

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ ΕΝΔΟΔΟΝΤΙΑ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ
ΕΝΔΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΙΣΚΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2021

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια για την εκπόνηση της Μεταπτυχιακής Διπλωματικής
Εργασίας κα ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

Αφιερώνεται στους δύο πιο υπέροχους γονείς στον κόσμο.

Τους ευγνωμονώ για όλα.

*Επιπρόσθετα αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω όσους ανθρώπους
έχουν προσφέρει με την ψυχή τους στην Οδοντιατρική Σχολή της Αθήνας,
δίνοντας μας τη δυνατότητα να δηλώνουμε με υπερηφάνεια ότι αποφοιτήσαμε
από αυτή, και να ασκούμε το λειτούργημα μας με τον καλύτερο τρόπο.*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT.....	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ANTIBIOTIKA-ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ	12
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	12
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	12
3. ΟΜΑΔΕΣ ANTIBIOTIKΩΝ	13
4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ANTIBIOTIKΩΝ	19
5. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ANTIBIOTIKΩΝ	20
6. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ	21
7. ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ANTIBIOTIKΩΝ ΣΤΗΝ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Η ΕΝΔΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗ	28
1. Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΠΟΛΦΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ	28
2. ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΠΟΛΦΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ	31
3. ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ANTIBIOTIKΩΝ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ-ΣΤΟΧΟΥΣ.....	37
4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ANTIBIOTIKΩΝ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΠΟΛΦΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ	39
5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ANTIBIOTIKΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΔΟΝΤΙΑ	43
6. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ANTIBIOTIKΩΝ ΣΤΗΝ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	48
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	53
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	54
2. ΣΚΟΠΟΣ	55

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	56
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	60
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	60
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	62
7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	68
ΠΙΝΑΚΕΣ.....	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	77

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής προκλήθηκε από την υπερβολική χρήση αλλά και την κατάχρηση των αντιβιοτικών. Πολύ συχνά, τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται με σκοπό την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και των σημείων της πολφικής ή της περιακρορριζικής φλεγμονής (ΣΣΠΠΦ) Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, όμως, η χρήση τους αντενδείκνυται. Οι ασθενείς καταναλώνουν αντιβιοτικά πριν την οδοντιατρική επίσκεψη, είτε με δική τους πρωτοβουλία, είτε κατόπιν σύστασης του οδοντιάτρου.

Σκοπός: η μελέτη του ιστορικού κατανάλωσης αντιβιοτικών από ασθενείς με ΣΣΠΠΦ που προσήλθαν στην Πανεπιστημιακή κλινική της Οδοντιατρική Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Μέθοδος: συμμετείχαν ασθενείς με ΣΣΠΠΦ στη διάρκεια του τελευταίου (1) μήνα πριν την προσέλευσή τους στην μεταπτυχιακή κλινική της Ενδοδοντίας, την κλινική των επειγόντων περιστατικών και την κλινική συνολικής αντιμετώπισης ασθενών από τον 2/2019 έως τον 6/2020. Οι ασθενείς αρχικά, και οι θεράποντες στη συνέχεια συμπλήρωναν έναν ερωτηματολόγιο το οποίο είχε σχεδιαστεί ώστε να συλλέγει πληροφορίες αναφορικά με το ιστορικό πιθανής κατανάλωσης αντιβιοτικών και τη διάγνωση του υπεύθυνου δοντιού.

Αποτελέσματα: Συνολικά συλλέχθηκαν 184 ερωτηματολόγια. Λήψη αντιβιοτικών ανέφερε το 26.6% των ασθενών. Το συχνότερα ληφθέν αντιβιοτικό ήταν η αμοξυκιλλίνη (52.1%) ακολουθούμενη από το συνδυασμό της αμοξυκιλλίνης με κλαβουλανικό οξύ (14.6%). Οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (>59 ετών) έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τις 18-39 και 40-59 ηλικιακές ομάδες (63,6% έναντι 15,3% και 25,2%, αντίστοιχα, $\chi^2=23,168$, $p<0,0001$). Οι ασθενείς που ανέφεραν διόγκωση στους παρακείμενους ιστούς (19.6% του συνόλου) έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με εκείνους χωρίς διόγκωση (88,9% έναντι 11,5%, αντίστοιχα, $\chi^2=88,789$, $p<0,0001$). Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο η παρουσία διόγκωσης φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τη λήψη αντιβιοτικών. Οι ασθενείς με αφόρητο ή έντονο πόνο έλαβαν

αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με εκείνους με καθόλου, ήπιο, ή μέτριο πόνο (85% και 42% έναντι 13%, 14,3 και 2,5%, αντίστοιχα). ($\chi^2=59,37$, $p<0,0001$). Οι ασθενείς με χρόνια περιακρορριζική φλεγμονή και οξεία πρωτοπαθή και δευτεροπαθή περιακρορριζική φλεγμονή έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τις υπόλοιπες διαγνώσεις (87,5% και 71,4% και 75% αντίστοιχα, $\chi^2=100,272$, $p<0,0001$) Οι ασθενείς με ΣΣΠΠΦ οφειλόμενα σε άνω και κάτω πρόσθια δόντια έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τα υπόλοιπα δόντια. ($\chi^2=29,535$, $p<0,0001$). Στο 3.8% των ασθενών (N=7) είχε προηγηθεί κάποια ενδοδοντική παρέμβαση στο διάστημα των τελευταίων μήνα. Η λήψη των αντιβιοτικών αποφασίστηκε στο 12.2% από οδοντίατρο χωρίς να έχει προηγηθεί κλινική εξέταση (πχ τηλεφωνικά), ενώ το 34.7% των ασθενών έλαβαν αντιβιοτικά χωρίς ιατρική συμβουλή (self-medication).

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς που προσέρχονται στην Οδοντιατρική σχολή του ΕΚΠΑ με ΣΣΠΠΦ σε μεγάλο ποσοστό έχουν καταναλώσει άσκοπα αντιβίωση. Ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την λήψη αντιβίωσης είναι η αίσθηση διόγκωσης, ενώ σημαντικοί παράγοντες είναι η ένταση του πόνου και η διάγνωση του υπεύθυνου δοντιού.

ABSTRACT

Antibiotic resistance is a major public health issue caused by the overuse and misuse of antibiotics. Antibiotics have been used widely for the management of signs and symptoms of endodontic origin (SSEO), although their use is seldom indicated. Antibiotics are sometimes self-medicated or their use has been recommended to the patient by a dental practitioner before the dental visit.

Aim: to investigate the history of antibiotic consumption of patients visiting the School of Dentistry, University of Athens, with SSEO.

Methods: sample consisted of patients having SSEO during the last (1) month attending the postgraduate clinic, the undergraduate clinic and the emergency clinic between February 2019 and June 2020. Patients and practitioners completed a questionnaire which was designed to collect information about history of antibiotic consumption and the diagnosis of the affected tooth.

Results: the sample consisted of 184 questionnaires. 26.6% of the patients reported antibiotic consumption. The most often used antibiotic was amoxicillin (52.1%). Consumption of antibiotics was greater for older patients (>59) than 18-39 and 40-59 age groups (63,6% vs 15,3% and 25,2%, respectively, $\chi^2=23,168$, $p<0,0001$). 19.6% of patients reported having a swelling close to the affected tooth. Those patients received antibiotics in a higher rate compared to those without swelling (88,9% vs 11,5%, respectively, $\chi^2=88,789$, $p<0,0001$). Patients with unbearable or intense pain received antibiotics in a higher rate compared to those with moderate, mild, or no pain. (85% and 42% vs 13%, 14,3 and 2,5%, respectively, $\chi^2=59,37$, $p<0,0001$). Patients with a diagnosis of chronic apical periodontitis and primary or secondary acute apical periodontitis received antibiotics in a higher rate (87,5% , 71,4% and 75% respectively, $\chi^2=100,272$, $p<0,0001$). Patients with SSEO caused in upper and lower incisors and canines received antibiotics in a higher rate than other teeth. ($\chi^2=29,535$, $p<0,0001$). 3.8% of patients had received dental treatment for the responsible tooth during the last 30 days. Antibiotic use was recommended in 12.2% from a dentist who didn't clinically exam the patient and self-medicated on 34.7% of the patients.

Conclusion: Patients with SEEO visiting the School of Dentistry, University of Athens have often consumed antibiotics in cases not indicated. Presence of swelling is the most determining factor for antibiotic consumption, while pain intensity and diagnosis are important too.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ - ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αντιβιοτικά είναι φυσικά παράγωγα μικροοργανισμών και δρουν εναντίον άλλων μικροοργανισμών. Σήμερα ο όρος αντιβιοτικό έχει αντικατασταθεί από τον περιεκτικό όρο αντιμικροβιακό φάρμακο, καθώς, εκτός από τα φυσικά περιλαμβάνει και τα ημισυνθετικά (με χημική τροποποίηση των φυσικών) ή συνθετικά (χημειοθεραπευτικά) παράγωγα, που δρουν εναντίον των μικροβίων. Από συνήθεια όμως εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ο όρος αντιβιοτικά για όλο το φάσμα των αντιμικροβιακών ουσιών.¹ Τα αντιβιοτικά έχουν μεταμορφώσει την ιατρική απόκριση στις ασθένειες μικροβιακής αιτιολογίας και έχουν καταστήσει εύκολη τη θεραπεία πολλών προηγουμένως θανατηφόρων λοιμώξεων. Ωστόσο, μετά από πολλά χρόνια επιτυχημένης χρήσης, έχουν αρχίσει να χάνουν την αποτελεσματικότητά τους λόγω της αυξανόμενης ανάπτυξης της μικροβιακής αντοχής.

2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη γνωστή χρήση αντιβιοτικών αποδίδεται στους αρχαίους Κινέζους πριν από περίπου 2.500 χρόνια. Ωστόσο και άλλοι αρχαίοι πολιτισμοί, όπως των αρχαίων Αιγυπτίων και των αρχαίων Ελλήνων, χρησιμοποιούσαν μύκητες και φυτά για τη θεραπεία διάφορων μολύνσεων, λόγω παραγωγής αντιβιοτικών ουσιών από αυτούς τους οργανισμούς, δίχως να είναι γνωστό ποιες ενώσεις ανέπτυσαν την αντιμικροβιακή δράση.

Η γέννηση της σύγχρονης χημειοθεραπείας οφείλεται στις προσπάθειες του Γερμανού Paul Ehrlich στις αρχές του εικοστού αιώνα. Καθώς προσπαθούσε να επιτύχει τη χρώση ορισμένων βακτηρίων σε ένα κλινικό δείγμα που εξέταζε, ο Paul Ehrlich συνέλαβε την ιδέα μιας “μαγικής ουσίας”, η οποία θα εντόπιζε και θα κατέστρεφε εκλεκτικά τα παθογόνα βακτήρια αλλά δε θα έβλαπτε τους ιστούς του οργανισμού – ξενιστή. Αυτή η ιδέα αποτέλεσε τη βάση της χημειοθεραπείας, όρο που εισήγαγε ο ίδιος ο Paul Ehrlich.

Το 1928, ο Alexander Fleming παρατήρησε ότι η ανάπτυξη του βακτηρίου *Staphylococcus aureus* αναστελλόταν στην περιοχή γύρω από την αποικία ενός μύκητα που είχε επιμολύνει τυχαία ένα τρυβλίο. Ο υφομύκητας αυτός ήταν το *Penicillium*

notatum και η ενεργός χημική ουσία που παράγαγε, η οποία ανέστειλε την ανάπτυξη του χρυσίζοντος *Staphylococcus aureus*, απομονώθηκε λίγο αργότερα και ονομάστηκε πενικιλίνη.

Το 1940, μια ομάδα επιστημόνων του πανεπιστημίου της Οξφόρδης υπό τους Howard Florey και Ernst Chain πραγματοποίησε τις πρώτες επιτυχημένες δοκιμές της πενικιλίνης. Όμως, την περίοδο του πολέμου δεν ήταν δυνατή η συνέχιση της έρευνας για την ανάπτυξη και παραγωγή της πενικιλίνης στη Μεγάλη Βρετανία, και έτσι αυτή συνεχίστηκε από αντίστοιχες ομάδες στις ΗΠΑ. Το αρχικό στέλεχος *P. notatum* που καλλιεργήθηκε (το οποίο αργότερα μετονομάστηκε σε *Penicillium chrysogenum*) δεν ήταν πολύ αποδοτικό για την παραγωγή του αντιβιοτικού και σύντομα αντικαταστάθηκε από ένα αποδοτικότερο στέλεχος αυτού του πολύτιμου μύκητα, που είχε απομονωθεί από αλλοιωμένο πεπόνι στην πόλη Peoria της πολιτείας Illinois.¹

Πάνω από τα μισά αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των λοιμώξεων παράγονται από τα είδη του γένους *Streptomyces*, που είναι βακτήρια του εδάφους. Ορισμένα αντιβιοτικά παράγονται από βακτήρια που σχηματίζουν ενδοσπόρια, όπως κάποια είδη του γένους *Bacillus*, ενώ άλλα παράγονται από μύκητες, συνήθως από είδη του *Penicillium* και *Cephalosporium*. Αξίζει να σημειωθεί ότι σχεδόν όλοι οι μικροοργανισμοί που παράγουν αντιβιοτικά είναι σπορογόνοι.¹ Η ανακάλυψη περαιτέρω κατηγοριών φαρμάκων π.χ. αμινογλυκοσίδες, τετρακυκλίνες, κεφαλοσπορίνες, μακρολίδες, γλυκοπεπίδια, κινολόνες και καρβαπενέμες, η λεγόμενη χρυσή εποχή της ανακάλυψης αντιβακτηριακών φαρμάκων οδήγησε στην ευρεία θεραπευτική χρήση τους.¹ Εντούτοις, μέχρι πρόσφατα σταμάτησαν να ανακαλύπτονται νέα αντιβιοτικά και κάθε νέο αντιβιοτικό που έχει πάρει έγκριση για ανθρώπινη χρήση, είναι μέλος μιας ομάδας εκείνων που είχαν ανακαλυφθεί παλιότερα.

3. ΟΜΑΔΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Τα σημαντικότερα αντιμικροβιακά φάρμακα είναι τα εξής: β-λακταμικά αντιβιοτικά (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, κ.τ.λ.), Γλυκοπεπίδια, Τετρακυκλίνες, Χλωραμφενικόλη, Αμινογλυκοσίδες, Μακρολίδες, Λινκοσαμίδες, Φουσιδικό οξύ, Οξαζολιδινόνες, Στρεπτογραμίνες, Ριφαμικίνες, Σουλφοναμίδες, Διαμινοπυριμιδίνες, Κινολόνες, Νιτροφουράνια, Νιτροϊμιδαζόλες.

Ιδιότητες των αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά χαρακτηρίζονται από τρεις βασικές ιδιότητες: την εκλεκτική τοξικότητα, το φάσμα δράσης και τον τρόπο δράσης.²

Τρόπος δράσης: Τα αντιβιοτικά είναι δυνατόν να προκαλέσουν το θάνατο των μικροβίων ή απλώς να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό τους. Με βάση αυτή τους την ιδιότητα, διακρίνονται σε:

-Βακτηριοκτόνα. Τα αντιβιοτικά που προκαλούν γρήγορα το θάνατο των βακτηρίων. Στα βακτηριοκτόνα υπάγονται οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες κ.α.

-Βακτηριοστατικά. Τα αντιβιοτικά αυτά προκαλούν αναστολή της ανάπτυξης των βακτηρίων. Στα βακτηριοστατικά αντιβιοτικά υπάγονται π.χ. οι σουλφοναμίδες και οι τετρακυκλίνες.³ Τα μικρόβια καταστρέφονται στη συνέχεια από τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού – ξενιστή.

Οι κύριες κατηγορίες των αντιβιοτικών που χορηγούνται στην Ενδοδοντία θα αναλυθούν παρακάτω:

β-λακταμικά αντιβιοτικά: Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν ενώσεις που διαθέτουν στη δομή τους ένα β-λακταμικό δακτύλιο. Αυτές οι ενώσεις συνδέονται με πρωτεΐνες που εντοπίζονται στο όριο κυτταρικού τοιχώματος και κυτταρικής μεμβράνης, και εμπλέκονται στη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος καθώς και στην δημιουργία των διασυνδέσεων μεταξύ των αλυσίδων πεπτιδογλυκάνης, που προσδίδουν στο τοίχωμα την σταθερότητά του. Η διάσπαση του β-λακταμικού δακτυλίου αυτών των αντιβιοτικών από υδρολυτικά ένζυμα, γνωστά ως β-λακταμάσες, αναστέλλει την αντιμικροβιακή δράση των β-λακταμικών αντιβιοτικών.⁴

Ο τρόπος δράσης των β-λακταμικών αντιβιοτικών είναι η αναστολή της διαδικασίας βιοσύνθεσης του μικροβιακού κυτταρικού τοιχώματος⁵. Δρουν ως ανταγωνιστικά υποστρώματα για τις πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες, (Penicillin Binding Proteins- PBPs), οι οποίες είναι ένζυμα που καταλύουν το τελικό στάδιο σχηματισμού της πεπτιδογλυκάνης του μικροβιακού τοιχώματος. Οι β-λακτάμες συνδέονται ομοιοπολικά με τις PBPs, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζουν τη λειτουργία τους και να αναστέλλουν τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης.

Κατηγορίες β-λακταμικών αντιβιοτικών: Οι β λακτάμες είναι μια οικογένεια αντιβιοτικών που αποτελείται από τέσσερις κύριες ομάδες: πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, μονοβακτάμες και καρβαπενέμες. Οι κύριες ομάδες περιγράφονται συνοπτικά στις παρακάτω ενότητες.⁶

Πενικιλίνες: Οι πενικιλίνες διακρίνονται σε φυσικές και ημισυνθετικές [ανθεκτικές σε πενικιλινάση και πενικιλίνες εκτεταμένου φάσματος (αμινοπενικιλίνες, καρβοξυπενικιλίνες και ουρεϊδοπενικιλίνες)]. Στον λακταμικό δακτύλιο συνδέεται μια αμιδική ομάδα (RCONH), η οποία χαρακτηρίζει την

πενικιλίνη, αφού οι διάφοροι τύποι πενικιλινών διαφέρουν κυρίως ως προς το είδος της οργανικής ομάδας R.⁷

Η πενικιλίνη V αποτελεί ένα αντιβιοτικό με περιορισμένο φάσμα δράσης για λοιμώξεις προκαλούμενες από Gram-θετικούς κόκκους, δυνητικά και αυστηρά αναερόβιους μικροοργανισμούς. Έρευνες έχουν δείξει ότι είναι αρκετά αποτελεσματική (85% ευαισθησία)⁸ έναντι μικροβιακών στελεχών απομονωμένων από ενδοδοντικές λοιμώξεις.⁹⁻¹² Η πενικιλίνη δεν εμφανίζει καλή απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα και το 70% της δόσης στην από του στόματος χορήγηση χάνεται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα συχνές παρενέργειες από το γαστρεντερικό σωλήνα λόγω της διατάραξης της φυσιολογικής χλωρίδας, με συχνότερη τη διάρροια. Επίσης έχει μικρή διάρκεια δράσης, με το μισό της συγκέντρωσής της στον ορό να χάνεται κάθε μισή ώρα. Τέλος, περίπου το 8% του πληθυσμού αναφέρει στο ιστορικό του αλλεργία στην πενικιλίνη¹³, ωστόσο, η αλλεργία έχει επιβεβαιωθεί κλινικά με χρήση τεστ (IgE-mediated penicillin allergy) σε λιγότερο από έναν στους 20.

Η αμοξυκιλλίνη είναι ένα μετρίου φάσματος μικροβιοκτόνο β-λακταμικό αντιβιοτικό και ανήκει στις αμινοπενικιλίνες. Θεωρείται πολύτιμο φάρμακο για τις οδοντογενείς λοιμώξεις και εμφανίζει σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την πενικιλίνη καθώς:

1) Εμφανίζει ευρύτερο φάσμα δράσης^{9,10,12} απέναντι σε ορισμένα Gram-αρνητικά βακτήρια, λόγω καλύτερης διάχυσης στο εσωτερικό τους (91% ευαισθησία των στελεχών που απομονώθηκαν από ενδοδοντικές λοιμώξεις)⁸

2) Απορροφάται πιο εύκολα από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ), σε σχέση με την πενικιλίνη η οποία εμφανίζει φτωχή απορρόφηση, με αποτέλεσμα να συγκεντρώνεται στο ΓΕΣ προκαλώντας γαστρεντερικές διαταραχές, εξαιτίας διαταραχής της φυσιολογικής χλωρίδας.

3) Η απορρόφηση του δεν επηρεάζεται από την κατανάλωση τροφής, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση του στον ορό να κορυφώνεται εντός 2 ωρών μετά τη λήψη του.

4) Μόνο το 20% περίπου της αμοξυκιλλίνης που απορροφάται συνδέεται με πρωτεΐνες του ορού, με αποτέλεσμα την αυξημένη βιοδιαθεσιμότητά της.

5) Εμφανίζει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής από την πενικιλίνη VK. Ως εκ τούτου, λαμβάνεται 2-3 φορές ημερησίως, ενώ η πενικιλίνη VK πρέπει να λαμβάνεται 4 φορές.^{4,14} Επίσης εμφανίζει μεγαλύτερη αντοχή στην καταστροφή από τα υγρά του στομάχου, οπότε μικρότερο ποσοστό της από του στόματος δόσης, πάει χαμένο. ενώ

και τα επίπεδά της στο αίμα διατηρούνται ψηλά για περισσότερη ώρα ¹⁵. Παρ' όλα αυτά εμφανίζει ευαισθησία στη αποδόμηση από τα βακτήρια που παράγουν τη β-λακταμάση .

Κεφαλοσπορίνες. Οι κεφαλοσπορίνες είναι μικροβιοκτόνα αντιβιοτικά αποτελεσματικά στη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων από πολλά είδη Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων και έχουν παραχθεί μέχρι και τέταρτης γενεάς. Τα σημαντικότερα παράγωγα των κεφαλοσπορινών είναι: κεφαζολίνη, κεφαλοθίνη, κεφαλεξίνη, κεφουροξίμη, κεφαμανδόλη, κεφακλόρη, κεφαμυκίνες (cefotetan, cefoxitin), κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη, κεφποδοξίμη, κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, κεφπιρόμη ⁶. Οι κεφαλοσπορίνες χρησιμοποιούνται εξίσου με τις διάφορες πενικιλίνες και καταλαμβάνουν περίπου το 30% της αγοράς των αντιβιοτικών ¹⁶.

Καρβαπενέμες: Οι καρβαπενέμες (κυρίως ιμιπενέμη, μεροπενέμη, δοριπενέμη, ερταπενέμη) χρησιμοποιούνται συνήθως ως η τελευταία επιλογή στη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικά στελέχη Gram-αρνητικών βακτηρίων ¹⁷.

Άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά: Διάφορα άλλα αντιβιοτικά φέρουν στο μόριο τους β-λακταμικό δακτύλιο όπως: Οι Μονοπακτάμες π.χ. αζτρεονάμη έχει δραστηριότητα έναντι των περισσότερων κατά Gram αρνητικών βακτηρίων. ¹⁸. Οι Οξακεφέμες (π.χ. λαταμοξέφη) είναι ευρέος φάσματος. Αναστολείς των β-λακταμασών που διαθέτουν β-λακταμικό δακτύλιο, όπως το κλαβουλανικό οξύ, η σουλπακτάμη και η ταζομπακτάμη, είναι αποτελεσματικά έναντι πολλών βακτηρίων που εκφράζουν β-λακταμάσες κατηγορίας A (συμπεριλαμβανομένου του CTX-M και των TEM-1, TEM-2 και SHV-1) και είναι λιγότερο αποτελεσματικές έναντι των β-λακταμασών των κατηγοριών B, C και D. ¹⁹

Ο συνδυασμός της αμοξυκιλλίνης με κλαβουλανικό οξύ (coamoxiclav) προτείνεται για τη θεραπεία των οδοντογενών λοιμώξεων λόγω του πολύ εκτεταμένου φάσματος δράσης του, της καλύτερης αντιμικροβιακή δράσης ^{12,20} σε σχέση με την πενικιλίνη VK και την αμοξυκιλλίνη, στη μικρή συχνότητα αντοχής, και στο καλό φαρμακοκινητικό του προφίλ. Έρευνες έχουν δείξει 100% αποτελεσματικότητα ⁸ του συνδυασμού αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού οξέος σε βακτήρια που καλλιεργήθηκαν από ενδοδοντικές λοιμώξεις. Παρόλα αυτά, στις κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρεται ότι λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών και της συσχέτισής του με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης από *Clostridium difficile*

²¹, η χρήση του θα πρέπει να περιορίζεται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ή σε εμμένουσες, παρά την τοπική και την αντιμικροβιακή θεραπεία, λοιμώξεις.

Αναστολείς β-λακταμασών που δεν διαθέτουν β-λακταμικό δακτύλιο Η αβιμπακτάμη (avibactam) ανήκει σε αυτήν την κατηγορία αναστολέων β-λακτάμης, που ενώ δεν περιέχουν δακτύλιο β-λακτάμης διατηρούν την ικανότητα ομοιοπολικής αλκυλίωσης των στόχων της β-λακταμάσης. Έχει ένα ευρύτερο φάσμα δράσης από τους κλασικούς αναστολείς των β-λακταμασών. Ο αναστολέας βορικών οξέων, RPX7009, αντιπροσωπεύει μια άλλη κατηγορία συνθετικών αναστολέων β-λακταμάσης, που ενώ δεν περιέχουν δακτύλιο β-λακτάμης σε συνδυασμό με μεροπενέμη είναι δραστικός έναντι παθογόνων που παράγουν καρβαπενεμάσες κατηγορίας A ²².

Μακρολίδες: Οι μακρολίδες, για χρόνια χρησιμοποιούνταν εναλλακτικά επί αντοχής ή αλλεργίας στις πενικιλίνες ή τις κεφαλοσπορίνες, στη θεραπεία λοιμώξεων από Gram (+) μικροοργανισμούς (κυρίως σταφυλόκοκκους και στρεπτόκοκκους). Οι μακρολίδες (όπως η ερυθρομυκίνη) και οι λινκοσαμίδες (όπως η λινκομυκίνη και η κλινδαμυκίνη), αποτελούν χημικά διακριτές ομάδες αντιβιοτικών, με παρόμοιο όμως μηχανισμό δράσης. Οι μακρολίδες αποτελούνται από κοινό μακροκυκλικό δακτύλιο λακτόνης (μακρολίδιο), με 14, 15 ή 16 άτομα, με τον οποίο ενώνονται με γλυκοσιδικούς δεσμούς δύο αμινοσάκχαρα ή ουδέτερασάκχαρα ²³. Παραδείγματα εμπορικά διαθέσιμων μακρολίδων με 14 άτομα άνθρακα είναι η κλαριθρομυκίνη, η διριθρομυκίνη, η ερυθρομυκίνη και η ροξυθρομυκίνη, με 15 άτομα άνθρακα η αζιθρομυκίνη και με 16 άτομα η τζοσαμυκίνη, η μιντεκαμυκίνη, η μουκαμυκίνη, η ροκυταμυκίνη και η σπειραμυκίνη ^{23,24}. Οι μακρολίδες με τα 16 άτομα άνθρακα είναι διαθέσιμες σε συγκεκριμένες χώρες ή στην κτηνιατρική πρακτική. Με τις μακρολίδες, σε αντίθεση με τις αμινογλυκοσίδες και τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς και ενδοκυττάρια, γεγονός που τους προσδίδει ιδιαίτερη θεραπευτική αξία.

Η τροποποίηση του μακροκυκλικού δακτυλίου στις νεότερες μακρολίδες (όπως η αζιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη) είχε ως αποτέλεσμα την υψηλότερη ενδοκυττάρια συγκέντρωση και τη διεύρυνση του αντιμικροβιακού φάσματος. Επιπλέον, οι νεότερες μακρολίδες είναι πιο σταθερές, απορροφώνται καλύτερα, έχουν μικρή επίπτωση γαστρεντερικών παρενεργειών και παρουσιάζουν μικρή πιθανότητα να αλληλεπιδρούν με άλλα φάρμακα ²³. Δυστυχώς, παρά την εξαιρετική φαρμακοκινητική τους, τα μικρόβια που απαντώνται στις ενδοδοντικές λοιμώξεις

εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία. Έτσι η χρήση τους στην Ενδοδοντία συνήθως περιορίζεται στους ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη και ταυτόχρονα ιστορικού σοβαρών γαστρεντερικών διαταραχών έπειτα από λήψη κλινδαμυκίνης.

