

Antibiootikumresistentsus on seotud bakterite võimega kohaneda oma elukeskkonnaga. Resistentsus laiema mõistena hõlmab nii bakterite kui ka seente, viiruste ja algloomade vastupanuvõimet erinevate kemoterapeutikumide suhtes.

# Antibiootikumresistentsus ja alternatiivsed antimikroobse ravi võimalused parodontoloogias

**M**aailma Terviseorganisatsiooni hinnangul on resistentsus üks suurematest ohtudest inimkonnale 21. sajandil ning nõuab kiiret tegutsemist ja multidistsiplinaarset lähenemist (1). Antibiootikumresistentsust esineb suuremal või vähemal määral igas riigis. Igal aastal Euroopas (EU/EEA riikides) registreeritakse üle 670 000 antibiootikumresistentse infektsiooni ning umbes 33 000 surma seoses resistentsete haigustekitajatega, mis toob kaasa üle 1,1 miljardi euro suuruse koormuse tervishoiule (2). Ülemaailmselt sureb resistentsete infektsioonide tõttu üle 700 000 inimese aastas, ent sama kasvutrendi jätkumisel võib suremus 30 aasta pärast jõuda 10 000 000 inimeseni aastas (3). Resistentsuse levikut soodustavad ennekõike kehvemad sanitaaringimused, puudulik infektsioonikontroll ja antibiootikumide ülemäärane kasutamine (1).

Parodontoloogias kasutatakse antibiootikume mittekirurgilise parodontiidi ravi klassikalise täiendusena ras-



**Aleksandr Igotti**  
hambaarst,  
Viljandi Hambakliinik,  
Otepää Hambakliinik

kemates juhtumites (4). Üha aktuaalsemaks kerkib aga küsimus, kas antibiootikumidel on endiselt koht parodontiidi raviskeemis. Milliste juhtumite arvelt



**Dr Ene-Renate Pähkla**  
PhD  
hambaarst,  
Tigutorn, Tartu;  
lektor,  
TÜ hambaarstiteaduse  
instituut

saab vähendada oma panust antibiootikumresistentsuse levikusse ning millised alternatiivsed antimikroobse ravi võimalused ootavad hambaarste tulevikus?

## Miks tekkis resistentsus?

Osa mikroorganismide võimet pärssida teiste mikroorganismide kasvu uuriti juba 19. sajandi lõpus. 1909. aastaks oli sünteesitud esimene antibakteriaalne kemoterapeutikum arsfenamiin, mida kasutati süüfilise raviks (5). 1928. aastal avastati esimene konventsionaalne antibiootikum – penitsilliin (6). 1940. aastateks õnnestus isoleerida penitsilliini puhtamal kujul ning antibiootikumide võidukäik algas II maailmasõja aastatel (6). Antibiootikumide kasutuselevõtt tõi väga suuri muutusi meditsiinis ning andis lootust paljudele rasketele haigetele.

