, Silva JA. Efficacy of calcium hydroxide dressing in endodontics infection treatment: a systematic review. *Rev Odonto Ciênc* 2008; 23: 82-86.
46. Estrela C, Decurcio DA., Alencar GHD, Sydney GB, Silva JA. Efficacy of calcium hydroxide dressing in endodontics infection treatment: a systematic review. *Rev Odonto Ciênc* 2008; 23: 82-86.
47. Estrela C, Estrela RA, Barbin EL, Spano JCE, Marchesan MA, Pecora JD. Mechanism of Action of Sodium Hypochlorite. *Braz Dent J* 2002; 13: 113-117.
48. Estrela C, Pimenta FC, Ito IY, Bammann LL. In vitro determination of direct antimicrobial effect of calcium hydroxide. *Journal of Endodontics* 1998; 24:15-17.
49. Estrela C, Silva JA, de Alencar AH, Leles CR, Decurcio DA. Efficacy of sodium hypochlorite and chlorhexidine against *Enterococcus faecalis*-a systematic review. *J Appl Oral Sci* 2008; 16(6): 364-368.
50. Estrela C, Sydney GB, Figueiredo JA, Estrela CRA. Antibacterial efficacy of intracanal medicaments on bacterial biofilm: a critical review. *J Appl Oral Sci* 2009; 17: 1-7.

51. Estrela CRA, Estrela C, Reis C, Bammann LP, Pecora JD. Control of microorganisms in vitro by endodontic irrigants. *Braz Dent J* 2003; 14(3): 187-192.
52. Evans M, Davies JK, Sundqvist G, Figdor D. Mechanisms involved in the resistance of *E. faecalis* to calcium hydroxide. *Int Endod J* 2002; 35: 221-228.
53. Fabricius L, Dahlén G, Holm SC, Möller ÅJR. Influence of combinations of oral bacteria on periapical tissues of monkeys. *Scand J Dent Res* 1982; 90: 200-206.
54. Fabricius L, Dahlén G, Öhman AE, Möller ÅJR. Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canal after varied times of closure. *Scand J Dent Res* 1982a; 90: 134-144.
55. Ferry T, Perpoint T, Vandenesch F, Etienne J. Virulence determinants in staphylococcus aureus and their involvement in clinical syndromes. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7: 420–428.
56. Foschi F, Cavrini F, Montebugnoli L, Stashenko P, Sambri V, Prati C. Detection of bacteria in endodontic samples by polymerase chain reaction assays and association with defined clinical signs in Italian patients. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 289-295.
57. Fosse T, Maddinier I, Hitzig C, Charbit Y. Prevalence of β -lactamase producing strains among 149 anaerobic gram-negative rods isolated from periodontal pockets. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14: 352-7.
58. Fouad AF, Barry J, Caimano M, Clawson M, Zhu Q, Carver R, et al. PCR-based identification of bacteria associated with endodontic infections. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3223-3231.
59. Fouad AF, Zerella J, Barry J, Spangberg LS. Molecular detection of *Enterococcus* species in root canals of therapy-resistant endodontic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99: 112-118.
60. Gaetti- Jardim Jr E, Landucci LF, Lins SA, Vieira EMM, de Oliveira SR. Susceptibility of strict anaerobes and facultative anaerobes isolated from to metronidazole and β -lactams. *J Appl Oral Sci* 2007; 15 (6): 539-545.
61. Gatii JJ, Dobeck JM, Smith C, White RR, Socransky SS, Skobe Z. Bacteria of asymptomatic periradicular endodontic lesions identified by DNA-DNA hybridization. *Endod Dent Traumatol* 2000; 16: 191-196.

62. Giard JC, Hartke A, Flahaut S, Benachour A, Boutibonnes P, Auffray Y. Starvation-induced multiresistance in *Enterococcus faecalis* JH2-2. *Curr Microbiol* 1996;32: 264-271.
63. Gilbert P, Das J, Foley I. Biofilm susceptibility to antimicrobials. *Adv Dent Res* 1997; 11: 160–167.
64. Gomes BP, Souza SFC, Ferraz CCR et al. Effectiveness of 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* in bovine root dentine in vitro. *Int Endod J* 2003; 36: 604-609.
65. Gomes BPFA, Drucker DB, Lilley JD. Association of specific bacteria with some endodontic signs and symptoms. *Int End J* 1994; 27: 291-298.
66. Gomes BPFA, Ferraz CCR, Vianna ME, Berber VB, Teixeira FB, Souza-Filho FJ. In vitro antimicrobial activity of several concentrations of sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate in the elimination of *Enterococcus faecalis*. *Int End J* 2001; 34: 424–8.
67. Gomes BPFA, Jacinto R, Montagner F, Sousa ELR, Ferraz CCR. Analysis of the antimicrobial susceptibility of anaerobic bacteria isolated from endodontic infections in Brazil during a period of nine years. *J Endod* 2011; 37: 1058- 1062.
68. Gomes BPFA, Lilley JD, Drucker DB. Clinical significance of dental root canal microflora. *J Dent* 1996; 24: 47-55.
69. Haapasalo HK, Sirén EK, Waltimo TM, Ørstavik D, Haapasalo MP. Inactivation of local root canal medicaments by dentine: an in vitro study. *Int Endod J* 2000; 33(2): 126-131.
70. Haapasalo M, Ørstavik D. In vitro infection and disinfection of dentinal tubules. *J Dent Res* 1987; 66: 1375–9.
71. Haapasalo M, Shen Y, Qian W, Gao Y. Irrigation in endodontics. *Dent Clin N Am* 2010; 54: 291–312.
72. Haapasalo M, Udnes T, Endal U. Persistent, recurrent and acquired infection of the root canal system posttreatment. *Endod Top* 2003; 6: 29–56.
73. Hancock HH, Sigurdsson A, Trope M, Moiseewitsch J. Bacteria isolated after unsuccessful endodontic treatment in a North American population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radio & Endod* 2001; 91:579-583.
74. Hancock HH, Sigurdsson A, Trope M, Moiseewitsch J. Bacteria isolated after unsuccessful endodontic treatment in a North American population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radio & Endod* 2001; 91: 579-583.