Στις λινκοσαμίδες, που στερούνται του μακροκυκλικού δακτυλίου και αποτελούνται από ένα αμινοξύ ενωμένο με ένα αμινοσάκχαρο, ανήκουν η λινκομυκίνη και η κλινδαμυκίνη²³. Η τελευταία είναι ημισυνθετικό παράγωγο της λινκομυκίνης, είναι δραστικότερη από αυτήν, καθώς είναι αποτελεσματική ενάντια στην πλειοψηφία των Gram-θετικών αερόβιων βακτηρίων, στα Gram-αρνητικά δυνητικά αναερόβια μικρόβια και στα αναερόβια^{12,20,25} εμφανίζοντας παράλληλα μικρότερη τοξικότητα. Έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική έναντι του 75% των βακτηρίων που καλλιεργήθηκαν από ενδοδοντικές λοιμώξεις⁸. Χαρακτηριστικό της κλινδαμυκίνης είναι η εξαιρετική απορρόφηση στην από του στόματος χορήγηση η οποία δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής, φτάνοντας στη μέγιστη συγκέντρωση της στον ορό σε 1 ώρα. Η κλινδαμυκίνη εμφανίζει ικανοποιητική συγκέντρωσή στο οστόν,²⁶ αντίστοιχη με αυτή στο πλάσμα, ιδιότητα που την κάνει φάρμακο εκλογής στις οστεομυελίτιδες. Παρά τις εξαιρετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητές της, η χρήση της σχετίζεται με σοβαρές παρενέργειες. Συνηθέστερα παρουσιάζονται γαστρεντερικές διαταραχές. Ο κίνδυνος λοίμωξης από *C. Difficile* είναι 8 φορές μεγαλύτερος από της πενικιλίνης²⁷. Η λοίμωξη αυτή μπορεί να εξελιχθεί σε ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα, μία δυνητικά θανατηφόρο νόσο. Η χορήγηση του φαρμάκου αυτού θα πρέπει να διακόπτεται εφόσον εμφανιστούν πρώιμα συμπτώματα αυτής της νόσου (διάρροια με πυρετό, κοιλιακοί πόνοι, κενώσεις με πρόσμιξη βλέννας ή αίματος).

Ο μηχανισμός δράσης και των μακρολίδων και των λινκοσαμίδων, έγκειται στην ένωση τους με τον υποδοχέα 23S rRNA στην υπομονάδα 50S του μικροβιακού ριβοσώματος²⁸ με αποτέλεσμα να αναστέλλεται η πρωτεϊνοσύνθεση, κυρίως από την παρεμβολή στη μεταφορά των πεπτιδίων κατά τη διαδικασία επιμήκυνσης της πεπτιδικής αλυσίδας²³. Θεωρούνται από τα πλέον ασφαλή αντιβιοτικά στην κλινική πράξη, λόγω των υψηλών συγκεντρώσεών τους στους ιστούς και ενδοκυττάρια, καθώς και του πολύ μικρού αριθμού αλλεργικών αντιδράσεων και άλλων παρενεργειών που παρατηρούνται από τη χρήση τους.

Νιτροϊμιδαζόλες. Ο πρώτος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής, η μετρονιδαζόλη, χρησιμοποιήθηκε αρχικά, τη δεκαετία του 1960, για τη θεραπεία κολπίτιδας από τριχομονάδες. Μετά την τυχαία ανακάλυψη της παράλληλης αποτελεσματικότητάς της στην οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα, επιβεβαιώθηκε η δραστικότητά της σε

αναερόβιες λοιμώξεις.²⁹ Χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι των νιτροιμιδαζολίων είναι η μετρονιδαζόλη, η ορνιδαζόλη και η τινιδαζόλη, από τα οποία το πιο ευρέως μελετημένο είναι η μετρονιδαζόλη. Τα νιτροιμιδαζόλια είναι γνωστά για το στενό τους φάσμα που περιλαμβάνει αυστηρά αναερόβια βακτήρια και θεωρούνται “προφάρμακα”, με την έννοια ότι μετατρέπονται στην ενεργό μορφή τους μόνο στο εσωτερικό των κυττάρων. Η είσοδος τους στο εσωτερικό των αεροβίων και των αναερόβιων βακτηρίων είναι εξίσου καλή, πιθανότατα λόγω του μικρού μοριακού τους βάρους αλλά στη συνέχεια είναι δραστικά μόνο κατά των αναερόβιων, πιθανότατα λόγω αναγωγής τους σε ενεργό μορφή μέσω ενζύμων που υπάρχουν μόνο σε αναερόβια βακτήρια. Τα νιτροιμιδαζόλια είναι βακτηριοκτόνα, λόγω θραύσης του βακτηριακού DNA.

Η μετρονιδαζόλη δεν είναι καθόλου αποτελεσματική έναντι των αεροβίων και των δυνητικά αναερόβιων βακτηρίων, ενώ παράλληλα πολλά μικρόβια εμφανίζουν αντοχή σε αυτή.²⁹ Η ευαισθησία των μικροβιακών στελεχών που απομονώθηκαν από ενδοδοντικές λοιμώξεις στη μετρονιδαζόλη είναι 45%.⁸ Επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά.

4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης των αντιβιοτικών περιλαμβάνουν την αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος, των νουκλεϊκών οξέων, της πρωτεϊνοσύνθεσης, της σύνθεσης απαραίτητων μεταβολιτών (ανταγωνιστικά εμποδίζουν μεταβολικές οδούς), ή την πρόκληση βλάβης της κυτταρικής μεμβράνης³⁰.

1. **Αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος.** Κύριος μηχανισμός δράσης των αντιβιοτικών αποτελεί η αναστολή σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος. Μέσω αυτού του μηχανισμού δρουν τα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Ο β-λακταμικός δακτύλιος μιμείται το τμήμα D-Ala-D-Ala της πεπτιδικής αλυσίδας που είναι φυσιολογικά συνδεδεμένο με PBP. Η PBP αλληλεπιδρά με τον δακτύλιο της β-λακτάμης και δεν είναι διαθέσιμη για τη σύνθεση της νέας αλυσίδας πεπτιδογλυκάνης, με αποτέλεσμα τη διάσπαση του στρώματος πεπτιδογλυκάνης και επακόλουθο την κυτταρόλυση του βακτηρίου³¹
2. **Αναστολή σύνθεσης νουκλεϊκών οξέων.** Οι μεταβολικές οδοί που οδηγούν στη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων είναι πολύ σημαντικοί για την επιβίωση των βακτηρίων. Τα αντιβιοτικά αναστέλλουν την σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων, καθώς εμποδίζουν την διαδικασία της αντιγραφής ή διακόπτουν την μεταγραφή. Οι κινολόνες, στοχεύουν στην αναστολή της δράσης της α'-υποομάδας της

γυράσης του DNA και της τοποϊσομεράσης IV, με αποτέλεσμα την αναστολή της υπερελίκωσης του DNA και κατ' επέκταση της σύνθεσης του DNA.³¹

- 3. Αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης.** Η βιοσύνθεση των πρωτεϊνών πραγματοποιείται στο βακτηριακό ριβόσωμα που αποτελείται από δύο υπομονάδες ριβονουκλεοπρωτεΐνης, τις υπομονάδες 30S και 50S. Οι αντιμικροβιακές ουσίες αναστέλλουν τη βιοσύνθεση πρωτεϊνών με στόχο την υπομονάδα 30S ή 50S του βακτηριακού ριβοσώματος³¹. Αναστολείς της υπομονάδας 30S είναι οι αμινογλυκοσίδες και οι τετρακυκλίνες, ενώ της υπομονάδας 50S είναι η χλωραμφαινικόλη
- 4. Αναστολή της σύνθεσης απαραίτητων μεταβολιτών.** Ένας άλλος μηχανισμός δράσης των αντιβιοτικών είναι να δρουν ως αντιμεταβολίτες, αναστέλλοντας ανταγωνιστικά την ενζυμική δραστηριότητα. Εκπρόσωποί τους είναι η σουλφοναμίδη και τριμεθοπρίμη. Κάθε ένα από αυτά τα φάρμακα αναστέλλει τα διαφορετικά στάδια του μεταβολισμού του φυλλικού οξέος. Ένας συνδυασμός σουλφα-φαρμάκων και τριμεθοπρίμης που δρουν σε διαφορετικά στάδια στην ίδια βιοσυνθετική οδό οδηγεί σε συνέργεια και σε μειωμένο ρυθμό μετάλλαξης για αντοχή³¹
- 5. Αναστολή της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης.** Ένας άλλος μηχανισμός δράσης των αντιβιοτικών είναι να αναστέλλουν την λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης. Στην ομάδα αυτή ανήκουν οι πολυμυξίνες (B και E). Η διαταραχή της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί στην καταστροφή του μικροβιακού κυττάρου. Ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) αποσταθεροποιείται, αυξάνοντας έτσι τη διαπερατότητα της βακτηριακής μεμβράνης, οδηγώντας σε διαρροή του κυτταροπλασματικού περιεχομένου και προκαλώντας τελικά κυτταρικό θάνατο. Οι πολυμυξίνες ασκούν την αντιμικροβιακή τους δράση μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με το συστατικό λιπιδίο A του LPS³²

5. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Τα αντιβιοτικά, όπως όλα τα φάρμακα, έχουν κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι ήπιες ή πιο σοβαρές. Οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα, καθώς τα αντιβιοτικά επηρεάζουν τη φυσιολογική χλωρίδα των βλεννογόνων του γαστρεντερικού συστήματος. Αυτές περιλαμβάνουν αδιαθεσία, ναυτία, έμετο ή διάρροιας. Σοβαρή παρενέργεια που παρατηρείται στην από του στόματος χορήγηση των αντιβιοτικών είναι η λοίμωξη από

το *Clostridium difficile*. Το *C. difficile* ήταν υπεύθυνο για μισό εκατομμύριο λοιμώξεις και συσχετίστηκε με 29.000 θανάτους το 2011 στις ΗΠΑ.³³ Αξιοσημείωτο είναι ότι από το σύνολο των ασθενών που νόσησαν από λοίμωξη *C.difficile*, περίπου στο 65% είχε προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών³³. Μεταξύ των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται συνήθως στις ενδοδοντικές λοιμώξεις η κλινδαμυκίνη πρωτίστως, αλλά και οι αμοξυκιλλίνη και η κεφαλοσπορίνη σχετίζονται συχνά με λοίμωξη από *C.difficile*, ενώ σπανιότερα σχετίζονται οι μακρολίδες και η μετρονιδαζόλη.³⁴

Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία επίσης οφείλεται στη διατάραξη της φυσιολογική μικροχλωρίδας, είναι η εμφάνιση μυκητιάσεων στο στόμα ή στον κόλπο.

Τα αντιβιοτικά μπορεί να προκαλέσουν επίσης φαινόμενα υπερευαισθησίας, τα οποία κυμαίνονται από εξανθήματα, συμπτώματα από το δέρμα (κνίδωση με ή χωρίς αγγειοίδημα), σύνδρομο Stevens-Johnson έως και δυσκολία στην αναπνοή και αναφυλαξία που μπορεί να φτάσει στην ακραία εκδήλωση του αλλεργικού σοκ.

Τέλος είναι δυνατό να παρατηρηθεί ηπατική και νεφρική τοξικότητα.

6. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ

«Δεν υπάρχει πιθανώς κανένα χημικοθεραπευτικό φάρμακο στο οποίο, τα βακτήρια, σε κατάλληλες συνθήκες, δεν μπορούν να αντιδράσουν αποκτώντας αντοχή», *Alexander Fleming, 1946*.

Ο όρος μικροβιακή αντοχή αναφέρεται σε ένα σύνολο από πολύπλοκους μηχανισμούς, που επηρεάζουν τη δραστικότητα και αποτελεσματικότητα των αντιμικροβιακών παραγόντων έναντι των μικροβίων. Το φαινόμενο της μικροβιακής αντοχής καθίσταται ολοένα και πιο σημαντικό με την πάροδο του χρόνου, καθότι η εμφάνιση μικροβιακών στελεχών ανθεκτικών στα αντιβιοτικά καθιστά δυσχερή την αντιμετώπιση σημαντικών λοιμώξεων και αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας των ασθενών.

Τις τελευταίες δεκαετίες ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει αναγνωρίσει τη σπουδαιότητα του φαινομένου αυτού και έχει λάβει μέτρα για τον περιορισμό του³⁵

Το πρώτο αντιβιοτικό ευρείας κυκλοφορίας, η πενικιλίνη, είναι σήμερα σε πολλές περιπτώσεις αναποτελεσματικό, λόγω ανάπτυξης μηχανισμών αντοχής. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα ότι στελέχη *Staphylococcus aureus*, από ευαίσθητα στην πενικιλίνη το 1930, εξελίχθηκαν μέσα σε 30 χρόνια να εμφανίζουν αντοχή κατά 80%³⁶. Η πρώτη εκείνη πενικιλίνη είναι σήμερα πρακτικά

αναποτελεσματική και έχει αντικατασταθεί από ημισυνθετικές μορφές. Οι φαρμακοβιομηχανίες έχουν επιδοθεί σε αγώνα ταχύτητας στην προσπάθεια τους να προσφέρουν στην αγορά νέα σκευάσματα, στα οποία δεν έχει αναπτυχθεί μικροβιακή αντοχή. Κάτι τέτοιο όμως είναι ολοένα και πιο δύσκολο, διότι η συχνή χρήση αντιβιοτικών ωθεί τα μικρόβια εξελικτικά σε ταχύτερη εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών και επιπλέον συμβάλλει στην ανάπτυξη μηχανισμών μεταφοράς και μετάδοσης της αντοχής μεταξύ τους, όπως θα αναλύσουμε παρακάτω.

Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά έχει σοβαρές συνέπειες στην ατομική, αλλά και τη δημόσια υγεία με πολλαπλούς τρόπους, όπως αποτυχία της αντιβιοτικής θεραπείας, περιορισμό των διαθέσιμων αποτελεσματικών αντιβιοτικών, ανάγκη χρήσης πιο ακριβών αντιβιοτικών ή αντιβιοτικών με σοβαρές παρενέργειες, επιπτώσεις στην ανάγκη παραμονής στα νοσοκομεία και φυσικά μεγαλύτερο κόστος για τα δημόσια συστήματα υγείας ^{37, 35}

Υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, 25.000 ασθενείς καταλήγουν από λοιμώξεις, που οφείλονται σε ανθεκτικούς μικροοργανισμούς, με οικονομικές συνέπειες που υπολογίζονται σε 1.5 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως, γεγονός που καθιστά τη μικροβιακή αντοχή ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας ³⁸ Αντίστοιχα, στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι 2 εκατομμύρια άτομα προσβάλλονται από ενδονοσοκομειακές μικροβιακές λοιμώξεις, από τα οποία 90.000 καταλήγουν. ^{39,40} Έχει καταδειχθεί ότι περίπου το 70% των λοιμώξεων αυτών οφείλονται σε τουλάχιστον ένα ανθεκτικό μικροοργανισμό και κατά συνέπεια, υπολογίζεται ότι 60.000 θάνατοι ετησίως στα νοσοκομεία των Η.Π.Α. οφείλονται στη μικροβιακή αντοχή ^{39,40}

Η εκδήλωση της μικροβιακής αντοχής πραγματοποιείται μέσω της έκφρασης γονιδίων ανθεκτικότητας, τα οποία, αφενός μεν θωρακίζουν τα συγκεκριμένα στελέχη μικροβίων έναντι των μηχανισμών δράσης συγκεκριμένων αντιβιοτικών και αφετέρου μπορεί να μεταφερθούν με τη μορφή γενετικού υλικού μεταξύ διαφορετικών μικροβίων και να τους προσδώσουν χαρακτηριστικά ανθεκτικότητας ⁴¹. Τους μηχανισμούς αντοχής θα αναπτύξουμε λεπτομερώς παρακάτω. Οι σημαντικότεροι παράγοντες που ωθούν τα μικρόβια στην ανάπτυξη αντοχής είναι η υπερβολικά συχνή συνταγογράφηση αντιμικροβιακών παραγόντων από ιατρούς και οδοντιάτρους ³⁹, συχνά σε μη επαρκείς θεραπευτικές δόσεις, η εύκολη προμήθεια και η υπέρμετρη μη ενδεδειγμένη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς, χωρίς συνταγή ιατρού, καθώς και η χρησιμοποίηση αντιβιοτικών σε καταστάσεις που δεν σχετίζονται με την υγεία των

ανθρώπων, αλλά με την αύξηση της παραγωγής στη γεωργία, την κτηνοτροφία και την αλιεία ⁴².

Δεν είναι απολύτως κατανοητό ποιοι παράγοντες οδηγούν περισσότερο τα μικρόβια στην εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών, φαίνεται πάντως πως δεν είναι τα ίδια στελέχη μικροβίων ενδημικά σε κάθε χώρα και πως η πολιτική της χώρας στο ζήτημα χρήσης αντιβιοτικών επηρεάζει την αντοχή των μικροβιακών στελεχών. Βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες που υιοθετούν πιο αυστηρά πρότυπα στη χρήση αντιβιοτικών, εμφανίζουν λιγότερα ανθεκτικά στελέχη σε σχέση με Νότιες Ευρωπαϊκές χώρες που δεν υιοθετούν τόσο αυστηρές πολιτικές ^{43,44}.

Μέχρι πολύ πρόσφατα στην Ελλάδα η πρόσβαση σε αντιβιοτικά σκευάσματα ήταν σχετικά εύκολη χωρίς ιατρική συνταγή και φαίνεται ότι η κατανάλωση είναι υψηλή αναλογικά με τον πληθυσμό ⁴⁵. Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στους υψηλούς δείκτες εμφάνισης του φαινομένου της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα ^{46,47}. Στον ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), όπου συλλέγονται δεδομένα σχετικά με τη συνταγογράφηση σε διάφορες χώρες, χρησιμοποιώντας ένα σύστημα μέσω καθορισμένων ημερήσιων δόσεων (DDD) για τον υπολογισμό του όγκου των αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται, εξάγονται διάφορα συμπεράσματα: από το 2000 έως το 2008, ο αριθμός των αντιβιοτικών που συνταγογραφήθηκε στην Ελλάδα αυξήθηκε, με την μέγιστη αύξηση να σημειώνεται το 2008 και να βρίσκεται στο 45,2/1.000 κατοίκους ημερησίως, με καθοδική στη συνέχεια τάση έως και το 2013, ενώ μετά το 2014 υπάρχει πάλι μια συνεχής αυξητική τάση. Το 2017 η Ελλάδα βρέθηκε στην 1η θέση στην Ευρώπη συγκρινόμενη με άλλες χώρες, με 39,7 DDD στην κατανάλωση αντιβιοτικών για συστηματική χρήση στην κοινότητα και στον νοσοκομειακό χώρο.

Η μικροβιακή αντοχή είναι μια φυσική βιολογική απόκριση των μικροβίων σε επιλεκτική πίεση, όπως οι καιρικές συνθήκες, η διαθεσιμότητα τροφίμων, οξυγόνου, νερού ή η παρουσία ενός αντιμικροβιακού φαρμάκου³. Τα βακτήρια που ανθίστανται σε πολλά αντιβιοτικά ονομάζονται πολυανθεκτικά βακτήρια (MDR) ή πανανθεκτικά. Όταν εισάγεται μια νέα κατηγορία αντιβιοτικών, είναι αποτελεσματική στην αρχή, αλλά τελικά ένας μικρός αριθμός των βακτηριακών πληθυσμών θα επιβιώσει λόγω του ότι θα έχει έναν εγγενή ή επίκτητο μηχανισμό αντοχής².

Η ανθεκτικότητα των μικροβίων έναντι των αντιβιοτικών οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς, οι οποίοι περιγράφονται παρακάτω

1) Μειωμένη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Τα αντιβιοτικά μπορούν να μεταφερθούν μέσα σε ένα κύτταρο με διάχυση μέσω διαύλων πορίνης, με διάχυση μέσω της διπλοστοιβάδας και με αυτό-πρόσληψη. Τα κανάλια πορίνης εντοπίζονται στην εξωτερική μεμβράνη των Gram-αρνητικών βακτηρίων. Οι πορίνες (πρωτεΐνες εξωτερικής μεμβράνης, Outer Membrane Proteins, OMPs), είναι διαμεμβρανικοί διάλυτοι που εμπλέκονται στη μεταφορά, την πρόσληψη ή την εκροή μιας μεγάλης ποικιλίας χημικών ενώσεων συμπεριλαμβανομένων και των διαφόρων τάξεων αντιβιοτικών⁴⁸. Η απώλεια των πορινών προσδίδει φαινότυπους αντοχής.

2) Τροποποιημένος στόχος, αλλαγή διαμόρφωσης των σημείων δράσης των αντιβιοτικών. Η αλληλεπίδραση του αντιβιοτικού με το μόριο στόχο είναι ειδική και μικρές τροποποιήσεις του στόχου δράσης είναι ικανές να οδηγήσουν σε σημαντική μικροβιακή αντοχή. Ορισμένα βακτήρια καθίστανται ανθεκτικά, τροποποιώντας τον στόχο στον οποίο δεσμεύονται και δρουν τα αντιβιοτικά. Το αντιβιοτικό μπορεί να εισέλθει στο κύτταρο, δεν μπορεί όμως να συνδεθεί στο στόχο δράσης του, οπότε και χάνει τη δραστηριότητά του. Για παράδειγμα, όταν μεταβάλλεται η δομή της πενικιλιοδεσμευτικής πρωτεΐνης (PBP) στα βακτήρια, η πενικιλίνη δεν μπορεί πλέον να δεσμεύεται με αυτή την πρωτεΐνη. Αυτό καθιστά την πενικιλίνη αναποτελεσματική⁴⁹.

3) Ενεργητική απέκκριση μέσω της αντλίας εκροής αντιβιοτικού. Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες που εξάγουν αντιβιοτικά από το κύτταρο και διατηρούν τις ενδοκυτταρικές τους συγκεντρώσεις χαμηλές ονομάζονται αντλίες εκροής. Σε ορισμένα βακτήρια, η αντλία εκροής αναπτύσσεται όταν εισέρχεται στο κύτταρο κάποιο αντιβιοτικό, τότε μέσω της αντλίας οδηγείται το αντιβιοτικό έξω από το κύτταρο⁴⁹. Οι αντλίες εκροής μπορεί να είναι ειδικές για τα αντιβιοτικά, αλλά οι περισσότερες είναι μεταφορείς πολλαπλών αντιβιοτικών και είναι σε θέση να αντλούν ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών π.χ. μακρολίδες, τετρακυκλίνες και φθοριοκινολόνες και έτσι να καθιστούν ανθεκτικούς τους οργανισμούς σε πολλά είδη αντιβιοτικών³¹. Συχνά, οι μη ειδικές αντλίες εκροής συνδέονται με την πολυαντοχή. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες αυτές, μπορούν να εντοπιστούν σε χρωμοσώματα ή σε πλασμίδια^{50,51}.

4) Παραγωγή ενζύμων και ενζυμική αδρανοποίηση των αντιβιοτικών. Ένας σημαντικότερος μηχανισμός για την αντιμετώπιση της παρουσίας αντιβιοτικών είναι η παραγωγή ενζύμων που αδρανοποιούν τα αντιβιοτικά. Η αδρανοποίηση του αντιβιοτικού είναι ο κύριος μηχανισμός έναντι των αντιβιοτικών β-λακτάμης και βασίζεται στην καταστροφή με τη δράση των β-λακταμασών⁵². Αυτά τα ένζυμα

καταστρέφουν τον αμιδικό δεσμό του δακτυλίου β-λακτάμης, καθιστώντας το αντιβιοτικό αναποτελεσματικό⁵³. Μπορεί να είναι ενδογενή σε κάποια είδη, στις πιο πολλές περιπτώσεις όμως είναι επίκτητα⁵³.

Μεταβίβαση μικροβιακής αντοχής

Η μικροβιακή αντοχή μπορεί να ταξινομηθεί, ανάλογα με τον τρόπο που αποκτιέται και μεταβιβάζεται, σε ενδογενή και επίκτητη (αντοχή λόγω μετάλλαξης ή οριζόντιας μεταφοράς).

- Η ενδογενής αντοχή (φυσική) αναφέρεται στην εγγενή αντοχή σε ένα αντιβιοτικό που είναι ένα φυσικό χαρακτηριστικό του μικροοργανισμού³.

- Η αντοχή λόγω μετάλλαξης οφείλεται σε μια χρωμοσωμική μετάλλαξη που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός γενετικά τροποποιημένου βακτηριακού πληθυσμού ανθεκτικού στο αντιβιοτικό.³

- Η αντοχή που σχετίζεται με οριζόντια μεταφορά ενός γενετικού στοιχείου από άλλο μικροοργανισμό μπορεί να συμβεί με μεταγωγή, μετασχηματισμό ή σύζευξη⁵⁴

Στην επίκτητη αντοχή, στην ουσία υπάρχουν αλλαγές στο γενετικό υλικό του μικροοργανισμού, είτε μεταλλάξεις σε κάποιο ή κάποια γονίδια είτε, συνηθέστερα, σε εμπλουτισμό με το νέο ή νέα γονίδια μέσω της «μόλυνσης» του μικροοργανισμού με πλασμίδια, μεταθετά στοιχεία, ιντεγκρόνια, και φάγους.⁵⁵

Τρόποι μεταβίβασης γονιδίων αντοχής

Η μεταφορά της αντοχής παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία τη δεκαετία του 1950⁵⁶, και μπορεί να προκύψει είτε από κάθετη είτε από οριζόντια μεταφορά.

Στην κάθετη μεταφορά γονιδίων το ανθεκτικό γονίδιο μεταφέρεται από γενιά σε γενιά με τον πολλαπλασιασμό του πληθυσμού⁵⁷.

Στην οριζόντια μεταφορά γονιδίων, τα βακτήρια μεταφέρουν το ανθεκτικό γονίδιο σε ευαίσθητα βακτήρια μεταξύ των ίδιων ειδών ή ακόμη και μεταξύ διαφορετικών ειδών και γένους. Οι αλληλουχίες του γονιδίου ανθεκτικότητας ενσωματώνονται με ανασυνδυασμό σε διάφορες κατηγορίες γονιδιακών κασετών που υπάρχουν φυσιολογικά και διαχέονται εντός του μικροβιακού πληθυσμού με μηχανισμούς γονιδιακής μεταφοράς όπως: μετασχηματισμό, σύζευξη ή μεταγωγή.^{57,58}

Πλασμίδια. Στα βακτήρια μπορούν να υπάρχουν ένα ή περισσότερα πλασμίδια, σε πολλά από τα οποία βρίσκονται γονίδια που κωδικοποιούν σημαντικές ιδιότητες, όπως η παραγωγή εξωτοξινών και η αντοχή στα αντιβιοτικά⁵⁹. Τα πλασμίδια τα οποία φέρουν γονίδια που κωδικοποιούν την αντοχή έναντι ενός ή περισσότερων αντιβιοτικών ονομάζονται πλασμίδια αντοχής (R πλασμίδια). Τα πλασμίδια αντοχής

διακρίνονται σε συζευκτικά ή αυτομεταφερόμενα (conjugative ή self-transmissible) και σε μη-συζευκτικά (non-conjugative) ⁶⁰.

Μεταθετά στοιχεία. Είναι κινητές γενετικές μονάδες που καταλαμβάνουν ένα σημαντικό τμήμα προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών γονιδιωμάτων. Τα μεταθετά στοιχεία διακρίνονται σε:

1. Αλληλουχίες εισδοχής. Είναι ο πιο απλός τύπος μεταθετών στοιχείων και περιλαμβάνουν μικρές τερματικές αλληλουχίες ISs στα άκρα και ένα κεντρικό τμήμα που κωδικοποιεί την τρανσποζάση ⁶¹.

2. Τρανσποζόνια. Στα βακτηριακά τρανσποζόνια ανήκουν τα σύνθετα τρανσποζόνια και τα μη σύνθετα τρανσποζόνια ⁶². Τα τρανσποζόνια είναι τα απλούστερα από τα αυτόνομα μεταφερόμενα στοιχεία ⁶³.

Τα ιντεγκρόνια ορίστηκαν από τους Hall και Collis ως γενετικά στοιχεία που περιέχουν τους γενετικούς καθοριστές ενός συστήματος ανασυνδυασμού, που αναγνωρίζει και δεσμεύει κινητές γονιδιακές κασέτες. Οι γονιδιακές κασέτες δεν είναι απαραίτητα μέρος του ιντεγκρονίου, αλλά γίνονται μέρος του όταν ενσωματωθούν σε αυτό ⁶⁴. Η πλειοψηφία τους περίπου 60 γνωστές κασέτες γονιδίων κωδικοποιούν αντοχή στα αντιβιοτικά. Μέχρι τουλάχιστον πέντε κασέτες μπορεί να υπάρχουν σε ένα ιντεγκρόνιο, γεγονός που οδηγεί σε πολλαπλή αντοχή ⁶⁴. Τα ιντεγκρόνια μπορούν να χωριστούν σε δύο κύριες ομάδες: resistance integrons (RI) και super-integrons (SI). Έχουν περιγραφεί διάφορες νέες κασέτες γονιδίων πολλές από τις οποίες κωδικοποιούν την αντοχή έναντι αντιβιοτικών, όπως οι κεφαλοσπορίνες και οι καρβαπενέμες ⁶⁴.

7. ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ

Η λοίμωξη ενδοδοντικής αιτιολογίας έχει μεγάλο επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό ⁶⁵⁻⁷⁰. Στις ΗΠΑ το 12% αναφέρει ιστορικό οδοντόπονου τους τελευταίους 6 μήνες ⁷¹. Οι οδοντίατροι συνταγογραφούν το 10% περίπου του συνόλου των αντιβιοτικών ⁷²⁻⁷⁶

Πρόσφατη μελέτη στον Καναδά έδειξε ότι από το 1996 έως το 2013 η συνταγογράφηση των αντιβιοτικών αυξήθηκε κατά 62,2% ⁷⁷. Σε έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο βρέθηκε ότι το 40% των οδοντιάτρων συνταγογραφούν αντιβιοτικά τουλάχιστον τρεις φορές τη βδομάδα, και το 15% σε καθημερινή βάση ⁷⁸. Άλλες έρευνες στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξαν ότι στο 50% περίπου των εκτάκτων περιστατικών οι οδοντίατροι συνταγογραφούν αντιβιοτικά. ⁷⁹⁻⁸². Σύμφωνα με έρευνα

στις ΗΠΑ η οδοντιατρική είναι η τρίτη κατά σειρά ειδικότητα με το μεγαλύτερο ποσοστό εξωνοσοκομειακής συνταγογράφησης αντιβιοτικών.⁸³

Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι το 30-85% των αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται από οδοντιάτρους γίνεται σε περιπτώσεις που η χρήση τους αντενδείκνυται^{79,82,84-87}, φαίνεται πως η Οδοντιατρική έχει σημαντικό μερίδιο ευθύνης στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Η υπερσυνταγογράφηση των αντιβιοτικών έχει οδηγήσει σταδιακά στην εμφάνιση ανθεκτικότητας πολλών μικροβίων που απομονώνονται από πρωτογενείς και από εμμένουσες ενδοδοντικές λοιμώξεις^{12,88-91}. Τα ανθεκτικά γονίδια μπορεί να μεταφερθούν μεταξύ των μικροβίων του ριζικού σωλήνα με οριζόντια μεταφορά^{12,89,90}. Υπολογίζεται ότι στο 30% περίπου των σοβαρών οδοντοφαρνιακών λοιμώξεων ανευρίσκονται στελέχη ανθεκτικά στην πενικιλίνη⁹². Ενώ μικρόβια ανθεκτικά στα συνήθη συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά έχουν απομονωθεί από εν τω βάθει τραχηλικές λοιμώξεις, ενδοδοντικής αιτιολογίας²⁰.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι εξαιτίας της κατάχρησης των αντιβιοτικών, σε περιπτώσεις που δεν χρειάζονται πραγματικά, περιορίζεται η αποτελεσματικότητα τους στην αντιμετώπιση σοβαρών καταστάσεων. Τέτοιες καταστάσεις μπορεί να είναι λοιμώξεις ταχέως εξελισσόμενες προς τα εν τω βάθει τραχηλικά διαστήματα ή προς τους οφθαλμούς.⁹³

Για την ευρύτερη αφύπνιση σε θέματα ορθής χρήσης των αντιβιοτικών καθώς και των αυξανόμενων κινδύνων, που εγκυμονεί η μικροβιακή αντοχή, η Ευρωπαϊκή Ενδοδοντική Εταιρία, σε συνεργασία με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, έχουν καθιερώσει την Παγκόσμια Εβδομάδα Ενημέρωσης και Ευαισθητοποίησης για τα Αντιβιοτικά (τον Νοέμβριο κάθε έτους).

Στο επόμενο κεφάλαιο θα αναφερθούμε στις περιπτώσεις που αιτιολογείται η χρήση των αντιβιοτικών στην οδοντιατρική και στην Ενδοδοντία και στις περιπτώσεις που αντενδείκνυται. Επίσης θα γίνει ανάλυση της διεθνούς βιβλιογραφίας πάνω στις συνήθειες συνταγογράφησης των οδοντιάτρων και των ενδοδοντολόγων. Στο πλαίσιο αυτό, η παρούσα ερευνητική εργασία θα προσπαθήσει να συμβάλει προσφέροντας δεδομένα αναφορικά με την κατανάλωση αντιβιοτικών από ασθενείς με οδοντόπονο στην Ελλάδα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Η ΕΝΔΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗ

1. Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΠΟΛΦΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

Η φλεγμονή του πνεύμονα και των περιπνευμονικών ιστών είναι πρωτίστως αποτέλεσμα της επίδρασης μικροβιακών ερεθισμάτων. Κύρια πηγή της μικροβιακής προσβολής του πνεύμονα αποτελεί η οδοντική τερηδόνα, ενώ οι περιπνευμονικοί ιστοί προσβάλλονται από τα μικρόβια που έχουν εγκατασταθεί στο ριζικό σωλήνα. Η αποίκιση των οδοντικών επιφανειών από τα παθογόνα μικρόβια της τερηδόνας πυροδοτεί αμυντικές αντιδράσεις χυμικού και κυτταρικού τύπου από τον ξενιστή. Καθώς η τερηδογόνος βλάβη επεκτείνεται από την αδαμαντίνη στην οδοντίνη, αρχίζει να εκδηλώνεται η πρώτη φλεγμονώδης αντίδραση του πνεύμονα⁹⁴. Οι μικροοργανισμοί διεγείρουν τον πνεύμονα κυρίως μέσω της απελευθέρωσης τοξινών, οι οποίες διεισδύουν μέσω των οδοντινοσωληναρίων. Ο πνεύμονας διηθείται τοπικά από κύτταρα της χρόνιας φλεγμονής. Καθώς η τερηδόνα επεκτείνεται στα βαθύτερα στρώματα της οδοντίνης και πλησιάζει τον πνεύμονα, η ένταση και ο χαρακτήρας της φλεγμονώδους διήθησης μεταβάλλονται⁹⁵. Όταν μάλιστα συμβεί αποκάλυψη, ο παρακείμενος πνευμονικός ιστός διηθείται τοπικά από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και έτσι δημιουργείται μια περιοχή νέκρωσης στο σημείο της αποκάλυψης⁹⁶. Μικροαποστήματα και εστιακή νέκρωση είναι δυνατό να παρατηρηθούν στον πνεύμονα ακόμα και πριν την εισβολή των μικροβίων.⁹⁷ Τα μικρόβια αποικίζουν τον πνεύμονα και εγκαθίστανται στην περιοχή της νέκρωσης. Με την επέκταση της τερηδογόνου βλάβης και την αυξανόμενη αντιγονική πρόκληση, η ζώνη νέκρωσης αυξάνεται σε μέγεθος και τελικά ολόκληρος ο πνευμονικός πνεύμονας νεκρώνεται, διαδικασία η οποία συνεχίζεται με ακρορριζική κατεύθυνση⁹⁸. Εν συνεχεία, τα μικρόβια, τα προϊόντα τους ή και άλλοι ερεθιστικοί παράγοντες από το νεκρωμένο πνευμονικό ιστό διασπείρονται στους περιπνευμονικούς ιστούς και προκαλούν τη φλεγμονή τους⁹⁹. Μεταξύ των μικροβιακών κλασμάτων, οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) των Gram-αρνητικών μικροβίων διαδραματίζουν ρόλο-κλειδί στη φλεγμονή του πνεύμονα¹⁰⁰ και τη μετέπειτα περιπνευμονική φλεγμονή¹⁰¹. Οι LPS προάγουν την περιπνευμονική οστική απορρόφηση¹⁰² και η συγκέντρωσή τους εντός των ριζικών

σωλήνων σχετίζεται με την παρουσία περιακρορριζικών αλλοιώσεων.¹⁰³ Η φλεγμονώδης αυτή διήθηση και η συνακόλουθη οστική απορρόφηση συχνά εμφανίζονται στους περιακρορριζικούς ιστούς πριν τη νέκρωση του πολφού στο σύνολο του.^{96,104}

Πρώτοι οι Kakehashi και συν, το 1965¹⁰⁵, τεκμηρίωσαν ότι η παρουσία του μικροβιακού παράγοντα είναι απαραίτητη για την εκδήλωση της πολφικής φλεγμονής. Οι ερευνητές προκάλεσαν αποκάλυψη του πολφού σε φυσιολογικά και γνωτοβιοτικά (germ-free) ποντίκια και τον άφησαν εκτεθειμένο στο στοματικό περιβάλλον. Στην ομάδα των φυσιολογικών πειραματοζώων (με τη φυσιολογικά στοματική μικροβιακή χλωρίδα), ο αποκαλυμμένος πολφός εμφάνισε εστίες νέκρωσης έπειτα από 8 ημέρες και ολική νέκρωση σε 14 ημέρες, ενώ το ακτινογράφημα αποκάλυψε περιακρορριζική βλάβη σε σύντομο χρονικό διάστημα. Αντίθετα, στην ομάδα των germ-free πειραματοζώων δεν καταγράφηκαν τέτοιου είδους αντιδράσεις και μάλιστα παρατηρήθηκε σχηματισμός γέφυρας ενασβεστωμένου ιστού μετά από 32 ημέρες. Αντίστοιχα πειράματα με επίκεντρο τους περιακρορριζικούς ιστούς τεκμηρίωσαν και πάλι τον κυρίαρχο ρόλο του μικροβιακού παράγοντα στην εμφάνιση της περιακρορριζικής φλεγμονής. Ο Sundqvist¹⁰⁶ ύστερα από μικροβιολογικές μελέτες σε τραυματισμένα ανθρώπινα δόντια με ακέραια μύλη, απέδειξε ότι απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνισή της περιακρορριζικής φλεγμονής ήταν ο αποικισμός του νεκρωθέντος πολφού από μικρόβια. Λίγο αργότερα (1981) οι Moller και συν¹⁰⁷ επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα, τονίζοντας ότι ο άσηπτος νεκρός πολφός δεν είναι σε θέση να προκαλέσει περιακρορριζική φλεγμονή. Οι ερευνητές έμφραξαν μολυσμένους και στείρους ριζικούς σωλήνες σε πιθήκους. Μετά από 6-7 μήνες εξέτασαν τα δόντια, κλινικά ακτινογραφικά και ιστολογικά και παρατήρησαν ύπαρξη περιακρορριζικής φλεγμονής μόνο στην ομάδα με τους μολυσμένους πολφούς.

Η λοίμωξη ενδοδοντικής αιτιολογίας διακρίνεται σε ενδορριζική και εξωρριζική. Οι ενδορριζικές λοιμώξεις είναι πολυμικροβιακές αποτελούμενες από έναν συνδυασμό Gram-θετικών, Gram-αρνητικών, δυνητικά αναερόβιων και υποχρεωτικά αναερόβιων μικροβίων.⁹⁹ Στην πρωτοπαθή περιακρορριζική φλεγμονή ο αριθμός των μικροβίων ανά ριζικό σωλήνα κυμαίνεται μεταξύ 10^3 – 10^8 ¹⁰⁸ με επικράτηση των Gram-αρνητικών υποχρεωτικά αναερόβιων μικροβίων. Ο αριθμός των διαφορετικών ειδών είναι σχετικά μικρός, με μέσο όρο από 7-12 στη χρόνια περιακρορριζική φλεγμονή και 12-18 στην οξεία.¹⁰⁹ Στην εμμένουσα, μετά την ενδοδοντική θεραπεία περιακρορριζική φλεγμονή η σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας διαφοροποιείται. Τα δυνητικά αναερόβια είδη είναι πιο ανθεκτικά σε σχέση με τα αναερόβια μικρόβια, ενώ τα Gram-θετικά μικρόβια

επιβιώνουν ευκολότερα σε σχέση με τα Gram-αρνητικά.¹⁰⁹ Επίσης ο διαθέσιμος χώρος για τα μικρόβια είναι περιορισμένος και ο αριθμός των μικροβίων που ανιχνεύονται κυμαίνεται από 10^3 – 10^7 ¹¹⁰.

Η εξωρριζική λοίμωξη χαρακτηρίζεται από επέκταση των μικροβίων της ενδορριζικής λοίμωξης στους περιακρορριζικούς ιστούς. Το περιακρορριζικό απόστημα αποτελεί την πιο συνηθισμένη μορφή εξωρριζικής λοίμωξης. Στην περίπτωση του περιακρορριζικού αποστήματος ο νεκρωτικός ιστός γύρω από το ακρορρίζιο βρίθεται μικροβίων¹¹¹. Η μικροβιακή χλωρίδα γύρω από το περιακρορριζικό απόστημα είναι πολυμικροβιακή και περιλαμβάνει τουλάχιστον 5 μικροβιακά είδη. Κυριαρχούν τα Gram-αρνητικά, τα αναερόβια ραβδία και οι πεπτοστρεπτόκοκκοι ενώ παρατηρούνται χρωμογόνα μικροβιακά στελέχη (τύπου black-pigmented). Το περιακρορριζικό απόστημα είναι δυνατό να εξελιχθεί σε κυτταρίτιδα. Η κυτταρίτιδα αποτελεί οξεία διάχυτη, επεκτατική, οίδηματώδη και πυώδη φλεγμονή του συνδετικού ιστού, που μπορεί να εμπλέκει τους εν τω βάθει υποδόριους ιστούς, ακόμη και τους μύες. Η επέκταση της λοίμωξης εξαρτάται από την ανατομία της περιοχής. Η ανατομική σχέση του ακρορριζίου του υπεύθυνου δοντιού με τους μύς του προσώπου είναι εξαιρετικής σημασίας για τον προσδιορισμό της κατεύθυνσης προς την οποία θα επεκταθεί η λοίμωξη. Οι μύες-κλειδιά που επηρεάζουν τον τρόπο επέκτασης της λοίμωξης είναι ο ανεκλήρας της γωνίας του στόματος (περιοχή κυνόδοντα), ο βυκανητής (παρειική περιοχή), ο μασητήρας, ο πτερυγοειδής και ο κροταφίτης μύς (μασητήριοι μύες), καθώς επίσης και ο γενειακός μύς (υπογενείδια περιοχή). Μια οδοντογενής λοίμωξη μπορεί επίσης να επεκταθεί στο πλάγιο φαρυγγικό και το οπισθοφαρυγγικό διάστημα ή ακόμα και στο μεσοθωράκιο.⁹³

Τα μικρόβια στην λοίμωξη ενδοδοντικής αιτιολογίας μπορεί να βρίσκονται σε πλαγκτονική μορφή ή να οργανώνονται σε βιοϋμένια. Ως βιοϋμένιο ορίζεται ένα μονοκυτταρικό ή πολυκυτταρικό στρώμα μικροβίων, ενσωματωμένο σε μία εξοκυστάρια μήτρα. Το βιοϋμένιο μπορεί να προσφύεται στο τοίχωμα των ριζικών σωλήνων (κύριων, δευτερευόντων και παράπλευρων), να βρίσκεται στο εσωτερικό των οδοντινοσωληναρίων ή να προσκολλάται στην εξωτερική επιφάνεια της ρίζας σε σπάνιες περιπτώσεις¹¹². Σε έρευνα τους, οι Ricucci και συνεργάτες εντόπισαν βιοϋμένια στην πλειοψηφία των δοντιών με πρωτοπαθή (80%) και εμμένουσα (74%) περιακρορριζική φλεγμονή, ενώ η παρουσία τους σχετίστηκε με αυξημένο μέγεθος περιακρορριζικών βλαβών¹¹². Τα τελευταία χρόνια μελέτες έχουν καταδείξει τον

πρωταγωνιστικό ρόλο των βιοϋμενίων στην αιτιοπαθογένεια της περιακρορριζικής φλεγμονής σε βαθμό που έχει χαρακτηριστεί ως νόσος οφειλόμενη στα βιοϋμενία.¹¹³

Τα μικρόβια εντός του βιοϋμενίου παρουσιάζουν μεγαλύτερη ανθεκτικότητα έναντι των αντιβιοτικών, τόσο λόγω μικρότερης διάχυσης των αντιμικροβιακών όσο και λόγω μικρότερης δραστηριότητάς τους, η οποία οφείλεται στο χαμηλότερο ρυθμό ανάπτυξης των μικροβίων ή σε άλλες μεταβολές στη φυσιολογία των μικροβιακών κυττάρων. Η συγκέντρωση που απαιτείται για το θάνατο των βακτηρίων στα βιοϋμενία υπολογίζεται ότι είναι από 100 έως 1000 φορές μεγαλύτερη αυτή που απαιτείται για το θάνατο των ίδιων ειδών σε πλαγκτονική μορφή.¹¹⁴ Είναι ευρέως γνωστό ότι η ενδορριζική λοίμωξη δεν θεραπεύεται με τη συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών, παρόλο που τα περισσότερα μικρόβια που απομονώνονται από μολυσμένους ριζικούς σωλήνες είναι ευαίσθητα στα αντιβιοτικά⁸. Η εξήγηση αυτού του φαινομένου έγκειται στο ότι η ενδορριζική λοίμωξη λαμβάνει χώρα σε έναν χώρο χωρίς αγγεία, όπου τα αντιβιοτικά έχουν πολύ περιορισμένη πρόσβαση. Επιπρόσθετα όμως, η ανάδειξη του πρωταρχικού ρόλου των βιοϋμενίων στην ενδοδοντική λοίμωξη, δύναται να εξηγήσει ακόμα καλύτερα την αναποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών.^{12,112}

2. ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΠΟΛΦΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

Η φλεγμονή του πολφού και των περιακρορριζικών ιστών μπορεί να ταξινομηθεί με βάση διαφορετικές παραμέτρους, όπως η αιτιολογία, η κλινική εικόνα και η ιστοπαθολογική εικόνα.

Στην παρούσα εργασία κρίθηκε σκόπιμη η ταξινόμηση των νόσων του πολφού και των περιακρορριζικών ιστών με βάση την κλινική εικόνα.¹¹⁵⁻¹¹⁷

ΠΟΛΦΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Φυσιολογικός πολφός

Φυσιολογικός ονομάζεται ο πολφός όταν είναι ασυμπτωματικός και παράλληλα αντιδρά φυσιολογικά στις δοκιμασίες αισθητικότητας. Παρόλο που ιστολογικά ο πολφικός ιστός μπορεί να μην είναι φυσιολογικός, η αντίδραση που εκλύεται στις θερμικές δοκιμασίες είναι ήπια και παροδική (διαρκεί το πολύ 2 δευτερόλεπτα μετά την άρση του ερεθίσματος). Συστήνεται η σύγκριση της αντίδρασης του υπό εξέταση δοντιού με δόντια μάρτυρες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Αντιστρεπτή πολφίτιδα

Όπως δηλώνει και ο ορισμός, ο πολφός που πάσχει από αντιστρεπτή πολφίτιδα μπορεί να επανέλθει στη φυσιολογική κατάσταση μετά την άρση του αιτίου.

Ένα δόντι με αντιστρεπτή πολφίτιδα μπορεί να εκδηλώνει οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας κατά τη θερμική δοκιμασία ή την ηλεκτρική διέγερση του πολφού, η οποία όμως υποχωρεί αμέσως με την απομάκρυνση του ερεθίσματος. Πέρα από αυτό το δόντι είναι ασυμπτωματικό.

Το γεγονός ότι η απόκριση του πολφού στο ψυχρό ερέθισμα είναι ήπια και μικρής διάρκειας, ενώ παράλληλα η επίκρουση είναι αρνητική, υποδηλώνει ότι η φλεγμονή θα αποκατασταθεί αφ' εαυτής και ο πολφός θα επανέλθει σύντομα στη φυσιολογική κατάσταση του. Εν τούτοις, ο οδοντίατρος οφείλει να είναι προσεκτικός και να ανιχνεύσει και μη εμφανή σημεία ενδεικτικά προβλημάτων, όπως τερηδονικές βλάβες κάτω από προβληματική ή σπασμένη αποκατάσταση με σημεία μικροδιείσδυσης, ή την ύπαρξη επιμήκους ατελούς κατάγματος που φτάνει σε κάποιο πολφικό κέρασ. Αν αυτές οι καταστάσεις αφεθούν ως έχουν, με την πάροδο του χρόνου θα επιτρέψουν τη μικροβιακή διείσδυση στον πολφό, οπότε η αντιστρεπτή πολφίτιδα μπορεί είτε να μεταπέσει σε μη αντιστρεπτή ή να οδηγήσει σε νέκρωση του πολφού

Ιδιαίτερη περίπτωση οδοντόπνου με χαρακτηριστικά αντιστρεπτής πολφίτιδας είναι η υπερευαισθησία οδοντίνης. Στην υπερευαισθησία οδοντίνης παρατηρείται αυξημένη διεγερσιμότητα των νευρικών ινών της προοδοντίνης και του πολφού λόγω είτε αυξημένης διαπερατότητας των οδοντινοσωληναρίων, είτε μείωσης του ουδού διέγερσής τους. Η **αιτιολογία** της αντιστρεπτής πολφίτιδας μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις βασικές κατηγορίες

1) Άμεση έκθεση οδοντίνης-οστεΐνης στο στοματικό περιβάλλον: λόγω υφίξης των ούλων, ριζικής απόξεσης, οδοντικών αποκαταστάσεων, διάβρωσης απόσπασης ή κατάγματος αδαμαντίνης- οδοντίνης

2) Έμμεση έκθεση οδοντίνης-οστεΐνης στο στοματικό περιβάλλον λόγω ατελούς κατάγματος φύματος ή ατελούς κατάγματος μύλης

3) Τερηδόνα (μικροβιακά αίτια)

Κλινική εικόνα: Πόνος προκλητός, οξύς, διαξιφιστικός, ο οποίος αρχίζει αμέσως μετά την επίδραση του ερεθίσματος (θερμικού, χημικού, φυσικού) και αποδράμει αμέσως ή σταδιακά, λίγα δευτερόλεπτα μετά την άρση του.

Αντιμετώπιση : Η θεραπευτική αντιμετώπιση της αντιστρεπτής πολφίτιδας, με βάση την αιτιολογία της κάθε φορά, συνίσταται στα ακόλουθα:

- 1) Εφαρμογή απευαισθητοποιητικών παραγόντων (SrCl₂, NaF, KNO₃, SnF, νοβαμίνη)
- 2) Κάλυψη της εκτεθειμένης οδοντίνης
- 3) Αφαίρεση τερηδονισμένων οδοντικών ουσιών και ακολούθως έμφραξη

Μη αντιστρεπτή πολφίτιδα

Τα διαγνωστικά σημεία και τα συμπτώματα της μη αντιστρεπτής πολφίτιδας περιλαμβάνουν ένα ευρύτατο πεδίο καταστάσεων, το σύνολο των οποίων υποδηλώνει ότι ο πολφός βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο φλεγμονής που δεν είναι δυνατό να αντιστραφεί, με τελικό αποτέλεσμα τη νέκρωση και την επακόλουθη μόλυνση. Η μη αντιστρεπτή πολφίτιδα μπορεί να χαρακτηρίζεται από παρουσία ή απουσία συμπτωμάτων.

Η **συμπτωματική μη αντιστρεπτή πολφίτιδα** χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη αυτόματου, οξέος πόνου που αντανακλά σε άλλες περιοχές. Οι ασθενείς μπορεί να βιώνουν συνεχή, μεγάλης χρονικής διάρκειας προκλητά επώδυνα επεισόδια οξύτατου πόνου (συχνά διάρκειας 30 δευτερολέπτων ή και περισσότερο μετά την άρση του ερεθίσματος), ο οποίος μπορεί να είναι εντοπισμένος ή διάχυτος, επιτεινόμενος με την κατάκλιση. Σε μεταγενέστερα στάδια, συνυπάρχουν και επικρουστικά φαινόμενα και πόνος στη μάσηση λόγω επέκτασης της φλεγμονής στο περιρρίζιο, ενώ ο πόνος συνήθως εξελίσσεται σε αόρητο, παλμικό, συνεχή, κατά κανόνα εντοπισμένο, ο οποίος υποχωρεί με την εφαρμογή ψυχρού ερεθίσματος. Υπάρχει ενδεχόμενο ο πολφός να φλεγμαίνει ολόκληρος, ή σε μεγάλο τμήμα του, ή ακόμη και να είναι υπερπλαστικός (μέσω αποκάλυψης του από εκτεταμένη τερηδονική βλάβη, τραύμα ή απορρόφηση).

Η **ασυμπτωματική μη αντιστρεπτή πολφίτιδα** χαρακτηρίζεται από πολφό με χρόνια φλεγμονή που προκαλεί μόνο σποραδικά συμπτώματα. Η σημειολογία αυτής της παθολογικής κατάστασης είναι άτυπη και, παρότι υπάρχουν περιοδικές ενοχλήσεις, αυτές μπορεί κάλλιστα να απουσιάζουν κατά την επίσκεψη του ασθενούς στον οδοντίατρο. Έτσι, το να διαπιστωθεί ποιο ακριβώς δόντι ευθύνεται για τα συμπτώματα μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολο. Εφόσον είναι κοινά αποδεκτό ότι δεν επιτρέπεται η έναρξη θεραπείας χωρίς να έχει τεθεί διάγνωση, είναι απαραίτητο ο οδοντίατρος να ενημερώσει τον ασθενή για τις δυσκολίες που υπάρχουν. Ο ασθενής πρέπει να επανέλθει σε 30-60 ημέρες για επανάληψη της εξέτασης και των δοκιμασιών και για

σύγκριση των αποτελεσμάτων. Λογικά, τα σημεία και τα συμπτώματα θα έχουν ενταθεί αρκετά, ώστε να αποκαλυφθεί η πραγματική αιτία του προβλήματος.

Ακτινογραφική εικόνα: Ενδέχεται να μην υπάρχουν ακόμα ακτινογραφικά σημεία ή να υπάρχει ακρορριζική διεύρυνση του περιρριζικού χώρου.

Αιτιολογία: Το κυριότερο αίτιο των μη αντιστρεπτών πολφίτιδων αποτελεί η μικροβιακή εισβολή είτε λόγω τερηδόνας, είτε λόγω οποιασδήποτε άλλης κατάστασης επιτρέπει την είσοδο μικροβίων στον πολφό. Τα φυσικά, χημικά και μηχανικά ερεθίσματα μπορούν να συμμετέχουν στον παθογενετικό μηχανισμό.

Θεραπεία: Η επείγουσα θεραπεία της μη αντιστρεπτής πολφίτιδας είναι η πολφεκτομή ή η πολφοτομή στα πολύριζα δόντια, ενώ οριστική θεραπεία αποτελεί ή ενδοδοντική θεραπεία.

Νέκρωση του πολφού

Ο πολφός δεν αντιδρά στις δοκιμασίες αισθητικότητας, μπορεί δε να έχει νεκρωθεί πλήρως ή εν μέρει. Τα δόντια με νεκρό πολφό συχνά είναι ασυμπτωματικά και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν αντιδρούν παρά μόνο στην την επίκρουση. Ανάλογα με την έκταση και την εντόπιση της νέκρωσης του πολφού μπορεί να προκληθεί μεταβολή του χρώματος της μύλης, λόγω αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης.

Η περιακρορριζική περιοχή μπορεί να εμφανίζει φυσιολογική ακτινογραφική εικόνα ή κάποια περιακρορριζική παθολογία (πχ διεύρυνση του περιρριζικού χώρου ή εκτεταμένη περιακρορριζική αλλοίωση). Πολλά εξαρτώνται από το αν έχει νεκρωθεί το σύνολο του ριζικού πολφού, καθώς και από το χρονικό διάστημα που έχει παρέλθει από τη στιγμή που τα μικρόβια προωθήθηκαν στην περιακρορριζική περιοχή μέσω του ακρορριζικού τρήματος.

Αποτυχία ενδοδοντικής θεραπείας και επανάληψή της

Σε αυτή την περίπτωση, στην πολφική κοιλότητα έχει γίνει κάποια ενδοδοντική παρέμβαση, όπως πχ άμεση κάλυψη του πολφού ή πολφοτομή χωρίς οριστική θεραπεία ή πολφεκτομή ή έχει γίνει μερική διεύρυνση του ριζικού σωλήνα και ατελής έμφραξή του.

ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Φυσιολογικοί περιακρορριζικοί ιστοί

Σε αυτή την περίπτωση, οι περιακρορριζικοί ιστοί απεικονίζονται φυσιολογικοί ενώ τα δόντια δεν εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στην ψηλάφηση ή στην επίκρουση. Η lamina dura είναι ανέπαφη και ο περιρριζικός χώρος εμφανίζει φυσιολογικό εύρος.