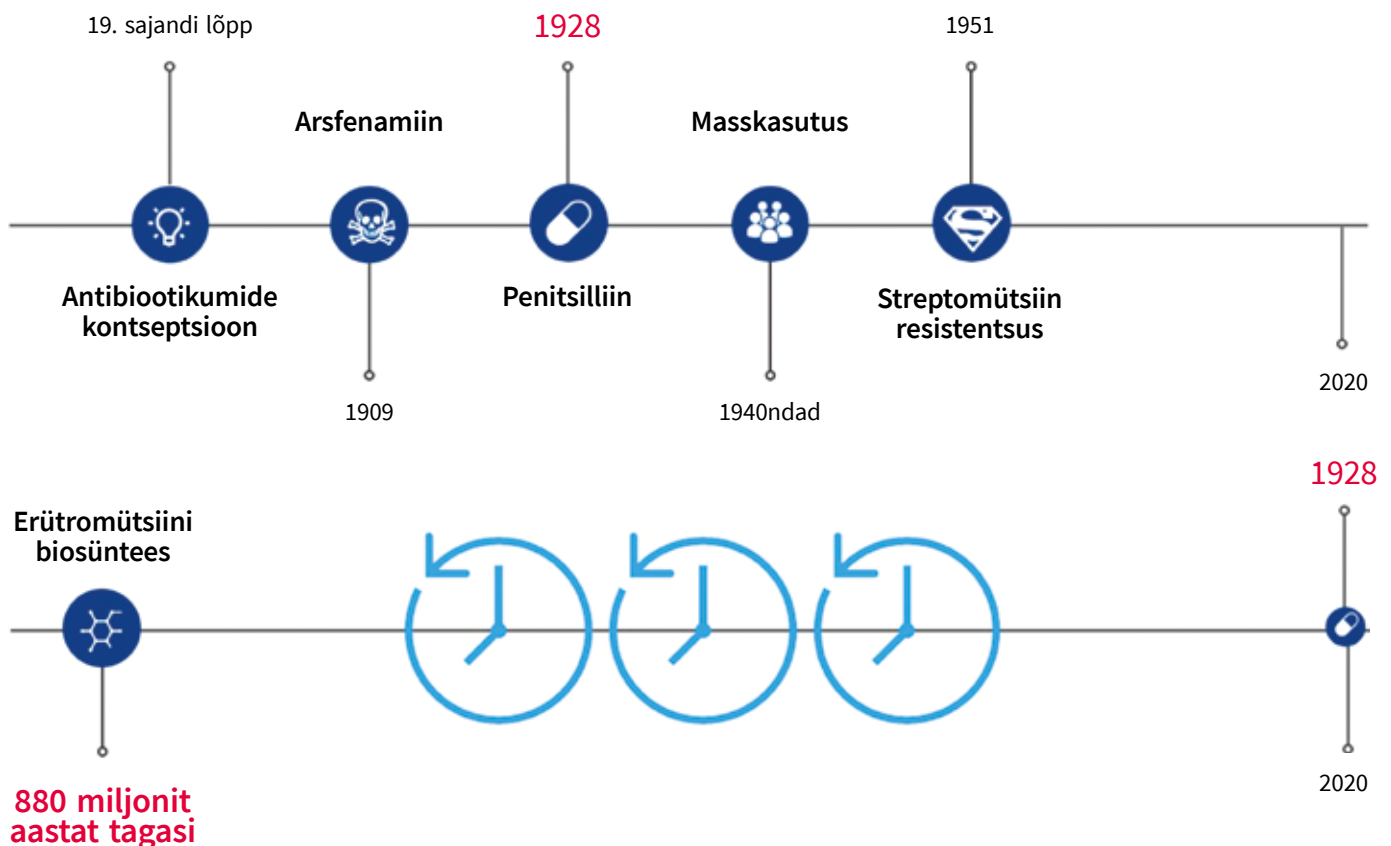
Märkimisväärne on, et juba 1950. aastatel anti teada esimestest antibiootikumiresistentsuse juhtumitest (7). Laialt levinud valearusaam on, et resistentsusgeenid ja -mehhanismid ilmusid puhtalt inimtegevuse tulemusena. Tegelikult peab resistentsuse esialgseid juuri otsima palju kaugemast minevikust. Suurem

osa mikroorganismide põhilistest resistentsusmehhanismidest kujunes välja kaua enne esimese antibiootikumi kasutuselevõttu inimese poolt (8).

Mikroorganismide võime produtseerida antibiootikume tekkis miljonite aastate eest. Näiteks erütromütsiini, streptomütsiini ja vankomütsiini biosüntees algas hinnanguliselt vastavalt 880 mln, 410 mln ja 240 mln aastat tagasi. Antibiootikumide produtseerimise võime kõrvalt pidid samal ajal arenema ka enesekaitsemehhanismid, et vältida raku “enesetappu”. Resistentsusgeenid arenesid loodusliku valiku survel ka antibiootikumiprodutseerijatega sama ökoloogilist nišši jagavatel mikroorganismidel, et samade ressurside eest efektiivsemalt konkureerida. Biokeemilised analüüsid vihjavad sellele, et resistentsust vahendavatel valkudel võis esialgu olla hoopis muu funktsioon raku elutegevuses ning vähene või täielikult puuduv afiinsus antibiootikumi suhtes.

Need valgud osutusid kasulikuks loodusliku valiku survel ning muutusid ajapikku tõhusaks resistentsusmehhanismiks. Protsess kestab tänapäevalgi – mikroorganismid täiendavad pidevalt oma biomolekulide valikut ja modifitseerivad nende kasutusvõimalusi (9).