75. Handal T, Caugant DA, Olsen I, Sunde PT. Bacterial diversity in persistent periapical lesions on root-filled teeth. *J Oral Microbiol* 2009; 1: 1-7.
76. Handal T, Olsen I, Walker CB, Caugant DA. β -lactamase production and antimicrobial susceptibility of subgingival bacteria from refractory periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 303-308.
77. Hauman CHJ, Love RM. Biocompatibility of dental materials used in contemporary endodontic therapy: a review. Part1. Intracanal drugs and substances. *Int End J* 2005; 36: 75-85.
78. Herrera D, Van Winkelhoff AJ, Dellembijn-Kippuw N, Winkel EG, Sanz M. β -lactamase producing bacteria in the subgingival microflora of adult patients with periodontitis. A comparison between Spain and The Netherlands. *J Clin Periodontol* 2000; 27 (7): 520–525.
79. Hommez GMG, Verhelst R, Claeys G, Vaneechoute M, De Moor RJG. Investigation of the effect of coronal restoration quality on the composition of the root canal microflora in teeth with apical periodontitis by means of T-RFLP analysis. *Int Endod J* 2004; 37: 819-827.
80. Huuonen S, Ørstavik D. Radiological aspects of apical periodontitis. *Endod Top* 2002; 1: 3–25.
81. Jersa I, Kundzina R, Albina M. Prevalence of apical periodontitis and the quality of root canal treatment in an adult population of Riga. ESE 2009 abstracts. *Int End J* 2009; 42: 1127- 1163.
82. Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *Int End J*; 37: 167- 173.
83. Johnson SA, Goddard PA, Iliffe C, Timmins B, Rickard AH, Robson G, Handley PS. Comparative susceptibility of resident and transient hand bacteria to para-chlorometa-xyleneol and triclosan. *J Appl Microbiol* 2002; 93:336–44.
84. Josephson KL, Gerba CP, Pepper IL. Polymerase chain reaction detection of nonviable bacterial pathogens. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59: 3513–3515.
85. Jung IY, Choi BK, Kum KY, Roh BD, Lee SJ, Lee CY, et al. Molecular epidemiology and association of putative pathogens in root canal infection. *J Endod* 2000; 26: 599-604.

86. Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1965; 20(3): 340-49.
87. Kantz WE, Henry CA. Isolation and classification of anaerobic bacteria from intact pulp chambers of non vital teeth in man. *Arch Oral Biol* 1974; 19:91-96.
88. Kayaoglu G, Ørstavik D. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004; 15: 308-20.
89. Keer JT, Birch L. Molecular methods for the assessment of bacterial viability. *J Microbiol Meth* 2003; 53: 175– 83.
90. Khemaleelakul S, Baumgartner JC, Pruksakorn S. Identification of bacteria in acute endodontic infections and their antimicrobial susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 746- 755.
91. Kimura Y, Wilder-Smith P, Matsumoto K. Lasers in endodontics: a review. *Int Endod J* 2000; 33: 173– 85.
92. Kirkevang LL, Hörsted-Bindslev P, Ørstavik D, Wenzel A. Frequency and distribution of endodontically treated teeth and apical periodontitis in an urban Danish population. *Int End J* 2001; 34: 198-2005.
93. Kolenbrander PE, Andersen RN, Blehert DS, Egland PG, Foster JS, Palmer RJ Jr. Communication among oral bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* 2002; 66: 486– 505.
94. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs – a worldwide calamity. *Ann Int Med* 1993; 118: 557–561.
95. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs – a worldwide calamity. *Ann Int Med* 1993; 118: 557–561.
96. Kuriyama T, Nakagava K, Karasava T, Saiki J, Yamamoto E, Nakamura S. Past administration of β -lactam antibiotics and increase in the emergence of β -lactamase producing bacteria in patients with orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod* 2000; 89: 186-192.
97. Kvist T, Reit C, Esposito M, et al. Prescribing endodontic retreatment: towards a theory of dentists' behaviour. *Int Endod J* 1994; 27: 285–290.
98. Lana MA, Ribeiro-Sobrinho AP, Stehling R, Garcia GD. Microorganisms isolated from root canal presenting necrotic pulp and their drug susceptibility in vitro. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16: 100-105.