Συμπτωματική περιακρορριζική φλεγμονή

Συμπτωματική ακρορριζική περιρριζίτιδα

Πρόκειται για φλεγμονή της ακρορριζικής περιοχής του περιρριζίου, το οποίο αντιδρά επώδυνα στη μάσηση, στην πίεση και την επίκρουση. Κατά κανόνα, δεν διακρίνεται περιακρορριζική διαύγαση. Αυτό το στάδιο εγκαθίσταται τόσο σύντομα ώστε δεν υπάρχουν ακτινογραφικά ευρήματα την ημέρα που ο ασθενής έρχεται στο ιατρείο.

Οξεία ακρορριζική περιρριζίτιδα

Πρόκειται για μικρής χρονικής διάρκειας οξεία φλεγμονή της ακρορριζικής περιοχής του περιρριζίου, ενώ οι περιακρορριζικοί ιστοί είναι φυσιολογικοί. Αυτή η αντίδραση προκαλείται συνήθως από πρόσφατη έμφραξη που παρεμβάλλεται στη σύγκλειση. Τα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν ιδιαίτερη ευαισθησία στην ψηλάφηση και στην πίεση κατά τη σύγκλειση. Επίσης, μπορεί να συνυπάρχουν μόλις υποσημεινόμενη έως εμφανής φλεγμονώδης διόγκωση, ήπιος έως ισχυρός πόνος και άλλοτε άλλου βαθμού κινητικότητα. Αν υπάρξει αιφνίδια μετάπτωση από ήπια σε έντονη συμπτωματολογία από τους περιακρορριζικούς ιστούς, αυτό είναι πιθανό να οφείλεται σε εμπλοκή του πολφού.

Αναζωπύρωση χρόνιας περιακρορριζικής φλεγμονής

Οι παθήσεις των περιακρορριζικών ιστών μπορούν να διακριθούν με κλινικά κριτήρια σε οξείες και χρόνιες. Η μία κατάσταση όμως είναι δυνατό να μεταπέσει στην άλλη, εφόσον διαταραχθεί η δυναμική ισορροπία μεταξύ μικροβίων και ξενιστή. Αυτή η μακράς διαδρομής παθολογική κατάσταση μπορεί να χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη με αυτόματο πόνο, ευαισθησία στην πίεση, σχηματισμό πύου και πιθανόν εκτεταμένη φλεγμονώδη διόγκωση των περιβαλλόντων μαλακών ιστών λόγω αποστηματοποίησης. Το οπισθοφατνιακό ακτινογράφημα αποκαλύπτει περιακρορριζική διαύγαση με σαφή ή ασαφή όρια. Η προτεινόμενη αντιμετώπιση

περιλαμβάνει πλήρη χημικομηχανική επεξεργασία των ριζικών σωλήνων, τοποθέτηση φυράματος Ca(OH)_2 , ενώ ίσως απαιτηθεί σχάση προς παροχέτευση του αποστήματος εάν υπάρχει κλυδασμός

Ασυμπτωματική περιακρορριζική φλεγμονή

Η χρόνια περιακρορριζική φλεγμονή αποτελεί ασυμπτωματική φλεγμονή των περιακρορριζικών ιστών, η οποία οφείλεται σε μικρόβια τα οποία αποικίζουν το νεκρωτικό πολφό του ριζικού σωλήνα. Το οπισθοφατνιακό ακτινογράφημα αποκαλύπτει περιακρορριζική διαύγαση με σαφή ή ασαφή όρια.

Ιδιαίτερη περίπτωση ασυμπτωματικής περιακρορριζικής φλεγμονής αποτελεί η περιακρορριζική κύστη (όρος ιστολογικός και όχι κλινικός). Η περιακρορριζική κύστη αποτελεί φυσική συνέχεια της χρόνιας περιακρορριζικής φλεγμονής. Παρά ταύτα, κάθε χρόνια φλεγμονή δεν οδηγεί σε κυστική εξέλιξη της βλάβης. Η περιακρορριζική κύστη, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αντιπροσωπεύει μία ψυχρή ανώδυνη διόγκωση. Κατά την ψηλάφηση παρατηρείται κλυδασμός και χαρακτηριστική αίσθηση παπυρώδους οστού. Ακτινογραφικά διαπιστώνεται εκτεταμένη διαυγαστική βλάβη, με σαφή και μερικές φορές ακτινοσκιερά όρια, ενώ συχνά παρατηρείται διάσταση των ριζών των εμπλεκόμενων δοντιών.

Οξύ περιακρορριζικό απόστημα

Αυτή η νοσολογική οντότητα εμφανίζει ταχεία εξέλιξη, αυτόματο πόνο, ευαισθησία του δοντιού στην πίεση, παραγωγή πύου και φλεγμονώδη διόγκωση των γύρω ιστών. Ο ασθενής συχνά μπορεί να αναφέρει γενικευμένη αδιαθεσία, πυρετό και λεμφαδενίτιδα. Αν και κλινικά εκδηλώνεται με πόνο και φλεγμονώδη διόγκωση, η ακτινογραφική εικόνα μπορεί να είναι φυσιολογική ή να παρατηρείται ελαφρά διεύρυνση του περιρριζικού χώρου. Η κατάσταση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα προχωρημένου σταδίου οξείας ακρορριζικής περιρριζίτιδας ή ενδοδοντικών χειρισμών που έχουν οδηγήσει σε αναζωπύρωση χρόνιας περιακρορριζικής φλεγμονής.

Χρόνιο περιακρορριζικό απόστημα

Το χρόνια περιακρορριζικό απόστημα προκαλείται από νέκρωση και μόλυνση του πολφικού ιστού. Χαρακτηρίζεται από βαθμιαία εγκατάσταση και απουσία συμπτωμάτων, αν και μπορεί να υπάρχουν ελαφρά ευαισθησία στην ψηλάφηση και την

επίκρουση. Εξαιτίας της χρονιότητας της βλάβης υπάρχει συχνά ενδοστοματικό συρίγγιο, από το οποίο περιοδικά παροχετεύεται πύον.

Κατά κανόνα, αυτού του είδους η περιακρορριζική φλεγμονή υφίσταται για μεγάλο χρονικό διάστημα και συχνά η διάγνωση της είναι τυχαία, με την αποκάλυψη περιακρορριζικής αλλοίωσης κατά τον ακτινογραφικό έλεγχο της περιοχής για άλλους λόγους.

Περιακρορριζική οστεοπόκνωση

Πρόκειται για χρόνια φλεγμονή του πολφού, σε συνδυασμό με αντιδραστική παραγωγή και εναπόθεση οστίτη ιστού. Αν δεν αντιμετωπιστεί, συνήθως μεταπίπτει σε χρόνια περιακρορριζική φλεγμονή. Χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι η περιακρορριζική ακτινοσκίαση σε σχέση με κάποιο δόντι του οποίου οι αντιδράσεις στις δοκιμασίες αισθητικότητας βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων.

3. ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ - ΣΤΟΧΟΥΣ

Η αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών σχετίζεται τόσο με το είδος όσο και με τη συγκέντρωσή τους. Η θεραπευτική δράση των αντιβιοτικών έγκειται στην ικανότητα τους να βρίσκονται στους ιστούς-στόχους σε συγκεντρώσεις τουλάχιστον ίσες με την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (ΕΑΠ) για τους παθογόνα μικρόβια¹¹⁸. Αυτό ως γνωστόν δυσχεραίνεται σε παθολογικές καταστάσεις στις οποίες οι ιστοί εμφανίζουν από μειωμένη αιματική ροή, μέχρι και νέκρωση.¹¹⁹

Όταν μελετήθηκαν πολφοί από έγκλειστους κάτω τρίτους γομφίους, φάνηκε ότι τα επίπεδα ενός αναλόγου της αμπικιλίνης (bacampicillin 250mg oral) κορυφώθηκαν στον πολφό μετά από περίπου 90 λεπτά και έφτασαν σε συγκέντρωση 16,7mg/g. Η μέση αναλογία της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού στον πολφό σε σχέση με τον ορό στις κορυφαίες τιμές και για τα δύο, ήταν 0,61 με εύρος 0,01-0,99.¹²⁰

Σε μία μελέτη σε σκύλους¹²¹ μετρήθηκε η βιοδιαθεσιμότητα της αμπικιλίνης στην πολφική κοιλότητα δοντιών στα οποία είχε αφαιρεθεί προηγουμένως ο πολφός. Στα ζώα χορηγούνταν 500mg αμπικιλίνης ενδομυϊκά κάθε 12 ώρες. Οι ζώνες αναστολής ενός μικροβίου ευαίσθητου στην αμπικιλίνη μετρήθηκαν με ειδικές βιοχημικές μεθόδους. Το αντιβιοτικό εντοπίστηκε στα μισά δείγματα μόλις 3 ώρες μετά την πρώτη χορήγηση. Σχεδόν στο 80% των δοντιών εντοπιζόταν το αντιβιοτικό σε ανασταλτικές

συγκεντρώσεις στο εσωτερικό των δοντιών την πρώτη κιόλας μέρα, ενώ σε όλα τα δόντια μέχρι το τέλος της τρίτης μέρας.

Η μέση τιμή της συγκέντρωσης των αντιβιοτικών βακαμπικιλίνη, κλινδαμυκίνη και δοξυκυκλίνη στο οστό, μετρήθηκε σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξαγωγές τρίτων γομφίων, και βρέθηκε μικρότερη συγκριτικά με άλλους ιστούς της στοματικής κοιλότητας.^{120,122} Για παράδειγμα τα επίπεδα της βακαμπικιλίνης στο οστό κορυφώθηκαν στα 6,33mg/g με μέση αναλογία συγκέντρωσης στο οστό σε σχέση με τον ορό 0,2.¹²⁰ Με την ίδια μεθοδολογία οι ερευνητές μέτρησαν τα επίπεδα της βακαμπικιλίνης σε περιακρορριζικά κοκκιώματα, τοιχώματα περιακρορριζικών κύστεων και κυστικά υγρά.^{123,124} Η μέση αναλογία της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού στο περιακρορριζικό κοκκίωμα σε σχέση με τον ορό ήταν 0.42, στο κυστικό τοίχωμα 0.23 και στα κυστικά υγρά 0.77. Έδειξαν επίσης ότι ενώ οι συγκεντρώσεις στα περιακρορριζικά κοκκιώματα μπορεί να διέφεραν μεταξύ της αμπικιλίνης και μιας μακρολίδης (josamycin), τα επίπεδά τους υπερέβαιναν την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (ΕΑΠ) κάποιων ενδοδοντικών βακτηρίων όσον αφορά στην αμπικιλίνη και την ΕΑΠ80 όσον αφορά στην μακρολίδη^{125,126}.

Σε άλλη έρευνα σε σκύλους συγκρίθηκαν τέσσερα ευρέως συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά, αναφορικά με τα επίπεδά τους στον ορό και στο εξίδρωμα από τους περιακρορριζικούς ιστούς, στους οποίους είχε προκληθεί πειραματικά φλεγμονή.¹²⁷ Η μέση αναλογία της μέγιστης συγκέντρωσης του αντιβιοτικού ήταν η χαμηλότερη για την βενζυλοπενικιλίνη (0,75 στη 1 ώρα), ακολουθούμενη από την ερυθρομυκίνη (0,75 στη 1 ώρα), την κλινδαμυκίνη (0,96 στις 4 ώρες), και τη λινκομυκίνη (1,07 στις 4 ώρες). Τα τελευταία δύο αντιβιοτικά εμφάνιζαν μεν καλύτερη διαπερατότητα στις περιακρορριζικές βλάβες, είχαν όμως και πιο καθυστερημένη κορύφωση της συγκέντρωσής τους.

Σε έρευνα των Konig και συνεργατών¹²⁸, βρέθηκε ότι στις περιπτώσεις οξέος φατνιακού αποστήματος τα αντιβιοτικά είχαν πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Το πύο περιορίζει την αιματική ροή και περιέχει κυτταρικά υπολείμματα και πρωτεΐνες ικανά να προσδένονται στα αντιβιοτικά και να μειώνουν την αποτελεσματικότητά τους όταν δεν έχει προηγηθεί παροχέτευση.

Συμπερασματικά, τα αντιβιοτικά είναι ικανά να φτάνουν στους ζωντανούς πολφικούς και περιακρορριζικούς ιστούς σε διάστημα ωρών και σε επίπεδα που υπερβαίνουν την ΕΑΠ για κάποια μικρόβια, όμως η παρουσία τους στην πολφική κοιλότητα σε ικανές συγκεντρώσεις, επί απουσίας ζωντανού πολφού, μπορεί να

καθυστερήσει για μέρες, είναι περιορισμένη και πιθανότατα πραγματοποιείται μέσω διάχυσης. Ως εκ τούτου η βιοδιαθεσιμότητα των συστηματικά χορηγούμενων αντιβιοτικών δεν είναι επαρκής ώστε να ασκούν θεραπευτική δράση στη μολυσμένη πολφική κοιλότητα, ενώ είναι πολύ περιορισμένη στην περίπτωση του οξέος φαρυγγικού αποστήματος και της κυτταρίτιδας .¹²⁹

4. ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΠΟΛΦΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις στο χώρο της έρευνας επιτάσσουν την άσκηση της οδοντιατρικής βασισμένης στην επιστημονική τεκμηρίωση (evidence-based principles in clinical practice).¹³⁰ Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) διαθέτουν την μεγαλύτερη αποδεικτική ισχύ και βρίσκονται στην κορυφή της ιεραρχίας όσον αφορά την ποιότητα των ερευνών ¹³⁰ . Ως εκ τούτου ιδανικά με τέτοιου είδους μελέτες θα πρέπει να καθορίζονται και οι ενδείξεις συνταγογράφησης των αντιβιοτικών για τη θεραπεία των ενδοδοντικών λοιμώξεων και τον έλεγχο του πόνου. Ακολουθεί παράθεση μελετών στις οποίες συγκρίθηκε η μεταβολή του πόνου και των συμπτωμάτων της φλεγμονής του πολφού και των περιακρορριζικών ιστών σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοδοντική θεραπεία, με ή χωρίς παράλληλη χορήγηση αντιβιοτικών.

Προεπεμβατική χορήγηση αντιβιοτικών

Αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της μη αντιστρεπτής πολφίτιδας

- Το 2000 οι Nagle και οι συνεργάτες ¹³¹ μελέτησαν την επίδραση της συστηματικής χορήγησης πενικιλίνης στην ένταση του πόνου της μη αντιστρεπτής πολφίτιδας. Στην έρευνα συμμετείχαν 40 ασθενείς με μέτριο έως έντονο, αυτόματο πόνο. Στα υπεύθυνα δόντια δεν πραγματοποιήθηκε ενδοδοντική θεραπεία στο διάστημα της έρευνας. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία (διπλή-τυφλή μελέτη) σε δύο ομάδες, οι οποίες λάμβαναν για 7 ημέρες, ανά 6 ώρες, είτε πενικιλίνη 500mg, είτε εικονικό φάρμακο (placebo). Στους ασθενείς δόθηκαν οδηγίες να λάβουν δισκία ιβουπροφαίνης 600mg κάθε 4-6 ώρες ανάλογα με την ένταση του πόνου και επίσης 30mg παρακεταμόλης και κωδεΐνης (δύο δισκία κάθε 4-6 ώρες) μόνο στην περίπτωση

που ο πόνος παρέμενε παρά τη χρήση της ιβουπροφαίνης . Κάθε ασθενής λάμβανε 7ήμερο ημερολόγιο, στο οποίο κατέγραφε την ένταση των συμπτωμάτων του σε βαθμονομημένη κλίμακα, καθώς και τον αριθμό και το είδος των αναλγητικών που κατανάλωσε. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση πενικιλίνης δε συνέβαλε στη μείωση του αυτόματου πόνου, του πόνου στην επίκρουση, και του αριθμού των αναλγητικών που καταναλώθηκαν ($P > .05$). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν πως η χορήγηση αντιβιοτικού σε ασθενείς με μη αντιστρεπτή πολφίτιδα αντενδείκνυται.

Αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών στην πρόληψη των αναζωπυρώσεων (flare up).

Ο όρος flare up αναφέρεται στην αναζωπύρωση της χρόνιας περιακρορριζικής φλεγμονής μετά την έναρξη της ενδοδοντικής θεραπείας.

- Οι Pickenprauth και συνεργάτες ¹³² μελέτησαν την επίδραση της προληπτικής χορήγησης αμοξυκιλλίνης στην εμφάνιση flare-ups σε ασθενείς με νεκρό πολφό και χρόνια περιακρορριζική φλεγμονή. Συμμετείχαν 70 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν από το στόμα μία ώρα πριν την έναρξη της συνεδρίας τυχαία (διπλή-τυφλή έρευνα) είτε 3g αμοξυκιλλίνης είτε 3g εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν ιβουπροφαίνη 200mg και ακεταμινοφαίνη με κωδεΐνη 30mg. Οι ασθενείς κατέγραφαν σε ημερολόγιο για 5 ½ ημέρες τη συμπτωματολογία τους καθώς και τον αριθμό και το είδος των αναλγητικών που κατανάλωσαν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η προληπτική χορήγηση αμοξυκιλλίνης δεν επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης των flare ups.

Συμπερασματικά, οι συγγραφείς των παραπάνω μελετών, οι οποίες είχαν χαμηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος (low risk of bias), κατέληξαν ότι η προεπεμβατική χορήγηση αντιβιοτικών είναι αναποτελεσματική στη μείωση του πόνου που προέρχεται είτε από τον πολφό είτε από τους περιακρορριζικούς ιστούς

Μετεπεμβατική χορήγηση αντιβιοτικών

Αποτελεσματικότητα της χορήγησης αντιβιοτικών, σε συνδυασμό με ΧΜΕ, στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της οξείας περιακρορριζικής φλεγμονής.

- Το 1996 οι Fouad και συνεργάτες ¹³³ μελέτησαν την επίδραση της πενικιλίνης σε συνδυασμό με χημικομηχανικά επεξεργασία (ΧΜΕ) στη μείωση των συμπτωμάτων οξείας περιακρορριζικής φλεγμονής. Συμμετείχαν 40 ασθενείς με νεκρό πολφό και εντοπισμένη οξεία περιακρορριζική φλεγμονή με ή χωρίς περιακρορριζικό απόστημα.

Στους ασθενείς έγινε ΧΜΕ και τοποθέτηση πάστας υδροξειδίου του ασβεστίου και κατόπιν χωρίστηκαν τυχαία (διπλή-τυφλή έρευνα) σε μία από τις ακόλουθες τρεις ομάδες: 1) συστηματική από το στόμα λήψη πενικιλίνης 500mg για 7 ημέρες κάθε 6 ώρες, με δόση εφόδου 1000mg, 2) εικονικό φάρμακο με το ίδιο σχήμα λήψης, 3) κανένα από τα παραπάνω. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ιβουπροφαίνη 600mg κάθε 6 ώρες για 24 ώρες και μετά το διάστημα αυτό μόνο σε περίπτωση που η συμπτωματολογία επέμενε. Για 72 ώρες οι ασθενείς κατέγραφαν σε ημερολόγιο την ένταση του πόνου και τη μεταβολή της διόγκωσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα συμπτώματα ανακουφίστηκαν αρκετά σύντομα στην πλειοψηφία των ασθενών, ενώ η συμπληρωματική χορήγηση της πενικιλίνης δεν ωφέλησε.

Σοβαρή παράλειψη της μελέτης αυτής ήταν ότι οι ερευνητές δεν ανέφεραν αν οι συμμετέχοντες που χρειάστηκαν επιπλέον αναλγητική αγωγή διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων. Επίσης αξίζει να αναφερθεί ότι 10 ασθενείς αποχώρησαν από την έρευνα. Από αυτούς οι 5 δεν είχαν λάβει πενικιλίνη και εμφάνισαν flare up.

- Το 2001 οι Henry και συν ¹³⁴ πραγματοποίησαν παρόμοια μελέτη με την προηγούμενη, με σκοπό να εξετάσουν την επίδραση της πενικιλίνης στη μείωση του πόνου και του οιδήματος μετά τη ΧΜΕ σε ασθενείς με οξεία περιακρορριζική φλεγμονή με ή χωρίς απόστημα. Συμμετείχαν 41 ασθενείς με οξεία περιακρορριζική φλεγμονή στους οποίους έγινε ΧΜΕ. Οι ασθενείς έλαβαν τυχαία είτε πενικιλίνη για 7 ημέρες (500 mg κάθε 6 ώρες) είτε εικονικό φάρμακο με την ίδια συχνότητα. Η καταγραφή των συμπτωμάτων διήρκησε 7 ημέρες, ενώ καταγράφηκε επιπλέον ο αριθμός και το είδος των αναλγητικών που καταναλώθηκαν (ιβουπροφαίνη 200mg, και ακεταμινοφαίνη με κωδεΐνη 30mg). Τα αποτελέσματα και αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η συμπληρωματική χορήγηση πενικιλίνης δεν ωφέλησε στην ταχύτητα και στο βαθμό της ανακούφισης των συμπτωμάτων, ενώ δεν επηρεάστηκε ούτε ο αριθμός ούτε το είδος των αναλγητικών που καταναλώθηκαν.

Αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών στην πρόληψη εμφάνισης flare up.

- Το 1993 οι Walton και Chiappinelli ¹³⁵ μελέτησαν το κατά πόσον η χημειοπροφύλαξη μπορεί να επηρεάσει και τη συχνότητα των flare ups και την ένταση των συμπτωμάτων μετά τη ΧΜΕ. Συμμετείχαν 80 ασθενείς με χρόνια περιακρορριζική

φλεγμονή οι οποίοι χωρίστηκαν τυχαία (διπλή-τυφλή έρευνα) σε 3 ομάδες: 1) από του στόματος λήψη πενικιλίνης 2g στην αρχή της συνεδρίας και επιπλέον 1g 6 ώρες μετά το πέρας της (American Heart Association dosage 1984), 2) εικονικό φάρμακο με την ίδια συχνότητα λήψης 3) κανένα από τα παραπάνω. Οι ασθενείς κατέγραφαν τα συμπτώματά τους σε προκαθορισμένα διαστήματα για 48 ώρες. Δε βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων ($P = .68$) ως προς τη συχνότητα εμφάνισης αλλά και την ένταση των συμπτωμάτων και ούτε ως προς τη συχνότητα των flare ups, η οποία ήταν πολύ σπάνια (1.3%). Ωστόσο, μειονέκτημα της εργασίας αυτής είναι ότι δεν έγινε καταγραφή του εάν και πόσα αναλγητικά κατανάλωσαν οι ασθενείς.

Συμπερασματικά οι συγγραφείς των παραπάνω μελετών κατέληξαν ότι τα αντιβιοτικά δε θα πρέπει να χορηγούνται μετεπεμβατικά, ούτε για τη πρόληψη εμφάνισης flare up, ούτε για τη βελτίωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με οξεία περιακρορριζική φλεγμονή.

Ποιοτική θεώρηση των εργασιών

Σύμφωνα με τη συστηματική ανασκόπηση των Aminoshariae και Kulild ¹³⁶ η ποιότητα των μελετών αυτών συνολικά ήταν καλή, με χαμηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος (low risk of bias), αν και 2 μελέτες^{131,133} είχαν μέτριο κίνδυνο συστηματικού σφάλματος (moderate risk of bias), καθώς δεν έγινε αναφορά της λήψης επιπλέον αναλγητικών από τους ασθενείς των υπό εξέταση ομάδων (συστηματικό σφάλμα παρουσίασης). Επιπλέον στη μελέτη των Fouad και συν ¹³³ υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ασθενών των ομάδων, ως προς την απόσυρση τους από τη μελέτη (συστηματικό σφάλμα απώλειας).

Τα ευρήματα των μελετών αυτών έχουν επιβεβαιώσει πολλές συστηματικές ανασκοπήσεις.¹³⁶⁻¹⁴⁰

Αξίζει να τονιστεί ότι σε όλες τις μελέτες που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών σε ασθενείς με νεκρό πολφό, πραγματοποιήθηκε πλήρης ΧΜΕ και τοποθέτηση ενδορριζικού φαρμάκου ή και σχάση και παροχέτευση όταν αυτό ήταν δυνατό. Στην κλινική πράξη δεν είναι πάντοτε δυνατή η πλήρης ΧΜΕ, εξαιτίας έλλειψης χρόνου, πολυπλοκότητας του περιστατικού και άλλων λόγων. Τέτοιες καταστάσεις, στις οποίες δεν απομακρύνεται με όσα κλινικά μέσα υπάρχουν το αίτιο της περιακρορριζικής φλεγμονής δεν έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, καθώς η διενέργειά τους θα ήταν ενάντια στις

ηθικές αρχές και τους δεοντολογικούς κανόνες της έρευνας. Επιπλέον, σε όλες τις μελέτες που αναφέρθηκαν η πλειοψηφία των ασθενών είχε ελεύθερο ιατρικό ιστορικό. Στην πραγματικότητα όμως υπάρχουν πολλοί ασθενείς με συστηματικά νοσήματα που επηρεάζουν την ανοσολογική απόκριση στις λοιμώξεις ή βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από τις επιπλοκές τους.¹¹⁷

5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ - ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΔΟΝΤΙΑ

Το κλειδί για την επιτυχημένη αντιμετώπιση των λοιμώξεων ενδοδοντικής αιτιολογίας συνίσταται στη σχολαστική ΧΜΕ της μολυσμένης πολφικής κοιλότητας και στην παροχέτευση. Το βιολογικό υπόβαθρο της θεραπείας έγκειται στην απομάκρυνση των παθογόνων μικροοργανισμών, των παραγώγων τους και των υπολειμμάτων του πολφικού ιστού, τα οποία είναι υπεύθυνα για την περιακρορριζική φλεγμονή. Με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται ευνοϊκές συνθήκες για την υποστροφή της^{118,141}. Έρευνες που αναφέρθηκαν σε προηγούμενη ενότητα έδειξαν ότι τα αντιβιοτικά δε βελτιώνουν, ούτε προλαμβάνουν τα σημεία και τα συμπτώματα της μη αντιστρεπτής πολφίτιδας, της οξείας περιακρορριζικής φλεγμονής ή του οξέος φαρνιακού αποστήματος, όταν πραγματοποιείται η κατάλληλη θεραπεία με τοπικά μέσα (ΧΜΕ, τοποθέτηση ενδορριζικού φαρμάκου και σχάση για παροχέτευση, όταν απαιτείται.). Άλλωστε, η απουσία αιματικής ροής στην πολφική κοιλότητα δεν επιτρέπει στα αντιβιοτικά να προσεγγίσουν τα μικρόβια – τα οποία συχνά οργανώνονται σε βιοϋμένια - σε ικανές συγκεντρώσεις ώστε να τα εξαλείψουν¹²⁹.

Από το άλλο μέρος, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις τα αντιβιοτικά είναι δυνατό να συμβάλουν στην προσπάθεια του αμυντικού μηχανισμού να αποτρέψει την επέκταση της λοίμωξης, καθώς και στην ελαχιστοποίηση των σοβαρών επιπλοκών της νόσου^{118,142}. Η συντριπτική πλειοψηφία των ενδοδοντικών λοιμώξεων προκαλεί εντοπισμένα προβλήματα, όπως πόνο, οίδημα, τρισμό. Όμως σε κάποιες περιπτώσεις είναι δυνατό η λοίμωξη να εξελιχθεί ταχύτητα ή οι ασθενείς να αγνοήσουν τα συμπτώματα και να ζητήσουν θεραπεία μόνον όταν η λοίμωξη επεκταθεί⁹³. Οι επιπτώσεις της λοίμωξης ενδοδοντικής αιτιολογίας είναι μεν σπάνιες, καμιά φορά όμως είναι σοβαρές ή ακόμα και επικίνδυνες για τη ζωή. Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί κυτταρίτιδα, σηψαιμία, μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα, οστεομυελίτιδα, ιγμορίτιδα, λουδοβίκειος κυνάγχη, θρόμβωση του σπληναγγώδους κόλπου, επέκταση της λοίμωξης

στο πλάγιο φαρυγγικό και το οπισθοφαρυγγικό διάστημα ή ακόμη και στο μεσοθωράκιο. Οι ασθενείς με βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από τις επιπλοκές αυτές. Επομένως, στους ασθενείς αυτούς, συχνά, ενδείκνυται η χρήση αντιβιοτικών συμπληρωματικά με την τοπική αιτιολογική θεραπεία.^{93,141}

Οι περιπτώσεις που ενδείκνυται η συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών ως συμπλήρωμα της συντηρητικής θεραπείας είναι οι ακόλουθες^{118,136,139,141,143}

- Οξύ περιακρορριζικό απόστημα σε ιατρικά επιβαρυνμένους ασθενείς
- Οξύ περιακρορριζικό απόστημα με συστηματική επέκταση της λοίμωξης (πυρετική κίνηση >38°C, κακουχία, λεμφαδενίτιδα, τρισμός)
- Ταχέως εξελισσόμενες λοιμώξεις (απότομη εμφάνιση σοβαρής λοίμωξης με τάση επέκτασης σε <24 ώρες, κυτταρίτιδα, οστεομυελίτιδα) όπου ενδέχεται να χρειαστεί παραπομπή σε στοματικό χειρουργό

Οι περιπτώσεις που αντενδείκνυται η συστηματική χορήγηση αντιβιοτικών είναι.^{118,139,141,143,144}

- Συμπτωματική μη αντιστρεπτή πολφίτιδα
- Νέκρωση πολφού
- Συμπτωματική περιακρορριζική φλεγμονή
- Χρόνιο περιακρορριζικό απόστημα
- Οξύ περιακρορριζικό απόστημα χωρίς ενδείξεις συστηματικής επέκτασης της λοίμωξης

Είδη αντιβιοτικών, προτεινόμενες δόσεις και διάρκεια χορήγησης.