Mikroorganismide resistentsusgeene on leitud 30 000 a vanusest Beringi igikeltsast (10). Multiresistentseid baktereid rohkem kui 14 antibiootikumi suhtes on leitud Lechuguilla koopa osadest, mis olid välismaailmast vähemalt neli miljonit aastat täielikult isoleeritud (11). Inimtegevus põhjustab seega resistentsusgeenide kontsentratsiooni suurenemist ja kiiret levikut kliinilistele patogeenidele, kuid resistentsusgeenide päritolu on palju komplekssem küsimus (8). Resistentsus on looduslik nähtus ning suurem osa resistentsusgeenidest pärineb keskkonna (eelkõige pinnase) mikroorganismide genoomist (8). (Joonis 1.)



Joonis 1. Antibiootikumide ajalugu.

## Inimese mõju resistoomile

Resistentsusgeenide looduslikku populatsiooni nimetatakse resistoomiks. Resistoom sisaldab:

- resistentsusgeene patogeensetest bakteritest, antibiootikumide tootvatest bakteritest ja krüptilisi geene bakterite kromosoomist;
- prekursorgeene, mis kodeerivad metaboolseid või nn *housekeeping*-ülesandeid, millel on madal resistentsuse aktiivsus või afiinsus antibiootikumi suhtes;
- geene, mis ei ole seotud resistentsusega, kuid võivad selektsiooni korral sellisteks muutuda (8).

Lihtsustatult võib öelda, et mitteresistentse mikroorganismi genoomis võib olla nii “vaikivaid” tõelisi resistentsusgeene kui ka potentsiaalseid resistentsusgeene. Rühmad osaliselt kattuvad ning selektsiooni surve või mutatsioonide tulemusena avalduvad resistentsed bakteritüvena.

Keskkonna resistoomi esineb muldas, pinnases ja vesikeskkonnas. Vesikeskkonnast on leitud baktereid, mis on resistentsed nii üksikutele antibiootikumidele kui ka mitmetele antibiootikumidele üheaegselt. Erinevates keskkondades antibiootikumide selektiivne surve varieerub. Looduslikus ökosüsteemis, kus mikroorganismid puutuvad kokku madalates kontsentratsioonides teiste mikroorganismide produtseeritud antimikroobsete ainetega, on resistentsus reeglina madal. Kliinilistes ökosüsteemides on antibiootikumide kontsentratsioon kõrgeim, mis põhjustab ka kõrgemat resistentsuse taset (12).

Resistentsusgeenid võivad kanduda keskkonna mikroorganismidelt kliinilistele patogeenidele ja vastupidi, samuti inimeselt inimesele ning erinevate liikide vahel. Kuigi enamik resistentsusgeenidest pärineb looduslikest ökosüsteemidest, kujunes osa välja kliinilises keskkonnas inimtegevuse tulemusena, ent nende sattumine loodusesse (näiteks jäätmete kaudu) rikastab keskkonna resistoomi (12).

Põllumajandus mängib samuti resistentsusgeenide levikus olulist rolli. Umbes 80% USA-s kasutatavatest antibiootikumidest seostatakse loomakasvatusega ehk umbes 14 600 tonni aastas. Võrdluseks – Hiina põllumajanduses kasutatakse umbes 97 000 tonni antimikroobseid aineid aastas. Euroopa Liidus kasutatakse keskmiselt 3821 tonni humaanmeditsiinis ja 8927 tonni loomakasvatuses (7).

## Resistentsuse mehhanismid

Resistentsusmehhanisme saab lihtsustatult jagada biokeemiliste radade alusel 4 rühma:

- mikroorganism ensümaatilisel muudab või lagundab antibiootikumi;
- ei lase antibiootikumil jõuda märklauni membraanide läbilaskvuse vähendamise või ravimi väljapumpamise kaudu;
- modifitseerib märklauda ühildumise takistamiseks;
- käivitab komplekssemaid metaboolseid muutusi.

Resistentsust ühe antibiootikumirühma suhtes on võimalik saavutada korraga mitme erineva mehhanismi kaudu. Kaitseviiside eelistused sõltuvad sageli konkreetse liigi ehituslikest eripäradest (13).