99. Lana PEP, Scelza MFP, Silva EL, Mattos-Guaraldi AL, Hirata R. Antimicrobial activity of calcium hydroxide pastes on *Enterococcus faecalis* cultivated in root canal systems. *Braz Dent J* 2009; 20(1): 32-36.
100. Lazazzera BA. Quorum sensing and starvation: signals for entry into stationary phase. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 177-182.
101. Lee SF, Li YH, Bowden GHW. Detachment of *Streptococcus mutans* biofilm cells by an endogenous enzyme activity. *Infect Immun* 1996; 64: 1035–1038.
102. Lewis K. The riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 999–1007.
103. Lewis MAO, Parkhurst CL, Douglas CWI, Martin MV, Absi EG, Bishop PA, Jones SA. Prevalence of penicillin resistant bacteria in acute suppurative oral infection. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 785-91.
104. Leys EJ, Griffen AL, Kumar PS, Maiden MF. Isolation, classification and identification of oral microorganisms. In: Lamont RJ, Burne RA, Lantz MS, Leblanc DJ. *Oral microbiology and immunology*. ASM Press 2006: 73-88.
105. Li H, Chen V, Chen Y, Baumgartner JC, Machida CA. Herpesviruses in endodontic pathoses: association of Epstein-Barr virus with irreversible pulpitis and apical periodontitis. *J Endod* 2009; 35: 23–29.
106. Lin LM, Di Fiore PM, Lin J, Rosenberg PA. Histological study of periradicular tissue responses to uninfected and infected devitalized pulps in dogs. *J Endod* 2006; 32: 34–38.
107. Longman LP, Preston AJ, Martin MV, Wilson NHF. Endodontics in the adult patient: the role of antibiotics. *J Dent* 2000; 28: 539–54.
108. Love RM, Jenkinson HF. Invasion of dentinal tubules by oral bacteria. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 171-183.
109. Love RM. Invasion of dentinal tubules by root canal bacteria. *Endodontic Topics* 2004; 9, 52–65.
110. Love RM. Regional variation in root dentinal tubule infection by *Streptococcus gordonii*. *J Endod* 1996; 22: 290-293.
111. Machado de Oliveira JC, Siqueira JF Jr, Rocas IN, Baumgartner JC, Xia T, Peixoto RS, et al. Bacterial community profiles of endodontic abscesses from Brazilian and USA subjects as compared by denaturing gradient gel electrophoresis analysis. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 14-18.

112. Maddux MS. Effects of β -lactamase-mediated antimicrobial resistance: the role of β -lactamase inhibitors. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 40-50.
113. Madigan MT, Martinko JM, Parker J. Microorganisms and microbiology. In: *Brook biology of microorganisms*. 10th ed. Pearson Education, Inc. 2003: 1-21.
114. Manzur A, Gonzalez AM, Pozos A, Silva-Herzog D, Friedman S. Bacterial quantification in teeth with apical periodontitis related to instrumentation and different intracanal medications: a randomized clinical trial. *Journal of Endodontics* 2007; 33: 114–8.
115. Marchesan MA, Pasternak Junior B, Afonso MM, et al. Chemical analysis of the flocculate formed by the association of sodium hypochlorite and chlorhexidine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 103–105.
116. Marrie T. Nelligan JJ, Costerton JW. A scanning and transmission electron microscopic study of an infected endocardial pacemaker lead. *Circulation* 1982; 66: 1339-1341.
117. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 2003; 149: 27994.
118. Marsh PD. Dental plaque: biofilm significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol* 2005; 32 Suppl 6: 7–15.
119. Matagne A, Lamotte-Brasseur J, Frere JM. Catalytic properties of class A β -lactamases: efficiency and diversity. *Biochem J* 1998; 330: 581-598.
120. Mello I, Robazza CRC, Antoniazzi JH, Coil J. Influence of different volumes of EDTA for final rinse on smear layer removal. 2008; 106 (5): 40–43.
121. Miller WD (1890). *The microorganisms of the human mouth*. Philadelphia, PA: White Dental Mfg Co.
122. Mohammadi Z, Abbot PV. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. *Int End J* 2009; 32: 288-302.
123. Molander A, Reit C, Dahlen G, Kvist T. Microbiological status of root filled teeth with apical periodontitis. *Int Endod J* 1998; 31: 1 – 7.
124. Moller AJR, Fabricius L, Dahlen G, Ohman A, Heyden G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Scand J Dent Res* 1981; 89: 475-84. University Odontological Dissertations.