Τα β λακταμικά αντιβιοτικά (πενικιλίνη V και αμοξυκιλλίνη) συστήνονται για τη θεραπεία των ενδοδοντικών λοιμώξεων^{118,141}(πίνακας 1). Τα αντιβιοτικά θα πρέπει να συνταγογραφούνται στη σωστή συχνότητα, δόση και διάρκεια, ώστε να υπερβαίνουν την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (ΕΑΠ) και παράλληλα να υπάρχουν οι ελάχιστες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες και να μην ευνοείται η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.¹⁴⁵ Οι συνιστώμενες δόσεις είναι 1000mg για την πενικιλίνη V από το στόμα, ακολουθούμενη από 500mg κάθε 4-6 ώρες¹⁴¹ ή 1000mg αμοξυκιλλίνης, με ή χωρίς κλαβουλανικό οξύ ακολουθούμενη από 500mg κάθε 8 ώρες¹⁴¹. Αν η πενικιλίνη V χρησιμοποιηθεί χωρίς αποτέλεσμα, συστήνεται ο συνδυασμός της με τη μετρονιδαζόλη (δόση εφόδου 1000mg ακολουθούμενη από 500mg κάθε 6

ώρες) ή αμοξυκιλλίνη με κλαβουλανικό οξύ¹⁴¹. Αν και πάλι δεν υπάρχει αποτέλεσμα είναι απαραίτητη η συνεννόηση με ειδικό (κλινικό μικροβιολόγο ή λοιμωξιολόγο).

Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργία. Στην περίπτωση που διαπιστωθεί αλλεργία, θα πρέπει να χορηγηθούν άλλα αντιβιοτικά. Οι εναλλακτικές επιλογές είναι: κλινδαμυκίνη (600mg δόση εφόδου ακολουθούμενη από 300mg κάθε 6 ώρες), κλαριθρομυκίνη (500mg δόση εφόδου ακολουθούμενη από 250mg κάθε 12 ώρες) ή αζιθρομυκίνη (δόση εφόδου 500mg ακολουθούμενη από 250mg μία φορά τη μέρα).^{117,141,146} Η βελτίωση των συμπτωμάτων θα πρέπει να είναι ο οδηγός για τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας. Από τη στιγμή που τα συμπτώματα υποχωρήσουν η αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί^{118,141}. Στις περισσότερες περιπτώσεις η χρονική διάρκεια θεραπείας 3-7 ημέρες είναι επαρκής για τον έλεγχο της λοίμωξης⁷⁵. Συστήνεται η συνταγογράφηση αντιβιοτικών για 3 ημέρες και η επανεξέταση του ασθενούς μετά το πέρας τους, οπότε και αποφασίζεται η διακοπή ή η συνέχιση της χορήγησης του αντιβιοτικού.¹⁴³

Πίνακας 1: Συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά στην Ενδοδοντία: είδη, δοσολογία και διάρκεια

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ	ΔΟΣΗ ΕΝΑΡΞΗΣ	ΔΟΣΗ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ
Πενικιλίνη V	1000mg	500mg ανά 4-6h	3-7 ημέρες
Αμοξυκιλλίνη	1000mg	500mg ανά 8h ή 875mg ανά 12h	3-7 ημέρες
Αμοξ/κλαβουλανικό οξύ	1000mg	500mg ανά 8h ή 875mg ανά 12h	3-7 ημέρες
Κλινδαμυκίνη*	600mg	300mg ανά 6h	3-7 ημέρες
Κλαριθρομυκίνη*	500mg	250mg ανά 12h	3-7 ημέρες
Αζιθρομυκίνη*	500mg	250mg ανά 24h	3-7 ημέρες
Μετρονιδαζόλη	1000mg	500mg ανά 6h	3-7 ημέρες

*ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη

Χημειοπροφύλαξη στην Ενδοδοντία

Μικροβιαμιά μικρής διάρκειας αποτελεί συνηθισμένο επακόλουθο πολλών οδοντιατρικών επεμβάσεων, μεταξύ των οποίων και η ενδοδοντική θεραπεία. Στους υγιείς ασθενείς η μικροβιαμιά είναι παροδική, όμως σε συγκεκριμένους ασθενείς με βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό, ενδείκνυται η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών για την πρόληψη τοπικής ή συστηματικής επέκτασης της λοίμωξης.¹⁴³

Η προληπτική χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό θα πρέπει να γίνεται μόνο όταν το όφελος από αυτή είναι τεκμηριωμένο ή όταν οι κατευθυντήριες οδηγίες το προβλέπουν^{141,147}. Τόσο στη συντηρητική ενδοδοντική θεραπεία, ιδιαίτερα όμως στη χειρουργική Ενδοδοντία (πίνακας 2), θα πρέπει να γίνεται μία εξατομικευμένη ανάλυση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς, όπου συνυπολογίζονται το στάδιο της υποκείμενης νόσου, ο κίνδυνος των επιπλοκών από πιθανή λοίμωξη και ο κίνδυνος από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Σε περιπτώσεις αμφιβολίας η αντιμετώπιση του ασθενούς θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με τον ιατρό του.

Στους πίνακες που ακολουθούν αναγράφονται οι ενδείξεις χημειοπροφύλαξης και τα προτεινόμενα αντιβιοτικά.¹⁴³

Το αντιβιοτικό πρέπει να χορηγείται μισή με μία ώρα πριν την επέμβαση σε μονή δόση. Ωστόσο, αν αυτό δεν γίνει, μπορεί να χορηγηθεί μέχρι και δύο ώρες μετά^{141,147}.

Πίνακας 2: ενδείξεις χημειοπροφύλαξης στην Ενδοδοντία

ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο πρόκλησης ενδοκαρδίτιδας (κυανωτική συγγενής καρδιακή βλάβη, ιστορικό μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας, χειρουργημένες καρδιακές βαλβίδες-προσθετικές βαλβίδες	Πριν τη χειρουργική και τη συντηρητική θεραπεία
Ασθενείς με αρθροπλαστική	Πριν τη χειρουργική και τη συντηρητική θεραπεία για τους 3 πρώτους μήνες μετά την επέμβαση

Ασθενείς που υπόκεινται σε ακτινοβολία των γνάθων	Πριν τη χειρουργική και τη συντηρητική θεραπεία
Ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά	Πριν τη χειρουργική θεραπεία
Ασθενείς υπό ανοσοκαταστολή: λευχαιμία, HIV/AIDS, νεφρική νόσος τελικού σταδίου, αιμοκάθαρση, αρρυθμιστος διαβήτης, χημειοθεραπεία, αυτοάνοσα νοσήματα, στεροειδή ή άλλη ανοσοκατασταλτική αγωγή μετά από μεταμόσχευση ή σύμφυτες ανωμαλίες.	Πριν από συντηρητική και ειδικά πριν από χειρουργική ενδοδοντική θεραπεία συνεκτιμώντας 1) το στάδιο της νόσου, 2) την επικινδυνότητα των επιπλοκών από λοιμώξεις, 3) τον κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών από τη φαρμακευτική αγωγή. Σε περιπτώσεις αμφιβολίας, η αντιμετώπιση του ασθενούς θα πρέπει να γίνεται σε συνεννόηση με το θεράποντα ιατρό.

Πίνακας 3: συνιστώμενα σχήματα χημειοπροφύλαξης

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ	ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΔΟΣΗ	
		ΕΝΗΛΙΚΕΣ	ΠΑΙΔΙΑ
Αμοξυκιλλίνη	PO	2g	50 mg/kg
Αμπικιλλίνη*	IV ή IM	2g	50 mg/kg
Κλινδαμυκίνη**	PO	600mg	20 mg/kg
Κεφαλεξίνη ή κεφαδροξίλη**	PO	2g	50 mg/kg
Αζιθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη**	PO	500mg	15 mg/kg
Κλινδαμυκίνη***	IV	600mg	20 mg/kg
Κεφαζολίνη***	IV	1g	25 mg/kg

PO: από του στόματος, IV: ενδοφλέβια, IM: ενδομυκική, *σε αδυναμία PO, **αλλεργία σε πενικιλίνη, ***αλλεργία σε πενικιλίνη, αμπικιλλίνη, αμοξυκιλλίνη και αδυναμία PO

6. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Από το 1970, η συνταγογράφηση των αντιβιοτικών στην οδοντιατρική, και ειδικά στην Ενδοδοντία έχει μελετηθεί κατά κύριο λόγο με συγχρονικές μελέτες παρατήρησης (cross-sectional observational studies), μέσω της χρήσης ερωτηματολογίων.¹⁴¹ Οι ερωτήσεις είναι σχεδιασμένες ώστε να συλλέγουν πληροφορίες σχετικά με το είδος των αντιβιοτικών που συνταγογραφούν οι οδοντίατροι και τις νοσολογικές καταστάσεις στις οποίες θα επέλεγαν τη συνταγογράφηση και μάλιστα σε σχέση με την ηλικία, το φύλο, την ακαδημαϊκή κατάρτιση, τη χώρα άσκησης εργασίας και το χρόνο που αφιερώνουν στην Ενδοδοντία αναλογικά με το συνολικό χρόνο άσκησης της οδοντιατρικής.¹⁴¹

Αυτές οι μελέτες έχουν κάποια μειονεκτήματα. Το ποσοστό απόκρισης των οδοντιάτρων ποικίλλει, συνήθως όμως είναι αρκετά χαμηλό, μεταξύ 30%-45%¹⁴¹. Επίσης, ερευνάται μόνο το φαινόμενο της υπερσυνταγογράφησης, και όχι της λήψης αντιβιοτικών χωρίς ιατρική συνταγή (self-medication)^{148,149}. Τέλος, η συνταγογράφηση των αντιβιοτικών στην κλινική πράξη δε γίνεται πάντα σύμφωνα με τις γνώσεις και τις πεποιθήσεις του κλινικού, αλλά συχνά επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως η έλλειψη χρόνου, οι επιθυμίες των ασθενών, ο φόβος των νομικών ευθυνών κ.α.^{75,139,150}

Λίγες έρευνες έχουν καταγράψει τη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών στην κλινική οδοντιατρική πράξη. Οι πλειοψηφία τους αφορούσε το δημόσιο σύστημα υγείας^{79,82,151-154} αλλά τον ιδιωτικό τομέα.^{151,155} Αν και οι έρευνες με αυτή τη μεθοδολογία είναι πολύ χρήσιμες, αφού αφορούν την κλινική πραγματικότητα και όχι υποθετικά σενάρια, δεν είναι ικανές να καταδείξουν το μέγεθος του προβλήματος της κατάχρησης των αντιβιοτικών στην πραγματική του έκταση, αφού δεν καταγράφεται η κατανάλωση αντιβιοτικών από τους ασθενείς πριν την επίσκεψη στον οδοντίατρο.

Στην ανασκόπηση των Segura Egea και συν. με τίτλο “Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections”⁶⁵ οι συγγραφείς προσπάθησαν να καταγράψουν τις συνήθειες συνταγογράφησης των οδοντιάτρων-ενδοδοντολόγων παγκοσμίως. Συγκέντρωσαν άρθρα στην αγγλική γλώσσα από την 1/1/1996 έως τις 13/3/2016. Κριτήρια επιλογής ήταν η αναφορά πληροφοριών σχετικά με το είδος του αντιβιοτικού και τις νόσους στις οποίες οι οδοντίατροι συνταγογράφησαν ή θα συνταγογραφούσαν (ανάλογα με τη μεθοδολογία) αντιβιοτικά. Συνολικά 25 άρθρα

πληρούσαν τα κριτήρια αυτά. Ακολουθώντας την ίδια μεθοδολογία, στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας συγκεντρώθηκαν 7 άρθρα δημοσιευμένα από τις 14/3/2016 έως την 31/12/2019. Τα ευρήματα των μελετών φαίνονται στον πίνακα 4.

Στις περισσότερες περιοχές στις οποίες υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα, όπως η Βόρεια Αμερική, η Ασία, η Αφρική και η Αυστραλία η πλειοψηφία των οδοντιάτρων απάντησε ότι θα συνταγογραφούσε αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση εντοπισμένου οξέος φατνιακού αποστήματος σε ασθενείς με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό. Υψηλό ποσοστό οδοντιάτρων επίσης, δήλωσε ότι θα συνταγογραφούσε αντιβιοτικά σε περιπτώσεις μη αντιστρεπτής πολφίτιδας με μέτρια έως έντονα συμπτώματα. Το ποσοστό αυτό μάλιστα ήταν υψηλότερο για τη θεραπεία της πολφίτιδας με ταυτόχρονη παρουσία οξείας συμπτωματολογίας από τους περιακρορριζικούς ιστούς. Το ποσοστό της υπερσυνταγογράφησης ήταν αυξημένο και σε περιπτώσεις νεκρού πολφού με οξεία ή χρόνια περιακρορριζικής φλεγμονής χωρίς την παρουσία αποστήματος όπως επίσης και στις περιπτώσεις χρόνιων φατνιακών αποστημάτων με παρουσία συριγγίου. Είναι ξεκάθαρο ότι οι οδοντίατροι διαχρονικά συνταγογραφούν αντιβιοτικά σε περιπτώσεις στις οποίες η χρήση τους αντενδείκνυται. Είναι, επομένως απαραίτητο να βελτιωθούν οι συνήθειες συνταγογράφησης στη θεραπεία των ενδοδοντικών λοιμώξεων.⁶⁵

Είναι ακόμα αξιοσημείωτο ότι για πολλές χώρες, ορισμένες εκ των οποίων με μεγάλο πληθυσμό (Κίνα, Ινδονησία, Μπαγκλαντές, Ρωσία, Ιαπωνία, Μεξικό), δεν υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα αναφορικά με τις συνήθειες συνταγογράφησης των οδοντιάτρων.

Η αμοξυκιλλίνη αποτελεί την πρώτη προτίμηση των οδοντιάτρων στη θεραπεία των ενδοδοντικών λοιμώξεων στις περισσότερες χώρες. Η μετρονιδαζόλη αποτελεί τη δεύτερη σε σειρά προτίμηση στην Ευρώπη και στη Μέση Ανατολή, ενώ στην Ασία και την Αφρική ο συνδυασμός αμοξυκιλλίνης και μετρονιδαζόλης αποτελεί τη πρώτη επιλογή. Στις περιπτώσεις αλλεργίας στην πενικιλίνη οι επιλογές των οδοντιάτρων διαφέρουν μεταξύ των χωρών. Στη Ισπανία και στις ΗΠΑ η πρώτη επιλογή είναι η κλινδαμυκίνη. Στον αντίποδα, στο Βέλγιο, στη Μέση Ανατολή και την Ασία η πρώτη επιλογή είναι η ερυθρομυκίνη

Πίνακας 4: μελέτες συνταγογράφησης αντιβιοτικών από οδοντιάτρους σε διάφορες χώρες

Ήπειρος και χώρα	ΣΥΝΤΑΓΟ-ΓΡΑΦΟΣ	ΜΑΠ	ΜΑΠ / ΟΑΠ	ΝΠ-ΟΠΦ1	ΝΠ-ΟΠΦ 2	ΝΠ-ΟΠΦ3	ΝΠ-ΟΠΦ 4	ANT 1	ANT 2	ΆΛΛΕ	ΔΙΑΡ-ΚΕΙΑ	ΕΤΟΣ
Βόρεια Αμερική												
ΗΠΑ	ΕΝΔ	9,3	25,4	35,7	67,3	29,2	96,6	Πενικιλίνη	Αμοξικιλίνη	Ερυθρομυκίνη	-	1996 ¹⁵⁶
ΗΠΑ	ΓΕΝ	23,2	51,8	35,1	61,6	62,5	94,9	Πενικιλίνη	Αμοξικιλίνη	Ερυθρομυκίνη	-	1996 ¹⁵⁶
ΗΠΑ	ΕΝΔ	3,5	13,3	18	53,9	11,9	99,2	Πενικιλίνη	Κλινδαμυκίνη	Κλινδαμυκίνη	7,6	2002 ¹⁵⁷
ΗΠΑ	ΠΑΙ	2	32	42	68	39	99	Αμοξικιλίνη	Πενικιλίνη	-		2013 ¹⁵⁸
ΗΠΑ	ΕΝΔ	1,75	6,41		43,59	10,50	95,92	Αμοξικιλίνη	πενικιλίνη	Κλινδαμυκίνη		2017 ¹⁵⁹
Νότια Αμερική												
Βραζιλία	ΕΝΔΟ	1,1	6,2		11,5	20,5	71,5	Αμοξικιλίνη	Αμοξικιλίνη / κλαβουλανικό οξύ	Κλινδαμυκίνη		2018 ¹⁶⁰
Ευρώπη												
ΜΒ	ΓΕΝ	12,5		69		26	90	αμοξικιλίνη	Πενικιλίνη	Μετρονιδαζόλη	5	2000 ¹⁶¹
Τουρκία	ΓΕΝ	100		83,3				αμπικιλίνη	Αμοξικιλίνη	-		2000 ¹⁶²
Μ.Βρετανία	ΓΕΝ	74		23,2		75	100	αμοξικιλίνη	Αμοξικιλίνη/μ ετρονιδαζόλη	Ερυθρομυκίνη		2001 ⁸²

Μ. Βρετανία	GEN	39	44,4	68,8			84,8	αμοξυκιλλίνη	Μετρονιδαζόλη	-		2008 ⁷⁹
Ισπανία	ΕΝΔΟ	11,4	28,6	14,3	52,9	21,4	94,3	αμοξυκιλλίνη	Μετρονιδαζόλη /σπυραμικίνη	Κλινδαμυκίνη	6,8	2009 ¹⁶³
Βέλγιο	GEN	5,9					82,7	αμοξυκιλλίνη	Κλινδαμυκίνη	Ερυθρομυκίνη		2009 ¹⁵⁵
Λιθουανία	GEN	2			60		84	αμοξυκιλλίνη	Πενικιλίνη	-		2010 ¹⁴⁶
Ισπανία	ΧΕΙ	31,5	54,3	30,7	70,9	59,8	94,5	αμοξυκιλλίνη	Κλινδαμυκίνη	Κλινδαμυκίνη	7	2010 ¹⁶⁴
Τουρκία	GEN	21		21,7			41	αμοξυκιλλίνη	Κλινδαμυκίνη	Κλινδαμυκίνη		2013 ¹⁶⁵
Κροατία	GEN	46					85	αμοξυκιλλίνη	Κλινδαμυκίνη	Κλινδαμυκίνη	6,4	2015 ¹⁵¹
Ισπανία	ΕΝΔΟ*	11,9	22,4	7,5	37,3	25,4	95,5	Αμοξυκιλλίνη/ κλαβουλανικό οξύ	Αμοξυκιλλίνη	Κλινδαμυκίνη	6,8	2018 ¹⁶⁶
Κροατία	GEN	25.6					79,8	αμοξυκιλλίνη	Κλινδαμυκίνη			2019 ¹⁵³
Ασία												
Κουβέιτ	GEN	19,6	46,4	25	-	-	85,1	αμοξυκιλλίνη	Πενικιλίνη	Ερυθρομυκίνη	-	2004 ¹⁶⁷
Ιράν	ΕΝΔ	26,7		44,6		79,2	85,1	αμοξυκιλλίνη	Μετρονιδαζόλη	Ερυθρομυκίνη	-	2007 ¹¹
Ιράν	GEN	80,6		73,1		58	74,2	αμοξυκιλλίνη	Αμοξυκιλλίνη /μετρονιδαζόλη	-	-	2011 ¹⁶⁸
Ιράν	GEN	25,1		77,2		32,9	75,3	αμοξυκιλλίνη	Πενικιλίνη	Ερυθρομυκίνη	6-10	2011 ¹⁶⁹
Ινδία	GEN	60,6	65,2	44,9	56,9	69,4	92,1	αμοξυκιλλίνη	Αμοξυκιλλίνη /μετρονιδαζόλη	Ερυθρομυκίνη	5	2013 ¹⁷⁰
Ινδία	GEN	37,6	71,6	38,2	59,1	46,9	90,2	αμοξυκιλλίνη	Οξοφλασίνη /ορνιδαζόλη	Ερυθρομυκίνη	4,3	2014 ¹⁷¹
Ινδία	GEN	7,8	10	3,4	7,2	15	56,4	αμοξυκιλλίνη	Οξοφλασίνη /ορνιδαζόλη	Ερυθρομυκίνη	-	2014 ¹⁷²

Σ.Αραβία	GEN	27,3	42	23,5	59	46,4	77	αμοξυκιλλίνη	Αμοξυκιλλίνη /μετρονιδαζόλη	Κλινδαμυκίνη	-	2015 ¹⁷³
Πακιστάν	GEN	21		-	-	-	-	αμοξυκιλλίνη	Αμοξυκιλλίνη /μετρονιδαζόλη	-	-	2015 ¹⁵²
Σ.Αραβία	GEN	17,5	31,3	8,1	20,6	28,1	81,9	αμοξυκιλλίνη	Αμοξυκιλλίνη /κλαβουλανικό οξύ	Κλινδαμυκίνη	6,8	2017 ¹⁷⁴
Σ. Αραβία	GEN	27,2			45,7		72,8	αμοξυκιλλίνη	Πενικιλίνη		-	2018 ¹⁷⁵
Ινδία	GEN	35				57	50	αμοξυκιλλίνη	Αμοξυκιλλίνη /μετρονιδαζόλη	Ερυθρομυκίνη	-	2018 ¹⁷⁶
Αφρική												
Υεμένη	GEN	32		66,3		72	78	αμοξυκιλλίνη	Σπυραμικίνη	Ερυθρομυκίνη	-	2006 ¹⁷⁷
Ωκεανία												
Αυστραλία	GEN	-	-	0	-	39	98	αμοξυκιλλίνη	-	ερυθρομυκίνη	-	2000 ¹⁷⁸

ANT, αντιβιοτικό; ENΔ, Ενδοδοντολόγοι; GEN, γενικοί οδοντίατροι; ΧΕΙ, στοματικοί χειρουργοί; ΠΑΙ, παιδοδοντίατροι; ΜΑΠ, μη αντιστρεπτή πολφίτιδα μέτρια/έντονα συμπτώματα; ΜΑΠ/ΟΑΠ, μη αντιστρεπτή πολφίτιδα και οξεία περιακρορριζική φλεγμονή μέτρια/έντονα συμπτώματα; ΝΠ-ΟΠΦ1, νεκρός πολφός και οξεία περιακρορριζική φλεγμονή, όχι οίδημα, απουσία/ήπια συμπτώματα; ΝΠ-ΟΠΦ2, νεκρός πολφός και οξεία περιακρορριζική φλεγμονή, όχι οίδημα, μέτρια/έντονα συμπτώματα; ΝΠ-ΟΠΦ3, νεκρός πολφός και οξεία περιακρορριζική φλεγμονή, παρουσία συριγγίου απουσία/ήπια συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας περιακρορριζική φλεγμονής; ΝΠ-ΟΠΦ4, Νεκρός πολφός και οξεία περιακρορριζική φλεγμονή, οίδημα, μέτρια/έντονα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου οξέος περιακρορριζικού αποστήματος.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με την ανάπτυξη και χρήση των αντιβιοτικών έγινε δυνατή η αντιμετώπιση και θεραπεία λοιμώξεων που επηρέαζαν τη γενική υγεία και πολύ συχνά απειλούσαν τη ζωή των ασθενών. Παρά τα θεαματικά αποτελέσματα ωστόσο, ο ιατρικός κόσμος έρχεται αντιμέτωπος με το συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής, που προκλήθηκε από την υπερβολική χρήση αλλά και την κατάχρηση των αντιβιοτικών. Το πρόβλημα είναι πλέον κρίσιμο και απειλεί να οδηγήσει στην προ-αντιβιοτικών εποχή. Στην οδοντιατρική αντιστοιχεί περίπου το 10% όλων των χορηγούμενων αντιβιοτικών^{179 72-76}, πρόκειται για την πιο συχνή κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιείται από τους γενικούς οδοντιάτρους στην κλινική πράξη^{164,178}, αλλά δυστυχώς συχνά χορηγούνται αλόγιστα και λανθασμένα και συμβάλλουν σημαντικά στη διαιώνιση του προβλήματος της αντοχής. Η χορήγησή τους είναι δικαιολογημένη στο 20% των περιπτώσεων, ενώ στο 50% το είδος, η δόση και η διάρκεια είναι εσφαλμένα.^{79,82,84-87,157,180} Σήμερα υπάρχουν στελέχη βακτηρίων, πολλά από τα οποία σχετίζονται και με οδοντογενείς λοιμώξεις, που είναι ανθεκτικά σε περισσότερα του ενός αντιβιοτικά ταυτόχρονα ή και σε όλο το εύρος των αντιβιοτικών που κυκλοφορούν στο εμπόριο^{72,89,90}. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα τελευταία 10 χρόνια η αντοχή βακτηρίων που σχετίζονται με οδοντογενείς λοιμώξεις στην πενικιλίνη έχει αυξηθεί από το 5% στο 55%¹⁸¹. Σύμφωνα με τους Flynn και συν., το ποσοστό αποτυχίας μετά τη χρήση πενικιλίνης σε σοβαρές οδοντογενείς λοιμώξεις ήταν 21%¹⁸², ενώ έχουν αναφερθεί ποσοστά αντοχής που ανέρχονται μέχρι το 60%¹⁸². Αντοχή ποικίλου βαθμού εμφανίζεται και σε άλλα αντιβιοτικά.^{72,183}

Η συχνή χορήγηση αντιβιοτικών από οδοντιάτρους διαφαίνεται σε έρευνες που αναφέρουν τη συχνότητα των συνταγών ανά εβδομάδα. Στις ΗΠΑ χορηγούνται κατά μέσο όρο 9,25 συνταγές¹⁵⁷, ενώ στη Μ. Βρετανία 2,2¹⁸⁴ ή 2,32¹⁸⁵ συνταγές την εβδομάδα. Στο Βέλγιο δίνονται 1,9 συνταγές¹⁵⁵ και στη Σαουδική Αραβία 5-10 συνταγές την εβδομάδα¹⁸³. Για τη Νορβηγία αναφέρεται ότι από το 3% των οδοντιάτρων χορηγούνται περισσότερο από 5 συνταγές την εβδομάδα, ενώ από το 35% των οδοντιάτρων δε χορηγούνται καθόλου στο ίδιο χρονικό διάστημα¹⁸⁶. Τέλος σε έρευνα για τη Μ. Βρετανία βρέθηκε ότι το 40% των γενικών οδοντιάτρων χορήγησε αντιβιοτικά τουλάχιστον σε 3 περιπτώσεις κάθε εβδομάδα και ότι το 75% έδωσε αντιβιοτικά τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα με περισσότερο του 15% αυτών να τα χορηγεί καθημερινά¹⁸⁷.