Oluline on eristada resistentsuse ja tolerantsuse mõistet. Resistentsus on päranduv ja konkreetset isendil mittemööduv. Resistentsed mikroorganismid erinevad mitteresistentsetest geneetiliselt. Tolerantsuse puhul pole erinevus mitte geneetiline, vaid fenotüübiline. Tolerantsus pole päranduv ning võib olla mööduva iseloomuga. Tähtsaim tolerantsuse mehhanism bakteritel on parodontiidi ravi seisukohalt biokile moodustamise võime. See adaptatsioonimehhanism on looduslikult omane paljudele bakteritele. Biokile formeerimine tõstab tolerantsust antibiootikumi suhtes 100–1000 korda. Biokilena elava koosluse olulisimad kaitse-eelised on antibiootikumi püüdmine maatriksisse, persisterite subpopulatsioonid,

hapnikugradiendi tekitamine, sülelemine, spetsiifiliste geenide ekspressioon ja resistentsusgeenide kiirem levitamine biokile bakterite vahel (14).

## Kas resistentsus on tagasipööratav?

Resistentsusega seotud mutatsioonid osutuvad sageli kulukaks raku homöostaasile, mida kirjeldab ingliskeelne termin *fitness cost* (13). Antibiootikumirikas keskkonnas on selline mutatsioon kasulik, kuid tavatingimustes võib avaldada negatiivset mõju bakteripopulatsiooni elumusele. *Fitness cost* väljendub ennekõike vähenenud kasvukiirusena (15).

Teoreetiliselt kaoks antibiootikumide kõrvaldamisega resistentsed tüve paljunemiseelise ning toimiku asendumine tundlikuma tüvega (9). Antud asjaolust on tingitud soovitus antibiootikumide rotatsiooniks ning erinevad strateegiad antibiootikumiresistentsuse piiramiseks (9). Praktikast on resistentsuse tagasipööratavus siiski palju keerulisem eesmärk. Uued mutatsioonid võivad nullistada koormavat mõju homöostaasile ning osa mutatsioonid ei ole üldse või on ainevahetusele vaid minimaalselt koormavad (9). Antibiootikumikasutuse piiramise interventsioone jälginud uurinud ei leidnud resistentsuse levimuse drastilist langust (15). Kuigi antibiootikumiresistentsuse tagasipööratavus on küsitav, saab inimkond aeglustada ja piirata resistentsete tüvede levikut (15).

Teatud kliinilistes olukordades võivad antibiootikumid märkimisväärselt mõjutada ravitulemust ning osutada elupäästvaks ravivahendiks. Näiteks kõrges riskirühmas patsiendi kirurgilisel ravil või kiirelt leviva infektsiooni puhul. Kuna antibiootikumide kasutamise kaaskasvavad mitmed riskid, sh resistentsuse kiire levik ja ravimi kõrvaltoimed, peab ordineerimine olema teaduspõhine. Iga konkreetse patsiendi puhul peab kaaluma kasu-kahju tegureid. Antibiootikumiprofülaktika ja -ravi juhendeid pidevalt muudetakse ja täiendatakse. Hambaarsti suurim

panus antibiootikumresistentsuse leviku piiramise oleks hoida ennast kursis nende muudatustega ning ning vältida antimikroobsete ravimite ordineerimist "igaks juhuks".

## Retseptide väljastamise harjumused

Hambaarstid kirjutavad välja keskmiselt iga kümnenda antibiootikumiresepti tervishoius, kuid vähemalt poole nendest retseptidest võib jätta ordineerimata. Üleliigsete kuuride sagedasemateks põhjusteks tuuakse eeskätt välja ajapuudust ravi teostamiseks, lisaks ka uute juhendite aeglast levikut hambaarstide seas, hambaarstide vähest teadlikkust antibiootikumresistentsusest, patsiendi vähest motiveeritust alustada operatiivset ravi, patsiendipoolseid ootusi ja nõudmisi ning ka patsiendi sotsiaalset tausta (16, 17).

USA-s 168 420 hambaravivisiiti analüüsinud uuring näitas, et 80,9% teostatud antibiootikumprofülaktikast polnud kooskõlas kaesaegsete piirkondlike juhenditega (17). Veel ühe USA-s tehtud uuringu andmetel järgis vaid 53% hambaarstidest nüüdisaegseid juhendeid (18). Suurbritannia uuringute andmetel polnud umbes 50% retsepti väljastamisi juhenditega kooskõlas (16). 63% hambaarstidest Belgias, 72% hambaarstidest Indias ning 86% hambaar-

stidest Hispaanias väljastasid antibiootikumide pöördumatu pulpiidi ja/või ägeda apikaalse periodontiidi puhul (19). Viimastel aastatel on siiski täheldatud põhjendamatute ordineeringute langustrendi (17, 20).