125. Moller AJR. Microbiological examination of root canals and periapical tissues of human teeth. Methodological studies. Thesis. Odontologisk Tidskrift 1966; 74: 1-380.
126. Moore WEC, Moore LVH. The bacteria of periodontal diseases. Periodontology 1994; 5, 66-77.
127. Munson MA, Pitt-Ford T, Chong B, Weightman A, Wade WG. Molecular and cultural analysis of the microflora associated with endodontic infections. J Dent Res 2002; 81: 761-766.
128. Nair P, Sjogren V, Figdor D, Sundqvist G. Persistent periapical radiolucencies of root – filled human teeth, failed endodontic treatments, and periapical scars. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radio & Endod 1999b; 87: 617 – 27.
129. Nair PNR, Henry S, Cano V, Vera J. Microbial status of apical root canal system of human mandibular first molars with primary apical periodontitis after ‘one-visit’ endodontics treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radio & Endod 2005; 99: 231–52.
130. Nair PNR, Sjogren V, Krey G, Kahnberg K-E, Sundqvist G. Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy resistant apical granuloma lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study. J Endod 1999a; 16:580-8.
131. Nair PNR. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. Journal of Endodontics 1987; 13: 29–39.
132. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. Crit Rev Oral Biol Med 2004; 6: 348-381.
133. Ng YL, Gulabivala K. Outcome of non-surgical re-treatment. Endod Top 2008; 18: 3-30.
134. Ng YL, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature – Part 1. Effects of study characteristics on probability of success. Int End J 2007; 40: 921–939.
135. Niazi SA, Clarke D, Do T, Gilbert SC, Mannocci F, Beighton D. Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis isolated from refractory endodontic lesions are opportunistic pathogens. J Clin Microbiol 2010; 48 (11): 3859-69.

136. Noguchi N, Noiri Y et al. Identification and localization of extraradicular biofilm-forming bacteria associated with refractory endodontic pathogens. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 8738-8743.
137. Normark BH, Normark S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *J Intern Med* 2002; 252: 91–106.
138. O’Grady JF, Reade PC. Periapical actinomycosis involving *Actinomyces israelii*. *J Endod* 1988; 14: 147-149.
139. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34:159-66.
140. Olsen I, Dahlen G. Salient virulence factors in anaerobic bacteria, with emphasis on their importance in endodontic infections. *Endod Topics* 2004, 9, 15–26.
141. Olsen I, Preza D, Aas JA, Paster BJ. Cultivated and not-yet-cultivated bacteria in oral biofilms. *Microb Ecol Health D* 2009; 21: 65-71.
142. Oncag O, Hosgor M, Hilmioglu S, Zekioglu O, Eronat C, Burhanoglu D. Comparison of antibacterial and toxic effects of various root canal irrigants. *Int End J* 2003; 36: 423–32.
143. Ørstavik D, Haapasalo MPP. Disinfection by endodontics irrigants and dressings of experimentally infected dentinal tubules. *Endod Dent Traumatol* 1990; 6: 142–149.
144. Ørstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dental Traumatol* 1986; 2: 20-34.
145. Ørstavik D, Pitt Ford T. Apical periodontitis: Microbial infection and host responses. In: Ørstavik D, Pitt Ford T. *Essential endodontology: prevention and treatment of apical periodontitis*. 2nd ed. Oxford, Blackwell 2007: 18-23.
146. Paque F, Ganahi D, Peters OA. Effects of root canal preparation on apical geometry assessed by micro-computed tomography. *J Endod* 2009; 35: 1056–1059.
147. Pashley EL, Birdsong NL, Bowman K, Pashley DK. Cytotoxic effect of sodium hypochlorite on vital tissue. *J Endod* 1985; 11: 525-528
148. Peciuliene V, Balciuniene I, Eriksen HM, Haapasalo M. Isolation of *Enterococcus faecalis* in previously root filled canals in Lithuanian population. *Int Endod J* 2000; 26: 593 – 595.

149. Peciuliene V, Reynaud AH, Balciuniene I, Haapasalo M. Isolation of yeasts and enteric bacteria in root-filled teeth with chronic apical periodontitis. *Int End J* 2001; 34:429-34.
150. Peters LB, van Winkelhoff AJ, Buijs JF, Wesselink PR. Effects of instrumentation, irrigation and dressing with calcium hydroxide on infection in pulpless teeth with periapical bone lesions. *Int Endod J* 2002; 35: 13-21.
151. Peters OA, Laib A, Gohring TN, Barbakow N. Changes in root canal geometry after preparation assessed by high resolution computed tomography. *J Endod* 2001; 27: 1-6.
152. Pinheiro ET, Gomes BP, Ferraz CCR, Sousa ELR, Teixeira FB, Souza-Filho FJ. Microorganisms from canals of root filled teeth with periapical lesions. *Int Endod J* 2003; 36: 1-11.
153. Pinheiro ET, Anderson MJ, Gomes BPFA, Drucker DB. Phenotypic and genotypic identification of enterococci isolated from canals of root-filled teeth with periapical lesions. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 137–144.
154. Pirani C, Bertacci A, Cavrini F, Foschi F, Acquaviva GL, Prati C, Sambri V. Recovery of *Enterococcus faecalis* in root canal lumen of patients with primary and secondary endodontic lesions. *New Micro* 2008; 235-240.
155. Portenier I, Haapasalo H, Orstavik D, Yamauchi M, Haapasalo M. Inactivation of the antibacterial activity of iodide potassium iodide and chlorhexidine digluconate against *Enterococcus faecalis* by dentin, dentin matrix, type-I collagen, and heatkilled microbial whole cells. *J Endod* 2002; 28: 634 –7.
156. Portenier I, Haapasalo H, Rye A, Waltimo T, Orstavik D, Haapasalo M. Inactivation of root canal medicaments by dentine, hydroxylapatite and bovine serum albumin. *Int Endod J* 2001; 34: 184–188.
157. Radcliffe CE, Potouridou L, Qureshi R, Hababbeh N, Qualtrough A, Warthinton H, Drucker DB. Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms *Actinomyces israelii*, *A. naeslundii*, *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*. *Int End J* 2004; 37: 438–46.
158. Rocas IN, Jung IY, Lee CY, Siqueira JF Jr. Polymerase chain reaction identification of microorganisms in previously root-filled teeth in a South Korean population. *J Endod* 2004b; 30:504-508.