Οι συνήθειες συνταγογράφησης των αντιβιοτικών στην οδοντιατρική και την Ενδοδοντία (βλ. Γενικό μέρος Κεφάλαιο 2.6), έχουν βασικά μελετηθεί με συγχρονικές μελέτες παρατήρησης (cross-sectional observational studies), μέσω της χρήσης ερωτηματολογίων.¹⁴¹ Στις έρευνες αυτές το ποσοστό απόκρισης των οδοντιάτρων ποικίλει, συνήθως όμως είναι αρκετά χαμηλό, μεταξύ 30%-45%¹⁴¹. Όμως, η συνταγογράφηση στην πραγματικότητα δε γίνεται πάντα σύμφωνα με τις γνώσεις και τις πεποιθήσεις του κλινικού, αλλά συχνά επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως είναι η έλλειψη χρόνου για άμεση θεραπεία, οι επιθυμίες των ασθενών, ο φόβος των νομικών συνεπειών εξαιτίας επιλοκών, το Πανεπιστήμιο φοίτησης, το ασφαλιστικό σύστημα της χώρας του, η εμπειρία, το φύλο, οι συνθήκες εργασίας κ.α.
75,139,150

Πιο έγκυρες πληροφορίες σχετικά με την συνταγογράφηση στην αντιβιοτικών προέρχονται από την καταγραφή της στην κλινική οδοντιατρική πράξη, στο δημόσιο σύστημα υγείας^{79,82,151-154} και στον ιδιωτικό τομέα^{151,155}. Στις μελέτες αυτές καταγράφηκε η συνταγογράφηση αντιβιοτικών στους ασθενείς που προσέρχονταν με ΣΣΠΠΦ στο πλαίσιο της αντιμετώπισης τους. Αν και οι έρευνες με αυτή τη μεθοδολογία είναι ιδιαίτερα χρήσιμες, δεν είναι ικανές να καταδείξουν το μέγεθος του προβλήματος της κατάχρησης των αντιβιοτικών στην πλήρη έκταση του, μιας και δεν καταγράφεται η κατανάλωση αντιβιοτικών από τους ασθενείς πριν την οδοντιατρική επίσκεψη. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν ήδη καταναλώσει αντιβιοτικά σκευάσματα, είτε με δική τους πρωτοβουλία (self-medication)^{148,149} είτε κατόπιν υπόδειξης οδοντιάτρου. Το φαινόμενο αυτό έχει μελετηθεί ελάχιστα στη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ δεν υπάρχουν αναφορές στην Ελλάδα, όπου η πρόσβαση σε αντιβιοτικά σκευάσματα χωρίς ιατρική συνταγή ήταν μέχρι πολύ πρόσφατα σχετικά εύκολη.⁴⁵

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η μελέτη του ιστορικού κατανάλωσης αντιβιοτικών από ασθενείς με ΣΣΠΠΦ, που προσέρχονταν στην Οδοντιατρική σχολή ΕΚΠΑ για την αντιμετώπιση τους.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα έρευνα αποτέλεσε προοπτική μελέτη με χρήση ερωτηματολογίων η οποία πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1/2/2019 και 10/6/2020.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας ερευνών της Οδοντιατρικής σχολής του ΕΚΠΑ.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Οδοντιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ. Το δείγμα συλλέχθηκε από την κλινική των επειγόντων περιστατικών, τη μεταπτυχιακή κλινική της Ενδοδοντίας και την κλινική συνολικής αντιμετώπισης ασθενών (ΚΣΑΑ).

Το εργαστήριο Ενδοδοντίας είναι υπεύθυνο για τη λειτουργία της κλινικής των επειγόντων περιστατικών.¹⁸⁸ Στην κλινική αυτή, αντιμετωπίζονται ασθενείς κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους. Οι ασθενείς συνήθως προσέρχονται χωρίς παραπομπή, ενώ σπανιότερα παραπέμπονται σε αυτήν από νοσοκομεία, κέντρα υγείας ή ιδιωτικά οδοντιατρεία. Το προσωπικό της κλινικής αποτελείται από τελειόφοιτους μεταπτυχιακούς φοιτητές της Ενδοδοντίας.

Στη μεταπτυχιακή κλινική της Ενδοδοντίας οι μεταπτυχιακοί φοιτητές εργάζονται καθημερινά κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους, υπό την επίβλεψη οδοντιάτρων με ειδικευση στην Ενδοδοντία.

Στην κλινική συνολικής αντιμετώπισης ασθενών εκπαιδεύονται οι τεταρτοετείς και πεμπτοετείς προπτυχιακοί φοιτητές κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους, ασκώντας όλο το φάσμα της Οδοντιατρικής. Στο γνωστικό αντικείμενο της Ενδοδοντίας η εκπαίδευση των φοιτητών γίνεται υπό την επίβλεψη οδοντιάτρων με ειδικευση στην Ενδοδοντία και μεταπτυχιακών φοιτητών.

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ΣΣΠΠΦ στη διάρκεια του τελευταίου (1) μήνα. Οι ασθενείς ενημερώνονταν για τη μελέτη από τον θεράποντα και κατόπιν βεβαίωναν εγγράφως τη συγκατάθεση τους για τη συμμετοχή τους σε αυτή. Έπειτα καλούνταν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο.

Κριτήρια επιλογής των ασθενών αποτέλεσαν:

1. Παρουσία ΣΣΠΠΦ κατά την κλινική εξέταση. Επί απουσίας ΣΣΠΠΦ κατά την κλινική εξέταση, επιλέχθηκαν επιπλέον όσοι ασθενείς ανέφεραν στο ιστορικό τους ΣΣΠΠΦ στη διάρκεια των τελευταίων 30 ημερών.
2. Ηλικία 18+

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών αποτέλεσαν:

1. Ασθενείς με νοητική στέρηση
2. Ηλικία <18
3. Αδυναμία επικοινωνίας ή συνεργασίας

Το ερωτηματολόγιο αποτελούνταν από δύο μέρη. Το πρώτο συμπληρωνόταν από τον ασθενή και εν συνεχεία το δεύτερο από τον θεράποντα οδοντίατρο. Οι οδοντίατροι είχαν λάβει οδηγία να μην συμπληρώνουν το ερωτηματολόγιο στις περιπτώσεις που δεν ήταν βέβαιοι ως προς τη διάγνωση. Το ερωτηματολόγιο παρατίθεται παρακάτω:

- ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ -

❖ Συμπλήρωση από **ασθενή**

➤ Παρακαλείστε να συμπληρώσετε το παρόν ερωτηματολόγιο, εφόσον, τις προηγούμενες 30 ημέρες αισθανθήκατε οποιαδήποτε ενόχληση, εξαιτίας του δοντιού, για την αντιμετώπιση του οποίου βρίσκεστε σήμερα εδώ.

1) **Φύλο:** Άρρεν / Θήλυ

2) **Ηλικία:**

- <17 ετών
- 18-39 ετών
- 40-59 ετών
- >60 ετών

3) **Απόφοιτος:**

- Πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης
- Δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης
- Τριτοβάθμιας εκπαίδευσης

Τις τελευταίες 30 ημέρες:

4) **Η μέγιστη ένταση του πόνου ήταν:**

- Απουσία
- Ήπιος
- Μέτριος
- Ισχυρός
- Αφόρητος

5) Αισθανθήκατε διόγκωση (πρήξιμο) κοντά στο δόντι: *NAI / OXI*

6) Λάβατε κάποιο αντιβιοτικό για την αντιμετώπιση των ενοχλήσεων εξαιτίας του δοντιού: *NAI / OXI*

Εάν στην ερώτηση 6 απαντήσατε «OXI», μη συμπληρώσετε τις επόμενες ερωτήσεις.

7) Η απόφαση για τη λήψη του αντιβιοτικού ήταν:

- δική μου
- του θεράποντος κατόπιν κλινικής εξέταση
- του θεράποντος χωρίς κλινική εξέταση (πχ μετά από τηλεφωνική επικοινωνία)

8) Σε περίπτωση που ο οδοντίατρος σας συνέστησε τη λήψη αντιβιοτικού, ερωτηθήκατε σχετικά με το εάν είστε αλλεργικός στο αντιβιοτικό που σας χορήγησε?

- *NAI*
- *OXI*
- Δε μου συνέστησε ο οδοντίατρος τη λήψη αντιβιοτικού

❖ Συμπλήρωση από **θεράποντα**

- Κλινική εκτάκτων
- Μεταπτυχιακή κλινική
- ΚΣΑΑ

Αριθμός ηλεκτρονικού φακέλου:

Δόντι# _____

I. Πολύς	Φυσιολογικός <input type="checkbox"/>	Υπερευαίσθησία Οδοντίνης <input type="checkbox"/>	Ανιστρεπτή Πολφίτιδα <input type="checkbox"/>
	Μη Ανιστρεπτή Πολφίτιδα <input type="checkbox"/>	Νέκρωση <input type="checkbox"/>	
II. Περιακρορριζικοί Ιστοί	Οξεία Περιακρορριζική Φλεγμονή <input type="checkbox"/>	Χρόνια Περιακρορριζική Φλεγμονή <input type="checkbox"/>	Εικόνα Πιθανής Περιακρορριζικής Κύστης <input type="checkbox"/>
	Πρώτοπαθής <input type="checkbox"/>	Δευτεροπαθής <input type="checkbox"/>	Ανδραστική Περιακρορριζική Οστεοπύκνωση <input type="checkbox"/>
	Περιοκρορριζική Αλλοίωση μη Πολφικής Αιτιολογίας (Εικόνα Συμβατή με): Περιακρορριζική Οστεϊνική Δυσπλασία <input type="checkbox"/>		
	Κύστη Τομικού Γόρου <input type="checkbox"/>	Τομογναθική Κύστη <input type="checkbox"/>	Αιμορραγική Κύστη <input type="checkbox"/>
	Κεραπνοκύστη <input type="checkbox"/>	Ουλώδη Ιστό <input type="checkbox"/>	Ιδιοπαθή Οστεοπύκνωση <input type="checkbox"/>
			Άλλο.....

Παρέμβαση τον τελευταίο μήνα:

- *OXI*
- *σχάση αποστήματος*
- *ενδοδοντική παρέμβαση*
- *Άλλο (συνοπτική περιγραφή):*

Σχήμα λήψης αντιβίωσης:

Τη συλλογή των ερωτηματολογίων ακολούθησε η αξιολόγηση της ορθής συμπλήρωσής τους. Όσα ερωτηματολόγια είχαν μη συμπληρωμένα πεδία ή είχαν συμπληρωθεί με τρόπο διαφορετικό από αυτόν που υποδεικνυόταν αποκλείστηκαν. Στη συνέχεια διερευνήθηκε στο ηλεκτρονικό αρχείο των ασθενών της Οδοντιατρικής σχολής το ιατρικό ιστορικό όσων ασθενών ανέφεραν λήψη αντιβιοτικών στο ερωτηματολόγιο, για παρουσία παθολογικών καταστάσεων που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τη λήψη. Ως τέτοιες θεωρήθηκαν οι ενδείξεις χημειοπροφύλαξης στην Ενδοδοντία (βλ. γενικό μέρος). Τα ερωτηματολόγια των ασθενών αυτών αποκλείστηκαν.

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Αρχικά τα αποτελέσματα περιγράφηκαν στατιστικά με συχνότητα % για τις κατηγορικές μεταβλητές του δείγματος. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση (chi-square test) για κάθε μία από τις ανεξάρτητες μεταβλητές του δείγματος με την εξαρτημένη μεταβλητή (λήψη αντιβιοτικών). Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση (binomial logistic regression) για τη λήψη αντιβιοτικών με ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, παρουσία διόγκωσης, τύπο δοντιού, ένταση πόνου, διάγνωση, και παρέμβαση. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης ανακοινώθηκαν με τη μορφή odds ratio (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5% ($p < 0.05$) και οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS v.27.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 184 ερωτηματολόγια από ισάριθμους ασθενείς. Το 85.9% των ερωτηματολογίων συλλέχθηκε από την κλινική των εκτάκτων, το 12.5% από τη μεταπτυχιακή κλινική και το 1.6% από την ΚΣΑΑ (πίνακας 1). Κατά τη διερεύνηση ιατρικού ιστορικού στο ηλεκτρονικό αρχείο κανένα ερωτηματολόγιο δεν αποκλείστηκε.

Λήψη αντιβιοτικών ανέφερε το 26.6% των ασθενών (πίνακας 2). Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό ήταν η αμοξυκιλλίνη (52.1%) ακολουθούμενη από το συνδυασμό της με κλαβουλανικό οξύ (14.6%) (πίνακας 3). Στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων (81.6%) οι ασθενείς έλαβαν ένα αντιβιοτικό σκεύασμα (πίνακας 4), ενώ στο 49% των περιπτώσεων η χρονική διάρκεια λήψης κυμαινόταν μεταξύ 4-7 ημερών, σπανιότερα για μικρότερο χρονικό διάστημα (30.6%) και ακόμα πιο σπάνια για περισσότερο (20.4%) (πίνακας 5).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στους πίνακες 6,7,8. Οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (>59 ετών) έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικό μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τις 18-39 και 40-59 ηλικιακές ομάδες (63,6% έναντι 15,3% και 25,2%, αντίστοιχα). ($\chi^2=23,168$, $p < 0,0001$). Το φύλο και το ακαδημαϊκό επίπεδο δεν επηρέαζαν τη λήψη σε σημαντικό βαθμό (πίνακας 16).

Το 19.6% των ασθενών ανέφερε διόγκωση στους παρακείμενους ιστούς (πίνακας 9). Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικό μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με εκείνους χωρίς διόγκωση (88,9% έναντι 11,5%, αντίστοιχα). ($\chi^2=88,789$, $p < 0,0001$)

(πίνακας 16). Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο η παρουσία διόγκωσης φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τη λήψη αντιβιοτικών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με διόγκωση έχουν περίπου 15 φορές σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να λάβουν αντιβιοτικά σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν διόγκωση (OR=14,533, 95%CI: 2,502-86,640) (πίνακας 17).

Το 27.2% των ασθενών ανέφεραν ισχυρό πόνο, το 25% μέτριας έντασης, το 21,7% απουσία πόνου, ενώ σπανιότερα ήπιο (15.2%) και αφόρητο (10.9%) (πίνακας 10). Οι ασθενείς με αφόρητο ή έντονο πόνο έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με εκείνους με καθόλου, ήπιο, ή μέτριο πόνο (85% και 42% έναντι 13%, 14,3 και 2,5%, αντίστοιχα). ($\chi^2=59,37$, $p<0,0001$) (πίνακας 16). Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, η ένταση του πόνου φαίνεται να επηρεάζει τη λήψη αντιβιοτικών σε ενδεικτικά σημαντικό βαθμό ($p<0.066<0.10$) (πίνακας 17), γεγονός που υποδεικνύει πως αν το δείγμα ήταν μεγαλύτερο, πιθανόν η διαφορά θα ήταν σημαντική.

Οι ασθενείς με χρόνια περιακρορριζική φλεγμονή και οξεία πρωτοπαθή και δευτεροπαθή περιακρορριζική φλεγμονή έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τις υπόλοιπες διαγνώσεις (87,5% και 71,4% και 75% αντίστοιχα). ($\chi^2=100,272$, $p<0,0001$) (πίνακας 16). Οι ασθενείς με μη αντιστρεπτή πολφίτιδα έλαβαν αντιβιοτικά στο 35.5% των περιπτώσεων. Η αντιστρεπτή πολφίτιδα ήταν η συχνότερα απαντώμενη διάγνωση (πίνακας 11), και δε σχετίστηκε σε καμία περίπτωση με λήψη αντιβιοτικών.

Τα δόντια που ήταν συνηθέστερα υπεύθυνα για τα ΣΣΠΠΦ ήταν οι κάτω και άνω γομφίοι (35.9% και 32.1% αντίστοιχα) (πίνακας 12). Οι ασθενείς με ΣΣΠΠΦ οφειλόμενα σε άνω και κάτω πρόσθια δόντια έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τα υπόλοιπα δόντια. ($\chi^2=29,535$, $p<0,0001$) (πίνακας 16).

Στο 3.8% των ασθενών (N=7) είχε προηγηθεί κάποια ενδοδοντική παρέμβαση στο διάστημα των τελευταίων μήνα. (πίνακας 13) Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με αυτούς χωρίς παρέμβαση (66,7% έναντι 24,9%, αντίστοιχα). ($\chi^2=5,242$, $p<0,022$) (πίνακας 16).

Η λήψη των αντιβιοτικών αποφασίστηκε στο 53.1% των ασθενών μετά από κλινική εξέταση από οδοντίατρο, στο 12.2% από οδοντίατρο χωρίς να έχει προηγηθεί κλινική εξέταση (πχ τηλεφωνικά), ενώ το 34.7% των ασθενών έλαβαν αντιβιοτικά χωρίς ιατρική συμβουλή (self-medication) (πίνακας 14). Στο 61.1% των περιπτώσεων

οι ασθενείς δεν ρωτήθηκαν από τους οδοντιάτρους για πιθανό ιστορικό αλλεργίας στο αντιβιοτικό που χορηγήθηκε (πίνακας 15)

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πλήθος μελετών έχει καταδείξει την αλόγιστη και εσφαλμένη συνταγογράφηση αντιβιοτικών στην κλινική πράξη για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων στις οποίες η λήψη τους αντενδείκνυται. Η ιδιαιτερότητα της παρούσας εργασίας είναι ότι μελετήθηκε το ιστορικό κατανάλωσης των αντιβιοτικών πριν την οδοντιατρική επίσκεψη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι περισσότερο από το ένα τέταρτο των ασθενών (26.6%) είχε καταναλώσει αντιβιοτικά πριν την επίσκεψη στην Οδοντιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών. Αν δεν υπολογισθούν οι ασθενείς με αντιστρεπτή πολφίτιδα (56% του δείγματος), κανείς εκ των οποίων δεν είχε λάβει αντιβιοτικά, το ποσοστό των ασθενών που είχαν καταναλώσει αντιβίωση ανεβαίνει θεαματικά σε 60.5%. Ως εκ τούτου είναι πιθανό η έκταση της κατάχρησης των αντιβιοτικών να έχει υποεκτιμηθεί στη βιβλιογραφία.

Στην παρούσα μελέτη, το 35.5% των ασθενών με μη αντιστρεπτή πολφίτιδα είχε λάβει αντιβιοτικά. Σύμφωνα με την έρευνα των Nagle και συν.¹³¹ η χορήγηση αντιβιοτικών δεν συμβάλλει στη μείωση του αυτόματου πόνου, του πόνου στην επίκρουση, και του αριθμού των αναλγητικών που καταναλώνονται και κατά συνέπεια δεν θα πρέπει να χορηγείται στις περιπτώσεις αυτές. Η χορήγηση αντιβιοτικών στις περιπτώσεις μη αντιστρεπτής πολφίτιδας είναι πιθανό να οφείλεται στη θορυβώδη συμπτωματολογία που συνήθως τη συνοδεύει, δεδομένου ότι πάνω από το 75% των ασθενών με πόνο από πολφίτιδα αντιμετωπίζονται με αντιβιοτική θεραπεία. Ο οδοντίατρος μπορεί να λειτουργήσει υπό “πανικό” χορηγώντας την αντιβιοτική θεραπεία για “για καλό και για κακό” πολύ συχνά μάλιστα ως πρώτη και επείγουσα θεραπεία.^{189,190}

Το 87.7% των ασθενών με χρόνια περιακρορριζική φλεγμονή είχαν λάβει αντιβιοτικά. Η παρουσία ενδοστοματικού συριγγίου από το οποίο περιοδικά παροχετευόταν πύον ήταν ο βασικός λόγος λήψης αντιβιοτικών σύμφωνα με τους ασθενείς. Η ύπαρξη συριγγίου παρά την απουσία άλλων συμπτωμάτων φαίνεται ότι αρκεί για να ωθήσει τους ενδοδοντολόγους σε συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε ποσοστό από 12% έως 29%, ενώ στην περίπτωση των γενικών οδοντιάτρων στις ΗΠΑ το ποσοστό φτάνει στο 62%.^{156,157,163} Και στην περίπτωση της χρόνιας περιακρορριζικής φλεγμονής η λήψη αντιβιοτικών πρέπει να αποφεύγεται. Το κλειδί

για την επιτυχημένη αντιμετώπιση των λοιμώξεων ενδοδοντικής αιτιολογίας συνίσταται στη σχολαστική ΧΜΕ της μολυσμένης πολφικής κοιλότητας και στην παροχέτευση, στις περιπτώσεις ύπαρξης πυώδους συλλογής. Το βιολογικό υπόβαθρο της θεραπείας έγκειται στην απομάκρυνση των παθογόνων μικροοργανισμών, των παραγώγων τους και των υπολειμμάτων του πολφικού ιστού, τα οποία είναι υπεύθυνα για την περιακρορριζική φλεγμονή, δημιουργώντας έτσι ευνοϊκές συνθήκες για την υποστρόφη της^{118,141}. Άλλωστε, η απουσία αιματικής ροής στην πολφική κοιλότητα δεν επιτρέπει στα αντιβιοτικά να προσεγγίσουν τα μικρόβια – τα οποία συχνά οργανώνονται σε βιουμένια - σε ικανές συγκεντρώσεις ώστε να τα εξαλείψουν¹²⁹.

Αρκετά υψηλό ήταν ποσοστό των ασθενών με οξεία περιακρορριζική φλεγμονή που έλαβε αντιβιοτικά (71.4% στις περιπτώσεις πρωτοπαθούς και 75% στις περιπτώσεις δευτεροπαθούς). Τα έντονα συμπτώματα, αλλά και το σκεπτικό ότι η φλεγμονή έχει επεκταθεί στους περιακρορριζικούς ιστούς φαίνεται να είναι οι αιτίες για τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε ποσοστό από 53% έως το 71% των ασθενών με μέτρια/σοβαρά συμπτώματα χωρίς οίδημα στη βιβλιογραφία^{156,157,163,164}. Σε περιπτώσεις οξείας περιακρορριζικής φλεγμονής με οίδημα οι οδοντίατροι συνταγογραφούν αντιβιοτικά σε ποσοστό που αγγίζει το 100%^{156,157,163,164,184}. Όμως η χορήγηση δεν είναι δικαιολογημένη σε όλες τις περιπτώσεις περιακρορριζικής φλεγμονής με οίδημα. Συγκεκριμένα, αν το οίδημα είναι μικρής έκτασης και σαφώς περιορισμένο (μικρή διόγκωση αντίστοιχα με την περιακρορριζική περιοχή), η αφαίρεση του νεκρού πολφού και η ενδοδοντική θεραπεία, η σχάση των μαλακών ιστών και η παροχέτευση αποτελούν τις απαραίτητες ενέργειες, που είναι αρκετές, αφού οδηγούν σε μείωση του μικροβιακού φορτίου. Παρόλα αυτά, δεν είναι πάντοτε δυνατή η αποτελεσματική τοπική θεραπεία, εξαιτίας έλλειψης χρόνου, πολυπλοκότητας του περιστατικού, οικονομικής αδυναμίας των ασθενών κ.α. Τέτοιες καταστάσεις, στις οποίες δεν απομακρύνεται το αίτιο της περιακρορριζικής φλεγμονής (οι παθογόνοι μικροοργανισμοί, τα παράγωγα τους και τα υπολείμματα του πολφικού ιστού) δεν έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία μέσω τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών καθώς η διενέργεια τους θα ήταν ενάντια στις ηθικές αρχές και τους δεοντολογικούς κανόνες που διέπουν την έρευνα. Στις περιπτώσεις αυτές η σύσταση της ADA¹³⁹ για τους ασθενείς με οξεία περιακρορριζική φλεγμονή είναι η αναζήτηση άμεσης οδοντιατρικής θεραπείας. Μέχρι τη διενέργειά της θα πρέπει να παρακολουθούνται τα συμπτώματα τους από οδοντίατρο και σε περίπτωση επιδείνωσης τους, ή αν αυτή δεν είναι εφικτή, τότε συστήνεται η αντιβιοτική θεραπεία

για διάστημα 3-7 ημερών. Ειδικά για τις περιπτώσεις οξέος φατνιακού αποστήματος στις οποίες δεν είναι δυνατή η τοπική θεραπεία, συστήνεται η άμεση χορήγηση αντιβιοτικών και οπωσδήποτε η άμεση παραπομπή τους για επείγουσα αντιμετώπιση. Τα παραπάνω πάντως, δε μπορούν να δικαιολογήσουν τα υψηλά ποσοστά λήψης αντιβίωσης που παρατηρήθηκαν στις περιπτώσεις οξείας περιακρορριζικής φλεγμονής. Είναι χαρακτηριστικό ότι περίπου στις μισές περιπτώσεις η λήψη των αντιβιοτικών έγινε είτε με πρωτοβουλία του ασθενούς, είτε κατόπιν προτροπής οδοντίατρου χωρίς κλινική εξέταση, ενώ όταν είχε προηγηθεί επίσκεψη σε οδοντίατρο σε ελάχιστες περιπτώσεις (3.8%) είχε γίνει τοπική θεραπεία η οποία συνήθως (66.7%) συνδυαζόταν με συμπληρωματική χορήγηση αντιβίωσης. Ακόμα και στις περιπτώσεις αυτές όμως, από το οδοντιατρικό ιστορικό των ασθενών εξαιρετικά σπάνια θεωρήθηκε επιβεβλημένη η συμπληρωματική χορήγηση αντιβιοτικών ^{118,136,139,141,143}.

Ένας από τους βασικούς λόγους που παρατηρήθηκε κατάχρηση αντιβιοτικών είναι ότι στην Ελλάδα είναι σχετικά εύκολη η πρόσβαση σε αντιβιοτικά σκευάσματα χωρίς ιατρική συνταγή και φαίνεται να έχουν υψηλή κατανάλωση αναλογικά με τον πληθυσμό ^{45,191}. Με την Ελλάδα να είναι πρώτη στην Ευρώπη σε κατανάλωση αντιβιοτικών στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, και το ECDC (Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων) να καταγράφει διπλάσια χρήση στη χώρα μας σε σχέση με το Μ.Ο. της ΕΕ από τις 11/6/2020 τέθηκε σε εφαρμογή ο νόμος για τη χορήγηση αντιβιοτικών μόνο με ιατρική συνταγή. Αυτό θεωρείται θετική εξέλιξη και πιθανά να οδηγήσει σε περιορισμό της άσκοπης κατανάλωσης αντιβιοτικών.

Αναφορικά με τα είδη των αντιβιοτικών που έλαβαν οι ασθενείς, το συχνότερα χρησιμοποιούμενο ήταν η αμοξυκιλλίνη (52.1%). Τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η αμοξυκιλλίνη αποτελεί την πρώτη προτίμηση των οδοντιάτρων στη θεραπεία των ενδοδοντικών λοιμώξεων στις περισσότερες χώρες. ⁶⁵. Το αντιβιοτικό με τη δεύτερη συχνότερη λήψη ήταν ο συνδυασμός της αμοξυκιλλίνης με το κλαβουλανικό οξύ, ο οποίος είναι επίσης ψηλά στην προτίμηση των οδοντιάτρων και των ενδοδοντολόγων (βλ. γενικό μέρος Κεφ.2.6 πίνακας 4). Ο συνδυασμός της αμοξυκιλλίνης με κλαβουλανικό οξύ προτείνεται για τη θεραπεία των οδοντογενών λοιμώξεων λόγω του πολύ εκτεταμένου φάσματος δράσης του, της καλύτερης αντιμικροβιακή δράσης ^{12,20} σε σχέση με την πενικιλίνη VK και την αμοξυκιλλίνη, στη μικρή συχνότητα αντοχής, και στο καλό φαρμακοκινητικό του προφίλ. Έρευνες έχουν δείξει 100% αποτελεσματικότητα ⁸ του συνδυασμού αμοξυκιλλίνης-κλαβουλανικού οξέος σε βακτήρια που καλλιεργήθηκαν από

ενδοδοντικές λοιμώξεις. Παρόλα αυτά στις κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρεται ότι λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών και της συσχέτισής του με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης από *Clostridium difficile*²¹, η χρήση του θα πρέπει να περιορίζεται σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς ή εμμένουσες, παρά την τοπική και την αντιμικροβιακή θεραπεία, λοιμώξεις.

Συχνό εύρημα στη μελέτη ήταν η εναλλαγή αντιβιοτικών σκευασμάτων και ο ακανόνιστος τρόπος λήψης τους από τους ασθενείς. Τα αντιβιοτικά, όταν απαιτούνται θα πρέπει να συνταγογραφούνται στη σωστή συχνότητα, δόση και διάρκεια, ώστε να υπερβαίνουν την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (ΕΑΠ) και παράλληλα να υπάρχουν οι ελάχιστες δυνατές ανεπιθύμητες ενέργειες και να μην ευνοείται η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών¹⁴⁵. Η βελτίωση των συμπτωμάτων θα πρέπει να είναι ο οδηγός για τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας. Από τη στιγμή που τα συμπτώματα υποχωρήσουν η αντιβιοτική θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί^{118,141}. Στις περισσότερες περιπτώσεις η χρονική διάρκεια θεραπείας 3-7 ημέρες είναι επαρκής για τον έλεγχο της λοίμωξης⁷⁵. Συστήνεται η συνταγογράφηση αντιβιοτικών για 3 ημέρες και η επανεξέταση του ασθενούς μετά το πέρας τους, οπότε και αποφασίζεται η διακοπή ή η συνέχιση της χορήγησης του αντιβιοτικού.¹⁴³

Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (>59 ετών) έλαβαν αντιβίωση σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τις 18-39 και 40-59 ηλικιακές ομάδες (63,6% έναντι 15,3% και 25,2%, αντίστοιχα). Μία πιθανή εξήγηση για αυτό είναι ότι οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανότερο να έχουν λάβει αντιβιοτικά στο παρελθόν για την αντιμετώπιση επώδυνων καταστάσεων, επιζητώντας τα έτσι περισσότερο. Επίσης, ίσως ανησυχούν περισσότερο για τις επιπτώσεις μίας παθολογικής κατάστασης στη γενική τους υγεία.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν την κλινική παρατήρηση ότι οι ασθενείς συχνά συσχετίζουν τον πόνο και τη διόγκωση με την ανάγκη για λήψη αντιβιοτικών. Όπως έδειξε η δοκιμασία *Cramer's V* στην μονοπαραγοντική ανάλυση η ένταση του πόνου και η αίσθηση διόγκωσης είχαν πολύ μεγάλη επίδραση στην απόφαση των ασθενών για λήψη αντιβιοτικών¹⁹². Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο η παρουσία διόγκωσης φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τη λήψη. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με διόγκωση έχουν περίπου 15 φορές σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να λάβουν αντιβιοτικά σχέση με αυτούς χωρίς διόγκωση. Η ένταση του πόνου φαίνεται να επηρεάζει τη λήψη αντιβιοτικών σε ενδεικτικά

σημαντικό βαθμό ($p < 0.066 < 0.10$), γεγονός που υποδεικνύει πως αν το δείγμα ήταν μεγαλύτερο, πιθανώς η διαφορά να ήταν σημαντική.