Sagenenud *A. Actinomycetemcomitans*'i resistentsusjuhtumid rõhutavad tundlikkuse määramise vajadust enne antibiootikumide kasutamist parodontiidi ravis (21). Uurimistö "Tartu maakonna kroonilise parodontiidi diagnostika ja ravi" andmetel väljastati 2001.–2006. aastatel 2102 retsepti kroonilise parodontiidi diagnoosiga ja SA TÜK mikrobioloogia laborisse saabus sama aja jooksul 409 igemetasku mikrobioota külvi (22). Uuring näitas, et süsteemsete antibiootikumide ordineerimine oli positiivses korrelatsioonis mikrobioota määramisega (22). Ajavahemikul 2009–2014 oli TÜK ühendlaborisse saadetud kokku vaid 68 igemetasku mikrobioota külvi, 2015–2016 aga mitte ühtegi proovi (TÜK ühendlabori eraandmed). Synlab Eesti OÜ labori andmetel ei ole neile alates 2014. a Eesti tellijate poolt igemetasku mikrobioota analüüse uurimiseks saadetud.

Põhjuseid võib olla mitmeid. Positiivse stsenaariumi kohaselt on parodontiidi ravi kvaliteet oluliselt tõusnud ja samuti arstide teadlikkus ravimresistentsuse probleemist kasvanud ning süsteemsete antibiootikumide asemel ka-

sutatakse alternatiivseid ravimeetodeid. Tegelik praktika aga on tõenäoliselt sarnane teiste riikide omaga: ajapuudus, juhendite ebaselgus ja muud põhjused.

## Kas antibiootikum-profülaktika on endiselt aktuaalne?

Antibiootikumravi- ja profülaktika juhendeid pidevalt täiendatakse vastavalt uute teadusuuringute tulemustele. Antibiootikumidel on endiselt tähtis roll nii infektsiooni ravi kui ka profülaktika vahendina, kuid näidustuste arv on oluliselt vähenenud.

Nüüdisaegsed antibiootikumravi juhendid on vägagi konkreetseid ja reeglina ei anna palju ruumi väärtõlgendamiseks. Ravimid on selgelt näidustatud, kui tegu on kiiresti progresseeruva infektsiooniga vähem kui 24 h jooksul; osteomüeliidi või tselluliidiga (23). Suurem osa mittekomplitseeritud odontogeensetest abstsessidest ja dentoalveolaarsetest infektsioonidest laheleb infektsiooni põhjuse eemaldamisega ehk abstsessi dreenaži, pulpotoomia/pulpektoomia või hamba ekstraktsiooni tulemusel (24).

Ravimi ordineerimise kriteeriumiks on süsteemsed nähud, nagu halb enesetunne, palavik üle 38 °C, pulss üle 100 löögi minutis, külmavärinad ja/või regionaalne lümfadenopaatia (24). Akuutne apikaalne abstsess immunokompetentsetel täiskasvanutel vajab antibiootikumravi vaid siis, kui patsiendil ilmnevad süsteemsed nähud või juure ravi/dreenaži ei saa lähima 1–2 päeva jooksul teostada (25).

On leitud, et dentoalveolaarsete infektsioonide puhul pole ilmtingimata vajadust läbida klassikalist 5–7-päevast kuuri. Hea tava on alustada 3-päevasest kuurist ning seejärel hinnata olukorda uuesti. Juhul kui süsteemsed nähud taanduvad, pole tarvis kuuri pikendada. Annustamise täpsemad juhendid on alati leitavad erialaorganisatsioonide veebilehtedel ning pole antud artiklis esitatud. Tüüpilisemalt piisab 500 mg amoksitsilliinist või 1 mln RÜ

**Antibiootikumravi- ja profülaktika juhendeid pidevalt täiendatakse vastavalt uute teadusuuringute tulemustele. Antibiootikumidel on endiselt tähtis roll nii infektsiooni ravi kui ka profülaktika vahendina, kuid näidustuste arv on oluliselt vähenenud.**





Joonis 2. Antibiootikumravi ja -profülaktika näidustused üldhambaravis.

fenoksümetüülpenitsilliinist iga 8 h järel 3–7 päeva vastavalt vajadusele. Penitsilliiniallergia korral saab ordineerida asitromütsiini või klindamütsiini. Näidustustuste lihtsustatud kokkuvõte on esitatud joonisel 2 (25).