159. Rocas IN, Siqueira JF, Jr, Aboim MC, Rosado AS. Denaturing gradient gel electrophoresis analysis of bacterial communities associated with failed endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 741-749.
160. Rocas IN, Siqueira JF, Jr. Root canal microbiota of teeth with chronic apical periodontitis. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3599-3606.
161. Safavi KE, Spanberg LS, Langeland K. Root canal dentinal tubule disinfection. *J Endod* 1990; 16: 210-217
162. Saito D, de Toledo Leonardo R, Rodrigues JLM, Tsai SM, Hofling JF, Goncalves RB. Identification of bacteria in endodontic infections by sequence analysis of 16S rDNA clone libraries. *J Med Microbiol* 2006; 55: 101-107.
163. Sakamoto M, Rocaas IN, Siqueira JF, Jr, Benno Y. Molecular analysis of bacteria in asymptomatic and symptomatic endodontic infections. *Oral Microbiol Immunol* 2006; 21: 112-122.
164. Sakamoto M, Siqueira JF Jr, Rocas IN, Benno Y. Bacterial reduction and persistence after endodontic treatment procedures. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 19-23.
165. Sakamoto M, Siqueira JF Jr, Rocas IN, Benno Y. Molecular analysis of the root canal microbiota associated with endodontic treatment failures. *Oral Microbiol Immunol* 2008; 23: 275-281.
166. Sakamoto M, Siqueira JF, Jr, Rocas IN, Benno Y. Bacterial reduction and persistence after endodontic treatment procedures. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 19- 23.
167. Sathorn C, Parashos P, Messer H. Antibacterial efficacy of calcium hydroxide intracanal dressing: a systematic review and meta-analysis. *Int End J* 2007; 40: 2–10.
168. Sathorn C, Parashos P, Messer HH. Effectiveness of single versus multiple-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int End J* 2005; 38: 347–355.
169. Schiimeister JF, Liebenow AN, Braun G, Wittmer A, Hellwig E, Al-Ahmad A. Detection and eradication of microorganisms in root-filled teeth associated with periradicular lesions: an in vivo study. *J Endod* 2007; 33: 536-540.
170. Scully C, El-Kabir M, Samaranayake LP. Candida and oral candidosis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5: 124-158.

171. Sedgley CM, Lennan SL, Clewell DB. Prevalence, phenotype and genotype of oral enterococci. *Oral Microbial Immunol* 2004; 19: 95-101.
172. Sedgley CM. Virulence of endodontic bacterial pathogens. In: Fouad AF. *Endodontic Microbiology*. 1st ed. Wiley-Blackwell 2009: 130-151.
173. Siqueira FF, Jr, Sen BH. Fungi in endodontic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radio & Endod* 2004; 97: 632-641.
174. Siqueira JF Jr, Guimaraes-Pinto T, Rocas IN. Effects of chemomechanical preparation with 2.5% sodium hypochlorite and intracanal medication with calcium hydroxide on cultivable bacteria in infected root canals. *J Endod* 2007; 33: 800-805.
175. Siqueira JF Jr, Magalhaes KM, Rocas IN. Bacterial reduction in infected root canals treated with 2.5% NaOCl as an irrigant and calcium hydroxide/camphorated paramonochlorophenol paste as an intracanal dressing. *J Endod* 2007; 33: 667-672.
176. Siqueira JF Jr, Rocas IN, Debelian G, Carmo FL, Paiva SS, Alves FR, et al. Profiling of root canal bacterial communities associated with chronic apical periodontitis from Brazilian and Norwegian subjects. *J Endod* 2008; 34: 1457-1461.
177. Siqueira JF Jr, Rocas IN, Favieri A, Lima KC. Chemomechanical reduction of the bacterial population in the root canal after instrumentation and irrigation with 1%, 2.5%, and 5.25% sodium hypochlorite. *J Endod* 2000; 26: 331- 334.
178. Siqueira JF Jr, Rocas IN, Paiva SS, Guimaraes-Pinto T, Magalhaes KM, Lima KC. Bacteriologic investigation of the effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine during the endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 122–30.
179. Siqueira JF Jr, Rocas IN, Rosado AS. Investigation of bacterial communities associated with asymptomatic and symptomatic endodontic infections by denaturing gradient gel electrophoresis fingerprinting approach. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 363-370.
180. Siqueira JF Jr, Rocas IN, Souto R, De Uzeda M, Colombo AP. Actinomyces Species, Streptococci and Enterococcus faecalis in primary root canal infection. *J Endod* 2002; 28, 168-172.
181. Siqueira JF Jr, Rocas IN. Distinctive features of the microbiota associated with different forms of apical periodontitis. *J Oral Microbiol* 2009, 10: 1-14.