Τα άνω και κάτω πρόσθια δόντια συσχετίστηκαν στην μονοπαραγοντική ανάλυση με αυξημένη λήψη αντιβιοτικών σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες δοντιών. Στο δείγμα υπήρχαν συνολικά μόλις 9 πρόσθια δόντια υπεύθυνα για ΣΣΠΠΦ. Κανένα από αυτά δεν είχε αντιστρεπτή πολφίτιδα, ενώ στην πλειοψηφία τους ήταν άπολφα με περιακρορριζική φλεγμονή. Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση η ομάδα των δοντιών δε φάνηκε να επηρεάζει τη λήψη αντιβιοτικών.

Αξιοσημείωτο είναι ότι παρόλο που πολλοί ασθενείς είχαν επισκεφτεί οδοντιάτρους για την αντιμετώπιση των ΣΣΠΠΦ, μόλις στο 3.8% ($N=7$) είχε προηγηθεί κάποια ενδοδοντική παρέμβαση στο διάστημα των τελευταίου μήνα. Η παρέμβαση συνήθως αφορούσε σε διάνοιξη του υπεύθυνου δοντιού και σε άλλοτε άλλο βαθμό χημικομηχανική επεξεργασία. (πίνακας 13) Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν αντιβιοτικά σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με αυτούς χωρίς παρέμβαση (66,7% έναντι 24,9%, αντίστοιχα). ($\chi^2=5,242$, $p < 0,022$). Όμως οδοντιατρική παρέμβαση έγινε συνθηθέστερα σε περιστατικά με έντονη συμπτωματολογία και κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση δε φάνηκε να επηρεάζει τη λήψη αντιβιοτικών.

Παρά την εκτεταμένη χρονική διάρκεια της μελέτης, το μέγεθος του δείγματος δεν ήταν όσο μεγάλο θα αναμενόταν. Ο βασικός λόγος ήταν ότι επί οποιασδήποτε αμφιβολίας σχετικά με τη διάγνωση οι ασθενείς δεν περιλαμβάνονταν στο δείγμα. Στη διάρκεια του τελευταίου μήνα, η ένταση και ο χαρακτήρας των συμπτωμάτων πολύ συχνά είχε μεταβληθεί. Σε αυτό συνετέλεσαν οι ακόλουθοι παράγοντες οι οποίοι συχνά συνυπήρχαν. Πρώτον, πολλοί ασθενείς λάμβαναν παράλληλα παυσίπονα και αντιβιοτικά σκευάσματα. Αυτό παρατηρήθηκε συχνότερα σε περιπτώσεις έντονης συμπτωματολογίας. Επομένως, η αυξημένη επίπτωση ασθενών με αντιστρεπτή πολφίτιδα στο δείγμα οφείλεται στην εύκολη διάγνωση της νοσολογικής οντότητας, που σπάνια δημιουργούσε αμφιβολία. Δεύτερον, σε κάποιες περιπτώσεις είχε προηγηθεί παρέμβαση στους ασθενείς με ΣΣΠΠΦ από οδοντιάτρους. Ο τρίτος παράγοντας είναι η φυσική εξελικτική πορεία της λοίμωξης ενδοδοντικής αιτιολογίας όπως αναλύθηκε στο γενικό μέρος. Για το λόγο αυτό περιορίστηκαν τα περιστατικά μόνο σε όσα είχαν ΣΣΠΠΦ την ημέρα της εξέτασης ή στη διάρκεια των τελευταίων 30 ημερών.

Ένας επιπρόσθετος λόγος για τον οποίο περιορίστηκε το δείγμα, ήταν ότι τα ερωτηματολόγια δεν συμπληρώθηκαν επίσης, σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής

αδυνατούσε να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες του οδοντιατρικού ιστορικού συνήθως λόγω αδυναμίας επικοινωνίας (πχ ασθενείς που δεν μιλούσαν καλά την Ελληνική και την Αγγλική γλώσσα), ή συνεργασίας.

Αιτία αποκλεισμού ερωτηματολογίων αποτέλεσε επίσης το ιατρικό ιστορικό των ασθενών. Στο πλαίσιο της αντιμετώπισης τους γινόταν σχολαστική λήψη του ιατρικού ιστορικού, ενώ, έλεγχος γινόταν και στο ηλεκτρονικό αρχείο της σχολής. Οι παθολογικές καταστάσεις των ασθενών που αποκλείστηκαν καθώς θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τη λήψη αντιβιοτικών ήταν αυτές που αποτελούν ένδειξη χημειοπροφύλαξης στην Ενδοδοντία (βλ. γενικό μέρος). Οι ασθενείς με βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από τις επιπλοκές που προέρχονται από τις οδοντογενείς λοιμώξεις, επομένως τα αντιβιοτικά έχουν πιο σημαντικό ρόλο στις περιπτώσεις αυτές.⁹³ Συνεπώς είναι πολύ πιθανό η κατανάλωση αντιβιοτικών να ήταν ακόμα μεγαλύτερη συνολικά αν είχαν συμπεριληφθεί οι ασθενείς αυτοί.

Σύμφωνα με τις γνώσεις μας, η παρούσα αποτελεί την πρώτη έρευνα που μελέτησε το ιστορικό πιθανής κατανάλωσης των αντιβιοτικών πριν την οδοντιατρική επίσκεψη στο δημόσιο σύστημα υγείας για την αντιμετώπιση τους.

Παρόμοια μεθοδολογία με την παρούσα έρευνα χρησιμοποίησε ο Abbott¹⁹². Το δείγμα του αποτέλεσαν 129 ασθενείς οι οποίοι προσήλθαν με πόνο στο ιδιωτικό του ιατρείο στην Αυστραλία. Ο ερευνητής επέλεξε να κατηγοριοποιήσει τις διαγνώσεις των περιστατικών του σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: πολφίτιδα, νεκρός πολφός και περιακρορριζική φλεγμονή, και πόνος μη ενδοδοντικής αιτιολογίας. Στο 76% των περιπτώσεων πολφίτιδας οι ασθενείς είχαν λάβει αντιβιοτικά, ενώ θεραπεία είχε ξεκινήσει μόνο στο 24% των ασθενών. Ο συγγραφέας αναφέρει ότι τα αντιβιοτικά δόθηκαν άσκοπα στο σύνολο των περιπτώσεων. Στις περιπτώσεις πόνου περιακρορριζικής αιτιολογίας το 74% των ασθενών είχε λάβει αντιβιοτικά, ενώ θεραπευτική παρέμβαση είχε γίνει στο 24% των ασθενών. Τα αντιβιοτικά όμως, χρειαζόνταν μόλις στο 11% των ασθενών. Στο άρθρο αναφέρεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών πίστευε ότι είχε απόστημα παρόλο που υπήρχαν μόνο 2 περιπτώσεις οξέος οδοντοφατνιακού αποστήματος στο σύνολο. Ακόμα και σε πολλούς ασθενείς με πολφίτιδα είχε αναφερθεί από οδοντιάτρους ή ιατρούς ότι είχαν απόστημα και ότι ήταν αναγκαία η λήψη αντιβιοτικών. Η παρατήρηση αυτή συμφωνεί με τα ευρήματα της μελέτης μας, στην οποία ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την λήψη αντιβίωσης ήταν το αίσθημα διόγκωσης.

Σύμφωνα με τον συγγραφέα, η αιτία για την υπερβολική χορήγηση αντιβιοτικών πρέπει να αναζητηθεί στην αδυναμία σωστής διάγνωσης και στην έλλειψη γνώσεων σχετικά με τις οδοντογενείς λοιμώξεις. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς λαμβάνουν αντιβιοτικά ως μέσα ανακούφισης από τον πόνο, αντί να τους παρέχεται η κατάλληλη θεραπεία, κάτι που επιβεβαιώθηκε και στην παρούσα μελέτη.

Στη μελέτη των και Kandemir και συν. στην Τουρκία ¹⁶², το δείγμα αποτέλεσαν ασθενείς που λάμβαναν αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων οδοντικής αιτιολογίας. Στους ασθενείς που προσέρχονταν στην Πανεπιστημιακή κλινική εξετάστηκε αν η λήψη αντιβιοτικών ενδεικνυόταν. Η διαφορά της μελέτης αυτής με την παρούσα αφορά στην επιλογή του δείγματος. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η λήψη των αντιβιοτικών ενδεικνυόταν μόνο στο 23% των ασθενών. Στην πλειοψηφία των ασθενών η λήψη της ήταν άσκοπη. Το 23.6% λάμβανε αντιβιοτικά για 1-2 ημέρες, το 36.5% για 3-5 ημέρες, το 25.6% για 6-9 ημέρες, ενώ σπανιότερα τα αντιβιοτικά λαμβανόταν για μεγαλύτερα διαστήματα. Οι ασθενείς σε ποσοστό 22.2% λάμβαναν αντιβιοτικά με δική τους πρωτοβουλία (self-medication).

Ανησυχία προκαλεί το γεγονός ότι σε ποσοστό άνω του 60% οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη δε ρωτήθηκαν από τους οδοντιάτρους για πιθανό ιστορικό αλλεργίας στο αντιβιοτικό που χορηγήθηκε (πίνακας 15). Τα αντιβιοτικά μπορεί να προκαλέσουν φαινόμενα υπερευαισθησίας, τα οποία μπορεί να κυμαίνονται από εξανθήματα, συμπτώματα από το δέρμα (κνίδωση με ή χωρίς αγγειοίδημα), σύνδρομο Stevens-Johnson έως και δυσκολία στην αναπνοή και αναφυλαξία που μπορεί να φτάσει στην ακραία εκδήλωση του αλλεργικού σοκ. Περίπου το 8% του πληθυσμού ¹³ αναφέρει στο ιστορικό του αλλεργία στην πενικιλίνη, ωστόσο, σε λιγότερο από έναν στους 20 έχει επιβεβαιωθεί κλινικά με τη χρήση του τεστ (IgE-mediated penicillin allergy).

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς που προσέρχονται στην Οδοντιατρική σχολή του ΕΚΠΑ με ΣΣΠΠΦ σε μεγάλο ποσοστό έχουν καταναλώσει άσκοπα αντιβιοτικά. Ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την λήψη αντιβίωσης είναι η αίσθηση διόγκωσης, ενώ σημαντικοί παράγοντες είναι η ένταση του πόνου και η διάγνωση του υπεύθυνου δοντιού.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1: Κλινική στην οποία προσήλθαν οι ασθενείς.

	N	%
ΚΛΙΝΙΚΗ	158	85.9
ΕΚΤΑΚΤΩΝ		
ΜΠΤΧ ΚΛΙΝΙΚΗ	23	12.5
ΚΣΑΑ	3	1.6
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 2: Συχνότητα λήψης αντιβίωσης τις τελευταίες 30 ημέρες

	N	%
ΟΧΙ	135	73.4
ΝΑΙ	49	26.6
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 3: Είδη αντιβιοτικών που έλαβαν οι ασθενείς.

	N	%
AMOXIL	25	52.1
AMOXIL & DALACIN	1	2.1
AMOXIL & FLAGYL	3	6.3
AMOXIL & CECLOR	1	2.1
AUGMENTINE	7	14.6
AUGMENTINE & KLARICID	1	2.1
AUGMENTINE & FLAGYL	2	4.2
FUGENTINE	1	2.1
DALACIN	3	6.3
KLARICID	4	8.3
Σύνολο	48	100.0

Πίνακας 4: Αριθμός διαφορετικών αντιβιοτικών σκευασμάτων που έλαβαν οι ασθενείς

	N	%
1	40	81.6
2	8	16.3
3+	1	2.1
Σύνολο	49	100.0

Πίνακας 5: Συνολική διάρκεια λήψης αντιβιοτικών

	N	%
0-3 ΜΕΡΕΣ	15	30.6
4-7 ΜΕΡΕΣ	24	49
>7 ΜΕΡΕΣ	10	20.4
Σύνολο	49	100.0

Πίνακας 6: Φύλο

	N	%
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	99	53.8
ΑΝΔΡΕΣ	85	46.2
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 7: Ηλικιακή ομάδα ασθενών.

	N	%
18-39	59	32.0
40-59	103	56.0
>59	22	12.0
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 8: Ακαδημαϊκό επίπεδο ασθενών.

	N	%
A ΒΑΘΜΙΑ	6	3.3
B ΒΑΘΜΙΑ	37	20.1
Γ ΒΑΘΜΙΑ	34	18.5
Χωρίς απάντηση	107	58.2
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 9: Συχνότητα αναφερόμενης αίσθησης διόγκωσης

	N	%
ΟΧΙ	148	80.4
ΝΑΙ	36	19.6
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 10: Μέγιστη αναφερόμενη ένταση του πόνου

	N	%
ΑΠΟΥΣΙΑ	40	21.7
ΗΠΙΟΣ	28	15.2
ΜΕΤΡΙΟΣ	46	25.0
ΙΣΧΥΡΟΣ	50	27.2
ΑΦΟΡΗΤΟΣ	20	10.9
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 11: Διάγνωση πολφού και περιακρορριζικών ιστών

	N	%
ΑΝΤΙΣΤΡΕΠΤΗ ΠΟΛΦΙΤΙΔΑ	103	56.0
ΜΗ ΑΝΤΙΣΤΡΕΠΤΗ ΠΟΛΦΙΤΙΔΑ	31	16.8
ΟΞΕΙΑ ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ 1ΠΑΘΗΣ	21	11.4
ΟΞΕΙΑ ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ 2ΠΑΘΗΣ	20	10.9
ΧΡΟΝΙΑ ΠΕΡΙΑΚΡΟΡΡΙΖΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ	8	4.3
ΕΠΙΜΗΚΕΣ ΚΑΤΑΓΜΑ ΡΙΖΑΣ	1	.5
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 12: Ομάδες δοντιών υπεύθυνων για ΣΣΠΠΦ

	N	%
ΑΝΩ ΓΟΜΦΙΟΣ	59	32.1
ΑΝΩ ΠΡΟΓΟΜΦΙΟΣ	31	16.8
ΑΝΩ ΠΡΟΣΘΙΑ	4	2.2
ΚΑΤΩ ΓΟΜΦΙΟΣ	66	35.9
ΚΑΤΩ ΠΡΟΓΟΜΦΙΟΣ	19	10.3
ΚΑΤΩ ΠΡΟΣΘΙΑ	5	2.7
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 13: Ιστορικό παρέμβασης στους ασθενείς στη διάρκεια του τελευταίου μήνα για την αντιμετώπιση των ΣΣΠΠΦ

	N	%
ΟΧΙ	177	96.2
ΕΝΔΟΔΟΝΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	7	3.8
Σύνολο	184	100.0

Πίνακας 14: Υπεύθυνος της απόφασης για λήψη αντιβιοτικού.

	N	%
ΑΣΘΕΝΗΣ	17	34.7
ΘΕΡΑΠΩΝ ΚΑΤΟΠΙΝ	26	53.1
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ		
ΘΕΡΑΠΩΝ ΑΠΟΥΣΙΑ	6	12.2
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ		
Σύνολο	49	100.0

Πίνακας 15: Ερώτηση για πιθανή αλλεργία στα αντιβιοτικά που χορηγήθηκαν.

	N	%
ΝΑΙ	22	44.9
ΟΧΙ	14	28.6
ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΜΕ	13	26.5
ΠΡΩΤΟΒΟΥΛΙΑ ΤΟΥ		
ΑΣΘΕΝΟΥΣ		
Σύνολο	49	100.0

Πίνακας 16. Μονοπαραγοντική ανάλυση (chi-square) μεταξύ της λήψης αντιβιοτικών και παραμέτρων του δείγματος.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Εξαρτημένη μεταβλητή: Λήψη αντιβιοτικών		Σύνολο	Chi-square test		
	Όχι N (%)	Ναι N (%)		χ^2	<i>p</i>	<i>Cramer's V</i>
Σύνολο	135 (73.4)	49 (26.6)	184			
Φύλο				2.405	NS	-
Γυναίκες	68 (67.8)	31 (31.3)	99			
Άνδρες	67 (78.8)	18 (21.2)	85			
Ηλικία (έτη)				23.168	.0001	.355
17-39	50 (84.7)	9 (15.3)	59			
40-59	77 (74.8)	26 (25.2)	103			
>59	8 (36.4)	14 (63.6)	22			
Επίπεδο Εκπαίδευσης				0.099	NS	-
Α΄βαθμια	2 (33.3)	4 (66.7)	6			
Β΄βαθμια	13 (35.1)	24 (64.9)	37			
Γ΄βαθμια	13 (38.2)	21(61.8)	34			
Ένταση πόνου				59.37	.0001	.568
Απουσία	39 (97.5)	1 (2.5)	40			
Ήπιος	24 (85.7)	4 (14.3)	28			
Μέτριος	40 (87)	6(13)	46			
Έντονος	29 (58)	21 (42)	50			
Αφόρητος	3 (15)	17 (85)	20			
Διόγκωση				88.789	.0001	.695
Όχι	131 (88.5)	17 (11.5)	148			
Ναι	4 (11.1)	32 (88.9)	36			
Τύπος δοντιού				29.535	.0001	.401
Άνω γομφίος	50 (84.7)	9 (15.3)	59			
Άνω προγόμφιος	21 (67.7)	10 (32.3)	31			

Άνω πρόσθια	0 (0)	4(100)	0			
Κάτω γομφίος	49 (74.2)	17 (25.8)	66			
Κάτω προγόμφιος	15 (78.9)	4 (21.1)	19			
Κάτω πρόσθια	0 (0)	5 (100)	5			
Διάγνωση				100.272	.0001	.740
Αντιστρεπτή πολφίτιδα	103 (100)	0(0)	103			
Μη αντιστρεπτή πολφίτιδα	20 (64.5)	11(35.5)	31			
Οξεία περιακρ. Φλεγμονή (α΄παθής)	6 (28.6)	15 (71.4)	21			
Οξεία περιακρ. Φλεγμονή (β΄παθής)	5 (25)	15 (75)	20			
Χρόνια περιακρ. Φλεγμονή	1 (12.5)	7 (87.5)	8			
Παρέμβαση						
Όχι	133 (75.1)	44(24.9)	177	5.242	.022	.169
ΕΘ	2 (33.3)	4 (66.7)	6			

Πίνακας 17. Πολυπαραγοντική ανάλυση (λογιστική παλινδρόμηση) για τη λήψη αντιβιοτικών με ανεξάρτητες μεταβλητές την ηλικία, παρουσία διόγκωσης, τύπο δοντιού, ένταση πόνου, διάγνωση, και παρέμβαση.

	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>p</i>	Odds ratio	95% C.I. for OR	
						Lower	Upper
Ηλικία			2.434	.487			
Παρουσία Διόγκωσης			8.886	.003	14.533	2.502	86.640
Τύπος Δοντιού			3.215	.667			
Ένταση πόνου			8.823	.066			
Διάγνωση			4.322	.364			
Παρέμβαση			0.003	.957			
Constant	-39.8	45737.9	.000	.999	.000		

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gould K. Antibiotics: From prehistory to the present day. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(3):572-575. doi:10.1093/jac/dkv484
2. Walsh C. Antibiotics: Actions, Origins, Resistance. 2003.
3. Soares GMS, Figueiredo LC, Faveri M, Cortelli SC, Duarte PM, Feres M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *J Appl Oral Sci.* 2012;20(3):295-305. doi:10.1590/S1678-77572012000300002
4. Wright AJ. The penicillins. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(3):290-307. doi:10.4065/74.3.290
5. Suárez C, Gudiol F. Beta-lactam antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116-129. doi:10.1016/j.eimc.2008.12.001
6. Samaha-kfoury JN, Araj GF. Clinical review spectrum lactamases. *Bmj.* 2003;327(22 November 2003):1209-1213. doi:10.1136/bmj.327.7425.1209
7. Hoepfich PD. The penicillins, old and new. Review and perspectives. *Calif Med.* 1968;109(4):301-308.
8. Baumgartner JC, Xia T. Antibiotic susceptibility of bacteria associated with endodontic abscesses. *J Endod.* 2003;29(1):44-47. doi:10.1097/00004770-200301000-00012
9. Et P, Bpfa G, Ccr F, Fb T, Aa Z, Fj S. Pinheiro_et_al-2003-Oral_Microbiology_and_Immunology. 2003:100-103.
10. 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(6):746-755. doi:10.1067/moe.2002.129535
11. Kakoei S, Raoof M, Baghaei F, Adhami S. Pattern of Antibiotic Prescription among Dentists in Iran. *Iran Endod J.* 2007;2(1):19-23. doi:10.22037/iej.v2i1.351
12. Jungermann GB, Burns K, Nandakumar R, Tolba M, Venezia RA, Fouad AF. Antibiotic resistance in primary and persistent endodontic infections. *J Endod.* 2011;37(10):1337-1344. doi:10.1016/j.joen.2011.06.028
13. Macy E. Penicillin and Beta-Lactam Allergy: Epidemiology and Diagnosis. *Curr*

- Allergy Asthma Rep.* 2014;14(11):1-7. doi:10.1007/s11882-014-0476-y
14. Barr WH, Zola EM, Candler EL, et al. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(3):279-285. doi:10.1038/clpt.1994.138
 15. Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontal Res.* 2002;37(5):389-398. doi:10.1034/j.1600-0765.2002.00004.x
 16. Campagna JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: A literature review. *J Emerg Med.* 2012;42(5):612-620. doi:10.1016/j.jemermed.2011.05.035
 17. Dahiya S, Kaushik A, Pathak K. Improved pharmacokinetics of aceclofenac immediate release tablets incorporating its inclusion complex with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Sci Pharm.* 2015;83(3):501-510. doi:10.3797/scipharm.1409-07
 18. Hellinger WC, Brewer NS. Carbapenems and monobactams: Imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(4):420-434. doi:10.4065/74.4.420
 19. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(1):160-201. doi:10.1128/CMR.00037-09
 20. Poeschl PW, Crepaz V, Russmueller G, Seemann R, Hirschl AM, Ewers R. Endodontic pathogens causing deep neck space infections: Clinical impact of different sampling techniques and antibiotic susceptibility. *J Endod.* 2011;37(9):1201-1205. doi:10.1016/j.joen.2011.05.029
 21. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, et al. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: Data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(1):121-126. doi:10.1093/jac/dkm111
 22. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. 2016;(Table 1).
 23. Leclercq R. Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications. *Clin Infect Dis.* 2002;34(4):482-492. doi:10.1086/324626
 24. Jalava J, Marttila H. Application of molecular genetic methods in macrolide, lincosamide and streptogramin resistance diagnostics and in detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Apmis.* 2004;112(11-12):838-855.

doi:10.1111/j.1600-0463.2004.apm11211-1209.x

25. 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. doi:10.1016/j.joen.2010.04.009
26. Nicholas P, Meyers BR, Levy RN, Hirschman SZ. Concentration of clindamycin in human bone. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975;8(2):220-221. doi:10.1128/AAC.8.2.220
27. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2326-2332. doi:10.1128/AAC.02176-12
28. Φ.Ν. Συνοδινός, Γ.Ι. Σίσκος, Θ. Κουιμπζής, Σ. Γιαγτζής ΧΣΣ. Συνολική αντιμετώπιση της οδοντικής σύντηξης και του οδοντικού διχασμού: ανασκόπηση και παρουσίαση τυπικής περίπτωσης. *Ενδοδοντολογία.* 2009;2(1):121-130. doi:10.1128/AAC.7.1.32
29. Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs.* 1997;54(5):679-708. doi:10.2165/00003495-199754050-00003
30. Grenni P, Ancona V, Barra Caracciolo A. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review. *Microchem J.* 2018;136:25-39. doi:10.1016/j.microc.2017.02.006
31. Garima Kapoor, Saurabh Saigal AE. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;34(3):46-50. doi:10.4103/joacp.JOACP
32. Velkov T, Roberts KD, Nation RL, Thompson PE, Li & J. Pharmacology of polymyxins: new insights into an ‘old’ class of antibiotics. 2013;XXXII(6):711-724.
33. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med.* 2015;372(9):825-834. doi:10.1056/NEJMoa1408913
34. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1539-1548. doi:10.1056/NEJMra1403772
35. Smith RA, M’ikanatha NM, Read AF. Antibiotic Resistance: A Primer and Call to Action. *Health Commun.* 2015;30(3):309-314. doi:10.1080/10410236.2014.943634
36. Chambers HF. The changing epidemiology of staphylococcus aureus? *Emerg*

- Infect Dis.* 2001;7(2):178-182. doi:10.3201/eid0702.010204
37. Mølbak K. Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans - The public health consequences. *J Vet Med Ser B Infect Dis Vet Public Heal.* 2004;51(8-9):364-369. doi:10.1111/j.1439-0450.2004.00788.x
 38. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health.* 2015;109(7):309-318. doi:10.1179/2047773215Y.0000000030
 39. Dellit TH. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Infect Dis Clin Pract.* 2007;15(4):263-264. doi:10.1097/IPC.0b013e318068b1c0
 40. Fridkin SK, Cleveland AA, See I, Lynfield R. Emerging infections program as surveillance for antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(9):1578-1581. doi:10.3201/eid2109.150512
 41. Cockerill FR. Genetic methods for assessing antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(2):199-212. doi:10.1128/aac.43.2.199
 42. Martinez JL, Fajardo A, Garmendia L, et al. A global view of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2009;33(1):44-65. doi:10.1111/j.1574-6976.2008.00142.x
 43. van Winkelhoff AJ, Gonzales DH, Winkel EG, DelleMijn-Kippuw N, Vandembroucke-Grauls CMJE, Sanz M. Antimicrobial resistance in the subgingival microflora in patients with adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000;27(2):79-86. doi:10.1034/j.1600-051x.2000.027002079.x
 44. Bronzwaer SLAM, Cars O, Udo Buchholz SM, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(3):278-282. doi:10.3201/eid0803.010192
 45. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):401-407. doi:10.1093/jac/dkl188
 46. Plachouras D, Kavatha D, Antoniadou A, et al. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: Another link in the antibiotic resistance chain. *Eurosurveillance.* 2010;15(7):1-4. doi:10.2807/ese.15.07.19488-en
 47. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis.* 2011;53(2):177-184. doi:10.1093/cid/cir323

48. Pagès JM, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: A selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(12):893-903. doi:10.1038/nrmicro1994
49. Nikaido H. Multidrug Resistance in Bacteria. *Annu Rev Biochem.* 2009;78(1):119-146. doi:10.1146/annurev.biochem.78.082907.145923
50. Poole K. Efflux pumps as antimicrobial resistance mechanisms. *Ann Med.* 2007;39(3):162-176. doi:10.1080/07853890701195262
51. Laura J. V. Piddock. Multidrug Resistance Efflux Pumps in Bacteria. *Clin Microbiol.* 2006;19(2):382-402. doi:10.1128/CMR.19.2.382
52. E Etebu IA. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Circulation.* 2016;96(2):535-541. doi:10.1161/01.CIR.96.2.535
53. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. In: *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens, 5th Edition.* Vol 23. ; 2016:464-472. doi:10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015
54. Levy SB, Bonnie M. Antibacterial resistance worldwide: Causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;10(12S):S122-S129. doi:10.1038/nm1145
55. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science (80-).* 1994;264(5157):375-382. doi:10.1126/science.8153624
56. Davies J. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiologia.* 1996;12(1):9-16. doi:10.1128/mnbr.00016-10
57. Lorenzo-Díaz F, Fernández-López C, Lurz R, Bravo A, Espinosa M. Crosstalk between vertical and horizontal gene transfer: Plasmid replication control by a conjugative relaxase. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(13):7774-7785. doi:10.1093/nar/gkx450
58. Alekshun MN, Levy SB. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell.* 2007;128(6):1037-1050. doi:10.1016/j.cell.2007.03.004
59. Smillie C, Garcillan-Barcia MP, Francia M V., Rocha EPC, de la Cruz F. Mobility of Plasmids. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):434-452. doi:10.1128/mnbr.00020-10
60. Frost LS, Koraimann G. Regulation of bacterial conjugation: Balancing opportunity with adversity. *Future Microbiol.* 2010;5(7):1057-1071. doi:10.2217/fmb.10.70
61. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile genetic elements