Suuremaid vaidlusi teadusmaailmas tekitab antibiootikumprofülaktika efektiivsuse küsimus. Antibiootikumprofülaktikat hambaravis kasutati eelkõige transitoorse baktereemia ennetamiseks koormatud anamneesiga patsientidel (18). Viimaste aastate uuringud näitavad, et hambaraviprotseduurid mängivad väga väikest rolli infektsioosse endokardiidi ja periproteetilise liigesinfektsiooni tekkimisel (18). Igapäevased tegevused, nagu näiteks hambapesu või mälumine põhjustavad potentsiaalselt suuremat riski kui hambaarsti tegevus (24).

Alates 2008. aastast ei soovi Suurbritannia National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kasutada antibiootikumprofülaktikat infektsioosse endokardiidi ennetamiseks. The European Society of Cardiology (ESC) ja American Heart Associationi (AHA)

juhendid siiski endiselt soovivad teostada profülaktikat südameklapi proteesi, varasema infektsioosse endokardiidi ja kaasasündinud südamerikke puhul.

Antibiootikumprofülaktikat infektsioosse endokardiidi ennetamiseks riskirühmades teostatakse enne protseduuri kõrgema baktereemiariskiga, nagu näiteks igemeravi, ekstraktsioonid, apikoektomia, avulseerunud hamba replantatsioon, implantaatide asetamine jt protseduuride puhul (26). Tüüpiliselt piisab 2 g amoksitsilliinist (50 mg/kg lastel) 0,5–1 tund enne protseduuri. Penitsilliiniallergia puhul sobib 600 mg klindamütsiini (20 mg/kg lastel). Rutiinne antibiootikumprofülaktika periproteetilise liigesinfektsiooni ennetamiseks pole enam näidustatud (27). Juhul kui tegu on nii liigesproteesi kui ka raskelt koormatud anamneesiga, peab antibiootikumprofülaktika vajaduse üle otsustama patsiendi ortopeed (27).

Immunokomprimeeritud patsiendid, nagu näiteks ravimata HIV+, kontrollimatu diabeediga, leukeemiahaiged ja immuunsupressiivravil patsiendid vaja-

vad hea suutervise tagamist ja õigeaegset hambaravi (sh vajadusel antibiootikumravi), kuid rutiinse antibiootikumprofülaktika kasu tõestamiseks pole endiselt piisavalt andmeid. Sellistele patsientidele esmaabi osutamisel on mõistlik ennekõike konsulteerida nende raviarstiga.

Pea- ja kaelapiirkonna kiiritusravi saanud patsientide antibiootikumprofülaktika kasulikkus seatakse samuti kahtluse alla ravimi halva imendumise tõttu luukoosse. Juhendid siiski soovivad kasutada antibiootikumprofülaktikat pea ja kaela piirkonna kiiritusravi või intravenoosset bisfosfonaati saavatel patsientidel ning protseduure on soovitatav teostada haiglatingimustes. Suukaudse bisfosfonaadi puhul pole antibiootikumprofülaktika näidustatud mittekomplitseeritud hambaraviprotseduuride korral (24).

Antibiootikumprofülaktika terve inimeste seas mittekomplitseeritud protseduuride puhul ei mõjuta märkimisväärselt postoperatiivset valu, tursed, paranemist ega infektsiooniriski (24). Rutiinne antibiootikumprofülak-

tika tervetel inimestel pole näidustatud implantaatide asetamisel ega tarkusehamba eemaldamisel ning postoperatiivse infektsiooni risk on maandatud adekvaatse aseptika ja suuhügieeniga (24, 28).