182. Siqueira JF Jr, Rocas IN. Exploiting molecular methods to explore endodontic infections: part 2- redefining the endodontic microbiota. *J Endod* 2005; 31: 488-498.
183. Siqueira JF Jr, Rocas IN. Polymerase chain reaction-based analysis of microorganisms associated with failed endodontic treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radio & Endod* 2004; 97: 85-94
184. Siqueira JF Jr. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94(3): 281-93.
185. Siqueira JF Jr. Periapical actinomycosis and infection with *Propionibacterium propionicum*. *Endod Topics* 2003; 6: 78-95.
186. Siqueira JF, Jr, Rocas IN, Paiva SS, Guimaraes-Pinto T, Magalhaes KM, Lima KC. Bacteriologic investigation of the effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine during the endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 122-130.
187. Siqueira JF, Jr, Rocas IN, Paiva SSM, Magalhaes KM, Guimaraes-Pinto T. Cultivable bacteria in infected root canals as identified by 16S rRNA gene sequencing. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 266- 271.
188. Siqueira JF, Jr, Rocas IN, Rosado AS. Investigation of bacterial communities associated with asymptomatic and symptomatic endodontic infections by denaturing gradient gel electrophoresis fingerprinting approach. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 363-370.
189. Siqueira JF, Jr, Rocas IN, Souto R, de Uzeda M, Colombo AP. Checkerboard DNA-DNA hybridization analysis of endodontic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 744-748.
190. Siqueira JF, Jr, Rocas IN, Souto R, Uzeda M, Colombo AP. Microbiological evaluation of acute periradicular abscesses by DNA-DNA hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 451-457.
191. Siqueira JF, Rocas I. Exploiting molecular methods to explore endodontic infections: part 1- current molecular technologies for microbiological diagnosis. *J Endod* 2005; 31: 411- 423.
192. Siqueira JF. PCR methodology as a valuable tool for identification of endodontic pathogens. *Journ Dent* 2003; 31: 333-339.
193. Siqueira JS Jr. Periapical Actinomycosis and infection with *Propionibacterium Propionicum*. *Endod Topics* 2003; 6: 78-95.

194. Siren E K, Haapasalo MPP, Ranta K, Salmi P, Kerosuo ENJ. Microbial findings and clinical treatment procedures in endodontic cases selected for microbiological investigation. *Int Endod J* 1997; 30: 91-5.
195. Siren EK, Haapasalo MPP, Waltimo TMT, Ørstavik D. In vitro antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine or iodine potassium iodide on *Enterococcus faecalis*. *Eur J Oral Sci* 2004; 112: 326–331.
196. Sirtes G, Waltimo T, Schaetzle M, Zehnder M. The effects of temperature on sodium hypochlorite short-term stability, pulp dissolution capacity, and antimicrobial efficacy. *J Endod* 2005; 31: 669 –671.
197. Sjogren U, Figdor D, Persson S, Sundqvist G. Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Int End J* 1997; 30: 297-306.
198. Sjogren U, Figdor D, Spangberg L, Sundqvist G. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. *Int Endod J* 1991; 24: 119-125.
199. Skucaite N, Peciuliene V, Vitkauskiene A, Machiulskiene V. Susceptibility of endodontic pathogens to antibiotics in patients with symptomatic apical periodontitis. *J Endod* 2010; 36(10): 1611-1616.
200. Socransky SS, Haffajee. Microbiology of periodontal disease. In: *Clinical periodontology and implant dentistry*. 3rd ed. Copenhagen: Munksgard; 1997: 138-188.
201. Spangberg RSW, Haapasalo M. Rationale and efficacy of root canal medicaments and root filling materials with emphasis on treatment outcome. *Endod Top* 2002, 2, 35–58.
202. Stuart CH, Schwartz SA, Beeson TJ, Owatz CB. *Enterococcus faecalis*: its role in root canal treatment failure and current concepts in retreatment. *J Endod* 2006; 32: 93–98.
203. Stuart KG, Miller CH, Brown CF, Newton CW. The comparative antimicrobial effect of calcium hydroxide. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992; 72: 101-104.
204. Subramanian K, Mickel AK. Molecular analysis of persistent periradicular lesions and root ends reveals a diverse microbial profile. *J Endod* 2009; 35: 950-957.
205. Sunde PT, Olsen I, Debelian GJ, Tronstad L. Microbiota of periapical lesions refractory to endodontic therapy. *J Endod* 2002; 28: 304-310.