- associated with antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):1-61. doi:10.1128/CMR.00088-17
62. Aziz RK, Breitbart M, Edwards RA. Transposases are the most abundant, most ubiquitous genes in nature. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(13):4207-4217. doi:10.1093/nar/gkq140
 63. Hickman AB, Chandler M, Dyda F. Integrating prokaryotes and eukaryotes: DNA transposases in light of structure. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010;45(1):50-69. doi:10.3109/10409230903505596
 64. Fluit AC, Schmitz FJ. Resistance integrons and super-integrons. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(4):272-288. doi:10.1111/j.1198-743X.2004.00858.x
 65. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Jiménez-Sánchez M del C, Crespo-Gallardo I, Saúco-Márquez JJ, Velasco-Ortega E. Worldwide pattern of antibiotic prescription in endodontic infections. *Int Dent J.* 2017;67(4):197-205. doi:10.1111/idj.12287
 66. Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Ríos-Santos J V. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J.* 2004;3(4):142-147. doi:10.1002/cre2.73
 67. Peters LB, Lindeboom JA, Elst ME, Wesselink PR. Prevalence of apical periodontitis relative to endodontic treatment in an adult Dutch population: A repeated cross-sectional study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011;111(4):523-528. doi:10.1016/j.tripleo.2010.10.035
 68. Gulsahi K, Gulsahi A, Ungor M, Genc Y. Frequency of root-filled teeth and prevalence of apical periodontitis in an adult Turkish population. *Int Endod J.* 2008;41(1):78-85. doi:10.1111/j.1365-2591.2007.01324.x
 69. Dutta A, Smith-Jack F, Saunders WP. Prevalence of periradicular periodontitis in a Scottish subpopulation found on CBCT images. *Int Endod J.* 2014;47(9):854-863. doi:10.1111/iej.12228
 70. López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, et al. Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *Int Dent J.* 2012;62(1):40-46. doi:10.1111/j.1875-595X.2011.00087.x
 71. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc.*

- 1993;124(10):115-121. doi:10.14219/jada.archive.1993.0200
72. Pallasch TJ. Antibiotic resistance. *Dent Clin North Am.* 2003;47(4):623-639. doi:10.1016/S0011-8532(03)00039-9
73. Ajantha GS, Hegde V. Antibacterial drug resistance and its impact on dentistry. *N Y State Dent J.* 2012;78(4):38-41.
74. Sweeny LC, Dave J, Chambers PA, Heritage J. Antibiotic resistance in general dental practice - A cause for concern? *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(4):567-576. doi:10.1093/jac/dkh137
75. Dar-Odeh N, Abu-Hammad, Al-Omiri, Khraisat, Shehabi. Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2010:301. doi:10.2147/tcrm.s9736
76. Al-Haroni M, Skaug N. Incidence of antibiotic prescribing in dental practice in Norway and its contribution to national consumption. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1161-1166. doi:10.1093/jac/dkm090
77. Marra F, George D, Chong M, Sutherland S, Patrick DM. Antibiotic prescribing by dentists has increased Why? *J Am Dent Assoc.* 2016;147(5):320-327. doi:10.1016/j.adaj.2015.12.014
78. Lewis MAO. Why we must reduce dental prescription of antibiotics: European Union Antibiotic Awareness Day. *Br Dent J.* 2008;205(10):537-538. doi:10.1038/sj.bdj.2008.984
79. Tulip DE, Palmer NOA. A retrospective investigation of the clinical management of patients attending an out of hours dental clinic in Merseyside under the new NHS dental contract. *Br Dent J.* 2008;205(12):659-664. doi:10.1038/sj.bdj.2008.1044
80. Palmer NO. Clinical audit of emergency out-of-hours service in general practice in Sefton. *Prim Dent Care.* 1996;23:1696-1718.
81. D W Thomas, J Satterthwaite, E G Absi MAL& JPS. Antibiotic prescription for acute dental conditions in the primary care setting. *Br Dent J.* 1996;184(8):394-396. doi:10.1038/sj.bdj.4809642
82. Dailey YM. Are antibiotics being used appropriately for emergency dental treatment? *Br Dent J.* 2001;191(7):391-393. doi:10.1038/sj.bdj.4801190a
83. Durkin MJ, Hsueh K, Sallah YH, et al. An evaluation of dental antibiotic prescribing practices in the United States. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(12):878-886.e1. doi:10.1016/j.adaj.2017.07.019

84. Gross AE, Hanna D, Rowan SA, Bleasdale SC, Suda KJ. Successful implementation of an antibiotic stewardship program in an academic dental practice. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(3):1-6. doi:10.1093/ofid/ofz067
85. Suda KJ, Henschel H, Patel U, Fitzpatrick MA, Evans CT. Use of antibiotic prophylaxis for tooth extractions, dental implants, and periodontal surgical procedures. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(1):13-16. doi:10.1093/ofid/ofx250
86. Löffler C, Böhmer F. The effect of interventions aiming to optimise the prescription of antibiotics in dental care — A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(11):1-23. doi:10.1371/journal.pone.0188061
87. Cope AL, Francis NA, Wood F, Chestnutt IG. Antibiotic prescribing in UK general dental practice: A cross-sectional study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2016;44(2):145-153. doi:10.1111/cdoe.12199
88. Rôças IN, Siqueira JF. Detection of antibiotic resistance genes in samples from acute and chronic endodontic infections and after treatment. *Arch Oral Biol.* 2013;58(9):1123-1128. doi:10.1016/j.archoralbio.2013.03.010
89. Sedgley CM, Lee EH, Martin MJ, Flanagan SE. Antibiotic Resistance Gene Transfer between *Streptococcus gordonii* and *Enterococcus faecalis* in Root Canals of Teeth Ex Vivo. *J Endod.* 2008;34(5):570-574. doi:10.1016/j.joen.2008.02.014
90. Al-Ahmad A, Ameen H, Pelz K, et al. Antibiotic resistance and capacity for biofilm formation of different bacteria isolated from endodontic infections associated with root-filled teeth. *J Endod.* 2014;40(2):223-230. doi:10.1016/j.joen.2013.07.023
91. Provenzano JC, Antunes HS, Alves FRF, et al. Host-Bacterial Interactions in Post-treatment Apical Periodontitis: A Metaproteome Analysis. *J Endod.* 2016;42(6):880-885. doi:10.1016/j.joen.2016.02.013
92. Kim MK, Chuang SK, August M. Antibiotic Resistance in Severe Orofacial Infections. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(5):962-968. doi:10.1016/j.joms.2016.10.039
93. Abbott P V., Hume WR, Pearman JW. Antibiotics and endodontics. *Aust Dent J.* 1990;35(1):50-60. doi:10.1111/j.1834-7819.1990.tb03028.x
94. Brännström M, Lind PO. Pulpal Response to Early Dental Caries. *J Dent Res.* 1965;44(5):1045-1050. doi:10.1177/00220345650440050701
95. Langeland K. Tissue response to dental caries. *Endod Dent Traumatol.*

- 1987;3:71-149.
96. Lin L, Langeland K. Light and electron microscopic study of teeth with carious pulp exposures. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1981;51(3):292-316. doi:10.1016/0030-4220(81)90060-8
 97. Ricucci D, Loghin S, Siqueira JF. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. *J Endod.* 2014;40(12):1932-1939. doi:10.1016/j.joen.2014.08.010
 98. Lin L, Shovlin F, Skribner J, Langeland K. Pulp biopsies from the teeth associated with periapical radiolucency. *J Endod.* 1984;10(9):436-448. doi:10.1016/S0099-2399(84)80266-6
 99. Siqueira JF, Rôças IN. Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endod Top.* 2014;30(1):3-22. doi:10.1111/etp.12060
 100. Khabbaz MG, Anastasiadis PL, Sykaras SN. Determination of endotoxins in the vital pulp of human carious teeth: Association with pulpal pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91(5):587-593. doi:10.1067/moe.2001.113831
 101. Nelson-Filho P, Leonardo MR, Silva LAB, Assed S. Radiographic evaluation of the effect of endotoxin (LPS) plus calcium hydroxide on apical and periapical tissues of dogs. *J Endod.* 2002;28(10):694-696. doi:10.1097/00004770-200210000-00004
 102. Mattison GD, Haddix JE, Kehoe JC, Progulske-Fox A. The effect of eikenella corrodens endotoxin on periapical bone. *J Endod.* 1987;13(12):559-565. doi:10.1016/S0099-2399(87)80005-5
 103. Horiba N, Maekawa Y, Abe Y, Ito M, Matsumoto T, Nakamura H. Correlations between endotoxin and clinical symptoms or radiolucent areas in infected root canals. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(4):492-495. doi:10.1016/0030-4220(91)90438-I
 104. Suzuki N, Okiji T, Suda H. Enhanced expression of activation-associated molecules on macrophages of heterogeneous populations in expanding periapical lesions in rat molars. *Arch Oral Biol.* 1999;44(1):67-79. doi:10.1016/S0003-9969(98)00089-2
 105. Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1965;20(3):340-349. doi:10.1016/0030-4220(65)90166-0

106. Sundqvist G. Bacteriological studies of necrotic dental pulps. *Umea Univ Odontol Diss.* 1976;73(7).
107. MÖLLER ÅJR, FABRICIUS L, DAHLÉN G, ÖHMAN AE, HEYDEN G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Eur J Oral Sci.* 1981;89(6):475-484. doi:10.1111/j.1600-0722.1981.tb01711.x
108. Siqueira JF, Rôças IN, Paiva SSM, Guimarães-Pinto T, Magalhães KM, Lima KC. Bacteriologic investigation of the effects of sodium hypochlorite and chlorhexidine during the endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2007;104(1):122-130. doi:10.1016/j.tripleo.2007.01.027
109. Sakamoto M, Rôças IN, Siqueira JF, Benno Y. Molecular analysis of bacteria in asymptomatic and symptomatic endodontic infections. *Oral Microbiol Immunol.* 2006;21(2):112-122. doi:10.1111/j.1399-302X.2006.00270.x
110. Sedgley C, Nagel A, Dahlén G, Reit C, Molander A. Real-time quantitative polymerase chain reaction and culture analyses of *Enterococcus faecalis* in root canals. *J Endod.* 2006;32(3):173-177. doi:10.1016/j.joen.2005.10.037
111. Nair PNR, Schroeder HE. Epithelial attachment at diseased human tooth-apex. *J Periodontal Res.* 1985;20(3):293-300. doi:10.1111/j.1600-0765.1985.tb00437.x
112. Ricucci D, Siqueira JF. Biofilms and apical periodontitis: Study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings. *J Endod.* 2010;36(8):1277-1288. doi:10.1016/j.joen.2010.04.007
113. Kapil Jhajharia, Abhishek Parolia, K Vikram Shetty LKM. Biofilm in endodontics: A review. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015;7(6):97-102.
114. Mah TFC, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol.* 2001;9(1):34-39. doi:10.1016/S0966-842X(00)01913-2
115. www.aae.org/colleagues. Endodontic diagnosis. In: *Endodontic Diagnosis.* ; 2013. doi:10.5005/jp/books/10028_1
116. Glickman GN. AAE Consensus Conference on Diagnostic Terminology: Background and Perspectives. *J Endod.* 2009;35(12):1619-1620. doi:10.1016/j.joen.2009.09.029
117. Baumgartner JC SJ. *Systemic Antibiotics in Endodontic Infections.* In Fouad A, Ed. *Endodontic Microbiology.* Iowa, IA: Wiley – Blackwell. Vol 35.; 2009.

doi:10.1016/j.joen.2009.09.035

118. Statemen AP. AAE Position Statement: AAE Guidance on the Use of Systemic Antibiotics in Endodontics. *J Endod.* 2017;43(9):1409-1413. doi:10.1016/j.joen.2017.08.015
119. Fouad AF. Are antibiotics effective for endodontic pain? *Endod Top.* 2002;3(1):52-66. doi:10.1034/j.1601-1546.2002.30106.x
120. Yoshiaki Akimoto, Masamichi Komiya, Kenji Kaneko AF. Ampicillin concentrations in human serum, gingiva, mandibular bone, dental follicle, and dental pulp following a single oral administration of bacampicillin. 1985:270-276.
121. Wang MM, Hoover J, Ludington JR, White RR. Presence of systemic ampicillin in pulp-extirpated root canals. *J Endod.* 1988;14(10):502-507. doi:10.1016/S0099-2399(88)80108-0
122. Bystedt H, Dahlbäck A, Dornbusch K, Nord CE. Concentrations of azidocillin, erythromycin, doxycycline and clindamycin in human mandibular bone. *Int J Oral Surg.* 1978;7(5):442-449. doi:10.1016/S0300-9785(78)80035-0
123. Akimoto Y, Kaneko K. Ampicillin concentrations in human radicular Granuloma Following a Single Oral Dose of Bacampicillin. 1992:11-13.
124. Akimoto Y, Mochizuki Y, Uda A, et al. Ampicillin concentrations in radicular cysts following a single oral administration of bacampicillin. *Gen Pharmacol.* 1993;24(1):143-145. doi:10.1016/0306-3623(93)90025-S
125. Akimoto Y, Nishimura H, Komiya M, Kaneko K, Fujii A, Tamura T. Ampicillin concentrations in human dental granuloma after a single oral administration of talampicillin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(4):566-567. doi:10.1128/AAC.32.4.566
126. Uda A, Omata H, Shibutani J, et al. Josamycin concentrations in human dental granuloma after a single oral administration of josamycin. *Gen Pharmacol.* 1989;20(6):823-825. doi:10.1016/0306-3623(89)90337-6
127. Allard U. Antibiotics in exudate from periapical lesions in dogs. *Dent Traumatol.* 1989;5(6):287-291. doi:10.1111/j.1600-9657.1989.tb00375.x
128. Konig C. Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid--implications for bactericidal activity of antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 1998;42(2):227-232. doi:10.1093/jac/42.2.227
129. Jaouni M, Tolba M, Romberg E, Nemieboka N FA. Penetration of systemic

- antibiotics into necrotic pulp space. *J Endod.* 2010;36(9):1463-1466. doi:10.1016/j.joen.2010.06.001
130. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>. Published 2011.
 131. Nagle D, Reader A, Beck M, Weaver J. Effect of systemic penicillin on pain in untreated irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(5):636-640. doi:10.1067/moe.2000.109777
 132. Pickenpaugh L, Reader AI, Beck M, Meyers WJ, Peterson LJ. Effect of prophylactic amoxicillin on endodontic flare-up in asymptomatic, necrotic teeth. *J Endod.* 2001;27(1):53-56. doi:10.1097/00004770-200101000-00019
 133. Fouad AF, Rivera EM, Walton RE. Penicillin as a supplement in resolving the localized acute apical abscess. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81(5):590-595. doi:10.1016/S1079-2104(96)80054-0
 134. Henry M, Reader AI, Beck M. Effect of penicillin on postoperative endodontic pain and swelling in symptomatic necrotic teeth. *J Endod.* 2001;27(2):117-123. doi:10.1097/00004770-200102000-00016
 135. Walton RE, Chiappinelli J. Prophylactic penicillin: Effect on posttreatment symptoms following root canal treatment of asymptomatic periapical pathosis. *J Endod.* 1993;19(9):466-470. doi:10.1016/S0099-2399(06)80535-2
 136. Aminoshariae A, Kulild JC. Evidence-based recommendations for antibiotic usage to treat endodontic infections and pain A systematic review of randomized controlled trials. *J Am Dent Assoc.* 2016;147(3):186-191. doi:10.1016/j.adaj.2015.11.002
 137. Keenan J V., Farman AG, Fedorowicz Z, Newton JT. A cochrane systematic review finds no evidence to support the use of antibiotics for pain relief in irreversible pulpitis. *J Endod.* 2006;32(2):87-92. doi:10.1016/j.joen.2005.10.029
 138. Cope AL, Francis N, Wood F, Chestnutt IG. Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(9). doi:10.1002/14651858.CD010136.pub3
 139. Lockhart PB, Tampi MP, Abt E, et al. Evidence-based clinical practice guideline on antibiotic use for the urgent management of pulpal- and periapical-related dental pain and intraoral swelling: A report from the American Dental Association. *J Am Dent Assoc.* 2019;150(11):906-921.e12.

doi:10.1016/j.adaaj.2019.08.020

140. Agnihotry A, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Farman AG A-LJ. Antibiotic use for irreversible pulpitis. 2016;(2). doi:10.1002/14651858.CD004969.pub4
141. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, et al. Antibiotics in Endodontics: a review. *Int Endod J*. 2017;50(12):1169-1184. doi:10.1111/iej.12741
142. Zeitoun IM, Dhanarajani PJ. Cervical cellulitis and mediastinitis caused by odontogenic infections. Report of two cases and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1995;53(2):203-208. doi:10.1016/0278-2391(95)90404-2
143. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, et al. European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. *Int Endod J*. 2018;51(1):20-25. doi:10.1111/iej.12781
144. Agnihotry A, Gill KS, Stevenson RG, et al. Irreversible pulpitis – A source of antibiotic over-prescription? *Braz Dent J*. 2019;30(4):374-379. doi:10.1590/0103-6440201902873
145. Bax R. Development of a twice daily dosing regimen of amoxicillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(SUPPL. 2):118-121. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.09.002
146. Skučaite N, Pečiuliene V, Maneliene R, Mačiulskiene V. Antibiotic prescription for the treatment of endodontic pathology: A survey among Lithuanian dentists. *Medicina (B Aires)*. 2010;46(12):806-813. doi:10.3390/medicina46120113
147. Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, Fox PC. The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(4):458-474. doi:10.14219/jada.archive.2007.0198
148. Yousef AMM, Al-Bakri AG, Bustanji Y, Wazaify M. Self-medication patterns in Amman, Jordan. *Pharm World Sci*. 2008;30(1):24-30. doi:10.1007/s11096-007-9135-x
149. Blenkinsopp A BC. Over the counter drugs: patients, society, and the increase in self medication. *Br Med J*. 1996;42(8):1121-1128. doi:10.1016/0277-9536(95)00385-1
150. Thompson W, Tonkin-Crine S, Pavitt SH, et al. Factors associated with antibiotic prescribing for adults with acute conditions: an umbrella review across primary care and a systematic review focusing on primary dental care. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(8):2139-2152. doi:10.1093/jac/dkz152
151. Perić M, Perković I, Romić M, et al. The Pattern of Antibiotic Prescribing by

- Dental Practitioners in Zagreb, Croatia. *Cent Eur J Public Health*. 2015;23(2):83-89. doi:10.21101/cejph.a3981
152. Tanwir F, Tariq A, Marrone G, Lundborg CS. Diagnosis and prescribing pattern of antibiotics and painkillers among dentists. *Oral Heal Prev Dent*. 2015;13(1):75-83. doi:10.3290/j.ohpd.a32341
 153. Bjelovucic R, Par M, Rubcic D, Marovic D, Prskalo K, Tarle Z. Antibiotic prescription in emergency dental service in Zagreb, Croatia – a retrospective cohort study. *Int Dent J*. 2019;69(4):273-280. doi:10.1111/idj.12460
 154. Rania Mohamed Daak. Antibiotic Misuse in Endodontics by Sudanese Dentists. 2011;(September).
 155. Mainjot A, D’Hoore W, Vanheusden A, Van Nieuwenhuysen JP. Antibiotic prescribing in dental practice in Belgium. *Int Endod J*. 2009;42(12):1112-1117. doi:10.1111/j.1365-2591.2009.01642.x
 156. Whitten BH, Gardiner DL, Jeansonne BG, Lemon RR. Current trends in endodontic treatment: Report of a national survey. *J Am Dent Assoc*. 1996;127(9):1333-1341. doi:10.14219/jada.archive.1996.0444
 157. Yingling NM, Byrne BE, Hartwell GR. Antibiotic use by members of the American association of endodontists in the year 2000: Report of a national survey. *J Endod*. 2002;28(5):396-404. doi:10.1097/00004770-200205000-00012
 158. SS Sivaraman, M Hassan JP. A national survey of pediatric dentists on antibiotic use in children. *Am Acad Pediatr Dent*. 2013;10(10):750-756. doi:10.1016/j.jacr.2013.06.010
 159. Germack M, Sedgley CM, Sabbah W, Whitten B. Antibiotic Use in 2016 by Members of the American Association of Endodontists: Report of a National Survey. *J Endod*. 2017;43(10):1615-1622. doi:10.1016/j.joen.2017.05.009
 160. Bolfoni MR, Pappen FG, Pereira-Cenci T, Jacinto RC. Antibiotic prescription for endodontic infections: a survey of Brazilian Endodontists. *Int Endod J*. 2018;51(2):148-156. doi:10.1111/iej.12823
 161. NOA Palmer, MV Martin RP. An analysis of antibiotic prescriptions from general dental practitioners in England. *Br Dent J*. 2000:1999.
 162. Kandemir S, Ergül N. Grievances in cases using antibiotics due to orodontal problems and assessment of the need for antibiotics. *Int Dent J*. 2000;50(2):73-77. doi:10.1002/j.1875-595X.2000.tb00802.x
 163. Rodriguez-Núñez A, Cisneros-Cabello R, Velasco-Ortega E, Llamas-Carreras

- JM, Tórres-Lagares D, Segura-Egea JJ. Antibiotic Use by Members of the Spanish Endodontic Society. *J Endod.* 2009;35(9):1198-1203. doi:10.1016/j.joen.2009.05.031
164. Segura-Egea JJ, Velasco-Ortega E, Torres-Lagares D, Velasco-Ponferrada MC, Monsalve-Guil L, Llamas-Carreras JM. Pattern of antibiotic prescription in the management of endodontic infections amongst Spanish oral surgeons. *Int Endod J.* 2010;43(4):342-350. doi:10.1111/j.1365-2591.2010.01691.x
 165. Kaptan RF, Haznedaroglu F, Basturk FB, Kayahan MB. Treatment approaches and antibiotic use for emergency dental treatment in Turkey. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9(1):443-449. doi:10.2147/TCRM.S52009
 166. Alonso-Ezpeleta O, Martín-Jiménez M, Martín-Biedma B, et al. Use of antibiotics by Spanish dentists receiving postgraduate training in endodontics. *J Clin Exp Dent.* 2018;10(7):e687-e695. doi:10.4317/jced.54894
 167. Salako NO, Rotimi VO, Adib SM, Al-Mutawa S. Pattern of antibiotic prescription in the management of oral diseases among dentists in Kuwait. *J Dent.* 2004;32(7):503-509. doi:10.1016/j.jdent.2004.04.001
 168. Nabavizadeh MR, Sahebi S, Nadian I. Antibiotic prescription for endodontic treatment: General dentist knowledge + practice in Shiraz. *Iran Endod J.* 2011;6(2):54-59. doi:10.22037/iej.v6i2.2091
 169. Vessal G, Khabiri A, Mirkhani H, Cookson BD, Askarian M. Study of antibiotic prescribing among dental practitioners in Shiraz, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Heal J.* 2011;17(10):765-769. doi:10.26719/2011.17.10.765
 170. Kumar KP, Kaushik M, Kumar PU, Reddy MS, Prashar N. Antibiotic prescribing habits of dental surgeons in Hyderabad City, India, for pulpal and periapical pathologies: A survey. *Adv Pharmacol Sci.* 2013;2013:1-5. doi:10.1155/2013/537385
 171. Garg AK, Agrawal N, Tewari RK, Kumar A, Chandra A. Antibiotic prescription pattern among Indian oral healthcare providers: A cross-sectional survey. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(2):526-528. doi:10.1093/jac/dkt351
 172. Jayadev, Karunkar P, Viswanath B, Siddhartha, Chinmayi S, Chaitanya B. Knowledge and pattern of antibiotic and non narcotic analgesic prescription for pulpal and periapical pathologies- A survey among dentists. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(7):10-14. doi:10.7860/JCDR/2014/9645.4536
 173. Iqbal A. The Attitudes of Dentists Towards the Prescription of Antibiotics During

- Endodontic Treatment in North of Saudi Arabia. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(5):ZC82-ZC84. doi:10.7860/JCDR/2015/13718.5964
174. Alattas HA, Alyami SH. Prescription of antibiotics for pulpal and periapical pathology among dentists in southern Saudi Arabia. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;9:82-84. doi:10.1016/j.jgar.2017.01.012
175. Zakri NI. Antibiotic Practicing Habits, Knowledge and Attitude toward Education about Antibiotics among Dentists in Jazan City. *Egypt J Hosp Med.* 2018;72(3):4207-4217. doi:10.21608/ejhm.2018.9140
176. Kaul R, Angrish P, Jain P, Saha S, Sengupta A V, Mukherjee S. A Survey on the Use of Antibiotics among the Dentists of Kolkata, West Bengal, India. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2018;11(2):122-127. doi:10.5005/jp-journals-10005-1497
177. Al-Haroni M, Skaug N. Knowledge of prescribing antimicrobials among Yemeni general dentists. *Acta Odontol Scand.* 2006;64(5):274-280. doi:10.1080/00016350600672829
178. Jaunay T, Dambrook P, Goss A. Antibiotic prescribing practices by South Australian general dental practitioners. *Aust Dent J.* 2000;45(3):179-186. doi:10.1111/j.1834-7819.2000.tb00554.x
179. Cleveland JL KW. Antimicrobial resistance and dental care:A CDC perspective. *dent abstr.* 1998;52(12):1675-1678. doi:10.1111/iej.13187
180. Demirbas F, Gjermo PE, Preus HR. Antibiotic prescribing practices among Norwegian dentists. *Acta Odontol Scand.* 2006;64(6):355-359. doi:10.1080/00016350600844394
181. Kuriyama T, Absi EG, Williams DW, Lewis MAO. An outcome audit of the treatment of acute dentoalveolar infection: Impact of penicillin resistance. *Br Dent J.* 2005;198(12):759-763. doi:10.1038/sj.bdj.4812415
182. Flynn TR, Shanti RM, Levi MH, Adamo AK, Kraut RA, Trieger N. Severe Odontogenic Infections, Part 1: Prospective Report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(7):1093-1103. doi:10.1016/j.joms.2006.03.015
183. Sultan Al-Mubarak 1 , Abeer Al-Nowaiser, Marwan Abou Rass, Abdulaziz Alsuwyed, Abdulrahman Alghofili, Ebtisam K Al-Mubarak AH. Antibiotic prescription and dental practice within Saudi Arabia; the need to reinforce guidelines and implement specialty needs. *J Int Acad Periodontol.* 2004;110(2):151-156. doi:10.1016/j.tripleo.2009.12.039
184. Palmer NOA, Martin M V., Pealing R, Ireland RS. Paediatric antibiotic

- prescribing by general dental practitioners in England. *Int J Paediatr Dent.* 2001;11(4):242-248. doi:10.1046/j.1365-263X.2001.00280.x
185. Chate RAC, White S, Hale LRO, et al. The impact of clinical audit on antibiotic prescribing in general dental practice. *Br Dent J.* 2006;201(10):635-641. doi:10.1038/sj.bdj.4814261
 186. Preus HR, Fredriksen KW, Vogsland AE, Sandvik L, Grytten JI. Antibiotic-prescribing habits among Norwegian dentists: a survey over 25 years (1990–2015). *Eur J Oral Sci.* 2017;125(4):280-287. doi:10.1111/eos.12360
 187. Pfizer. *An Analysis of 6000 Responses from UK Dentists on the 2004 UK Dental Register.* Vol 33.; 2005. doi:10.17796/jcpd.33.4.gp472416163h7818
 188. Farmakis ETR, Palamidakis FD, Skondra FG, Nikoloudaki G, Pantazis N. Emergency care provided in a Greek dental school and analysis of the patients' demographic characteristics: a prospective study. *Int Dent J.* 2016;66(5):280-286. doi:10.1111/idj.12245
 189. Jenkins SM, Hayes SJ, Dummer PMH. A study of endodontic treatment carried out in dental practice within the UK. *Int Endod J.* 2001;34(1):16-22. doi:10.1046/j.1365-2591.2001.00341.x
 190. Harrison JW ST. *The Beginning of the End of the Antibiotic Era? Part 1. the Problem: Abuse of the Miracle Drug.* Vol 22.; 1998. doi:10.1111/j.1365-263X.2011.01209.x
 191. Mitsi G, Jelastopulu E, Basiaris H, Skoutelis A, Gogos C. Patterns of antibiotic use among adults and parents in the community: A questionnaire-based survey in a Greek urban population. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25(5):439-443. doi:10.1016/j.ijantimicag.2005.02.009
 192. Abbott P V. Selective And Intelligent Use Of Antibiotics In Endodontics. *Aust Endod J.* 2000;43(1):108-110. doi:10.1111/j.1747-4477.2000.tb00149.x