206. Sunde PT, Tronstad L, Eribe ER, Lind PO, Olsen I. Assessment of periradicular microbiota by DNA-DNA hybridization. *Endod Dent Traumatol* 2000; 16: 191–6.
207. Sundqvist G (1976). Bacteriological studies of necrotic dental pulps. Umea University Odontological Dissertations. No.7 Umea: Umea University, Sweden.
208. Sundqvist G, Figdor D, Persson S, Sjogren V. Microbiological analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998; 85: 86 – 93.
209. Sundqvist G, Figdor D. Life as an endodontic pathogen: Ecological differences between the untreated and root-filled root canals. *End Topics* 2003; 6: 3-28.
210. Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *J Endod* 1992; 18: 427-430.
211. Sundqvist G. Taxonomy, ecology, and pathogenicity of the root canal flora. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path* 1994; 78: 522–30.
212. Sundqvist GK, Eckerbom MI, Larsson AP, Sjögren UT. Capacity of anaerobic bacteria from necrotic dental pulps to induce purulent infections. *Infect Immun* 1979; 25: 685-693.
213. Süssmuth SD, Muscholl-Silberhorn A, Wirth R, Susa M, Marre R, Rozdzinski E. Aggregation substance promotes adherence, phagocytosis, and intracellular survival of *Enterococcus faecalis* within human macrophages and suppresses respiratory burst. *Infect Immun* 2000; 68: 4900-4906.
214. Svensäter G, Bergenholtz G. Biofilms in endodontic infections. *Endod Top* 2004; 9:27–36.
215. Sweeney LC, Jayshree D, Chambers FA, Heritage J. Antibiotic resistance in general dental practice- a cause for concern? *J Antimicrob Chemotherap* 2004; 53, 567–576.
216. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect Control* 2006; 34: (Suppl 1): S3-10.
217. Thilo BE, Baehni P, and Holz J. Dark-field observation of bacterial distribution in root canals following pulp necrosis. *J Endod* 1986; 12:202-205.
218. Tronstad L, Barnett F, Cervone F. Periapical bacterial plaque in teeth refractory to endodontic treatment. *Endod Dent Traumatol* 1990; 6: 73-77.
219. Van der Sluis LWM, Gambarini G, Wu MK, Wesselink PR. The influence of volume, type of irrigant and flushing method on removing artificially placed

- dentine debris from the apical root canal during passive ultrasonic irrigation. *Int end J* 2006; 39, 472–476.
220. Van der Sluis LWM, Versluis M, Wu MK, Wesselink PR. Passive ultrasonic irrigation of the root canal: a review of the literature. *Int End J* 2007; 40: 415–426.
 221. Van Winkelhoff AJ, Winkel EG, Barendregt D, Dellemijn-Kippuw N, Stijne A, van der Velden U. β -lactamase producing bacteria in adult periodontitis. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 538-543.
 222. Vianna ME, Gomes BPFA, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CCR, Souza-Filho FJ. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 79–84.
 223. Vianna ME, Horz HP, Gomes BP, Conrads G. In vivo evaluation of microbial reduction after chemo-mechanical preparation of human root canals containing necrotic pulp tissue. *Int Endod J* 2006; 39: 484-492.
 224. Vickerman MM, Brossard KA, Funk DB, Jesionowski AM, Gill SR. Phylogenetic analysis of bacterial and archaeal species in symptomatic and asymptomatic endodontic infections. *J Med Microbiol* 2007; 56: 110-118.
 225. Villagran Valdes M, Lobbins PM, Slots J. Beta-lactamase producing bacteria in the human oral cavity. *J Oral Pathol* 1982; 11: 58-63.
 226. Waltimo TMT, Siren EK, Torkko HLK, Olsen I, Haapasalo MPP. Fungi in therapy-resistant apical periodontics. *Int Endod J* 1997; 30:96–101.
 227. Waltimo TMT. In vitro susceptibility of *Candida albicans* to four disinfectants and their combinations. *Int Endod J* 1999; 32: 421-429.
 228. Williams P, Quorum sensing, communication and cross-kingdom signaling in the bacterial world. *Microbiology* 2007; 153: 3923–3938.
 229. Winkelhoff AJ, Vanderbroucke-Grauls CMJE. Principles of antimicrobial chemotherapy in dental and orofacial infections. *Antibiotic and antimicrobial use in Dental practice* 2nd ed. Quintessence publishing 2001; 4-5.
 230. Zaura-Arite E, van Marle J, Ten Cate JM. Confocal microscopy study of undisturbed and chlorhexidine treated dental biofilm. *J Dent Res* 2001; 80: 1436–1440.

231. Zehnder M, Grawehr M, Hasselgren G, Waltimo T. Tissue-dissolution capacity and dentin-disinfecting potential of calcium hydroxide mixed with irrigating solutions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 608 – 613.
232. Zehnder M, Schmidlin P, Sener B, et al. Chelation in root canal therapy reconsidered. *J Endod* 2005; 31: 817–20.
233. Zehnder M. Root canal irrigants. *J Endod* 2006; 32: 389–398.
234. Zoletti GO, Siqueira JF, Santos KRN. Identification of *Enterococcus faecalis* in root-filled teeth with or without periradicular lesions by culture-dependent and-independent approaches. *J Endod* 2006; 32: 722-726.
235. Zorko M, Jerala R. Alexidine and chlorhexidine bind to lipopolysaccharide and lipoteichoic acid and prevent cell activation by antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (4): 730-737.

10.ZINĀTNISKĀS PUBLIKĀCIJAS

1. **A. Mindere**, R. Kundzina, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petrina. Microflora of root filled teeth with apical periodontitis in Latvian patients. Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal, 2010; 12: 116-121.
2. **A. Mindere**, R. Kundziņa, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petriņa, A. Babarikina. Sakņu kanālu skalojamo līdzekļu un kalcija hidroksīda antibakteriālā iedarbība uz pārārstējamu sakņu kanālu mikrofloru. RSU Zinātniskie raksti, 2010, 444-451.
3. **A.Mindere**, V.Nikolajeva, D. Eze, Z. Petriņa, R Kundziņa. Endodontiski ārstētu sakņu kanālu ar apikālu periodontītu mikroflora. RSU Zinātniskie raksti, 2008, 356-363.

11.ZIŅOJUMI PAR DARBA REZULTĀTIEM

Prezentācijas

1. **A. Mindere-Gubele**, V. Nikolajeva, E. Eze, Z. Petrina, A. Babarikina, R. Kundzina. The antimicrobial efficacy of irrigants and calcium hydroxide on persistent endodontic microorganisms. Eiropas Endodontistu asociācijas 15. Konfernce, Roma, Itālija, 2011.g.
2. **A. Mindere**, R. Kundziņa. Mutes dobuma mikrofloras rezistence pret antibiotiskām vielām. 6. Latvijas Ārstu kongress, Rīga, Latvija 2009.g.
3. **A. Mindere**, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petriņa, R. Kundziņa. Endodontiski ārstētu sakņu kanālu mikroflora un β -laktamāzi producējošo celmu izplatība. RSU 2009.gada Zinātniskā konference, Rīga, Latvija, 2009.g.
4. **A. Mindere**, R. Kundzina, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petrina. Microbiological status of root filled teeth with apical periodontitis. Eiropas Endodontistu asociācijas 14. konference, Edinburga, Lielbritānija, 2009.g.
5. **A. Mindere**, R. Kundzina, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petrina. Microflora of root filled teeth with apical periodontitis. Baltijas zobārstu 3. zinātniskā konference, Viļņa, Lietuva, 2008.g.
6. A.Babarikina, **A. Mindere**, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petriņa. Endodontiski ārstētu zobu ar apikālu periodontītu mikroflora un tās jutība pret antibakteriālajiem līdzekļiem. Latvijas Universitātes 66.konference Rīga, Latvija, 2008.g.

7. **A. Mindere**, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petriņa, R. Kundziņa. Endodontiski ārstētu zobu ar apikālu periodontītu mikrobiālais status Latvijas pacientiem. RSU 2008.gada Zinātniskā konference Rīga, Latvija, 2008.g.
8. **A. Mindere**, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petrina, R. Kundzina. Microbiological status of root filled teeth with apical periodontitis. Baltijas zobārstu 2. zinātniskā konference, Rīga, Latvija 2007.g.

Tēzes

1. **A. Mindere-Gubele**, V. Nikolajeva, E. Eze, Z. Petrina, A. Babarikina, R. Kundzina. The antimicrobial efficacy of irrigants and calcium hydroxide on persistent endodontic microorganisms. 15 Biennial congress of the European society of Endodontology. Research abstracts. Int Endod J 2011; 44: 1188 - 1188.
2. **A. Mindere**, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petriņa, R. Kundziņa. Endodontiski ārstētu sakņu kanālu mikroflora un β -laktamāzi producējošo celmu izplatība. RSU 2009.gada zinātniskā konference. Tēzes, 132. lpp.
3. **A. Mindere**, R. Kundzina, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petrina. Microbiological status of root filled teeth with apical periodontitis. 14 Biennial congress of the European society of Endodontology, 2009, Research posters, p 9.
4. **A. Mindere**, R. Kundzina, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petrina. Microflora of root filled teeth with apical periodontitis. Stomatologija, Baltic dental and maxillofacial journal, 2008; 10, Suppl 5: 23-24.
5. **A. Mindere**, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petriņa, R. Kundziņa. Endodontiski ārstētu zobu ar apikālu periodontītu mikrobiālais status Latvijas pacientiem. RSU 2008.gada zinātniskā konference. Tēzes, 85. lpp.
6. **A. Mindere**, V. Nikolajeva, D. Eze, Z. Petrina, R. Kundzina. Microbiological status of root filled teeth with apical periodontitis. The 2nd Baltic scientific conference in dentistry, 2007, Abstract book, p 5.