## Potentsiaalsed alternatiivid antibiootikumidele parodontoloogias

Klassikaline mittekirurgiline parodontiidi ravi eeldab biokile ja hambakivi järjepidevat mehhaanilist eemaldamist krooni ja juure pindadelt spetsiaalsete vahenditega, nagu küretid, ultraheliotsikud või laserid. Biokile formeerumist kontrollitakse suuhügieeni vahenditega. Raskemate parodontiidi juhtumite puhul – kui enamik igemetaskutest on 7 mm ja rohkem, kui korrektselt teostatud mittekirurgiline ravi ei anna tulemusi ning kui tegu on agressiivsete haigusvormidega – kasutatakse antibiootikumikuure. Ravi eesmärgiks on vähendada lokaalset põletikku, soodustada normaalse mikrobioota taastumist igemetaskus, soodustada kinnituskudede regeneratsiooni ning seekaudu vähendada igemetaskute sügavust (4).

Antibiootikumteraapia pooldajad toovad välja, et antibiootikumide kliiniline efektiivsus on tõestatud, mida ei saa alati öelda uuemate alternatiivravi võimaluste kohta. Antibiootikumid vähendavad parodontaalkirurgia vajaduse tõenäosust. Samuti tuuakse välja, et antibiootikumteraapiat vajab võrdlemisi väike rühm patsiente ning seega on parodontoloogia panus antibiootikumresistentsuse levikusse võrdlemisi väike. Antibiootikumteraapia vastased rõhutavad, et selle positiivne mõju pikemas perspektiivis võib olla liiga väike võrreldes resistentsuse leviku riskiga. Uuemad antimikroobse ravi meetodid parodontoloogias võivad antibiootikumide kasutamise vajaduse minimaliseerida (4).

### Probiootikumid

Parodontiidi patogeneesi seostatakse eelkõige mikrobiaalse tasakaalu nihkumise suuõõnes. Paljud uued parodon-

toloogilised raviuuringud üritavad leida tõhusaid ja mugavaid vahendeid, mille abil soodustada mikrobiaalse tasakaalu taastumist. Üks perspektiivsematest meetoditest on klassikalise mittekirurgilise ravi täiendamine probiootikumikuuriga.

Probiootikumid on elusad mikroorganismid, mis teatud annustes on mikrobiaalse tasakaalu taastamiseks kasulikud ning suhteliselt kahjutud peremeesorganismile. Probiootilised bakterid pärinevad inimorganismist (tüüpiliselt soolestiku mikrobiotast) ning ei tohi kanda üle resistentsusgeene.

Probiootikumide võimalikeks toimemehhanismideks on välja pakutud mitmeid hüpoteese. Näiteks biokile koostise kallutamine kommensaalide kasuks, võtmepatogeenide adhesiooni-kohtade konkureeriv inhibeerimine, konkurents toitainete pärast, immuunmodulatsioon ning rakkude proliferatsiooni ja apoptoosi mõjutamine, antimikroobsete ainete süntees (näiteks laktaat või vesinikperoksiid), biokile pH ja redokspotentsiaali muutmine. (29)

Probiootikumide kasulikkus sõltub suurel määral kasutatavatest bakteriiliikidest. Parodontiidi ravi seisukohalt toovad uuringud välja kolme liigi positiivset mõju: *L. reuteri*, *L. salivarius* ja *L. brevis*. Probiootikume saab manustada tableti, pastilli, nätsu, suspensiooni, lahustuva pulbri või muul kujul. Ühtsed soovitusel annuse ja kuuri pikkuse kohta puuduvad. *L. reuteri*, *L. salivarius*'e ja *L. brevis*'e uuringutes kasutati tüüpiliselt  $10^8$  PMÜ imemistablette või pastille 2–12 nädalat 1–3 korda päevas olenevalt uuringust (29).

Kõige paremini on läbi uuritud *L. reuteri* tüved. Nende lisaväärtus kroonilise parodontiidi puhul on võrreldav süsteemsete antibiootikumide lisaväärtusega – keskmiselt 0,46 mm PPD (0,18 mm keskmises ja 0,67 mm sügavamas taskus) ja 0,42 mm CAL (30). *L. reuteri* uuringud näitasid märkimisväärset PPD, BOP, PI ja GI paranemist ka ühe aasta pärast järelkontrollis võrreldes kontrollrühmaga ilma probiootikumiteta (29). Imemistabletid on saadaval

ka Eesti apteekides. Parimad tulemused olid alati probiootikumi ja mehhaanilise puhastuse kombinatsioonis.

### Kloorheksidiin

Antiseptiliste loputusvahendite kasutamine abivahendina parodontiidi ravis on reeglina vähem efektiivne, sest lahus ei jõua subgingivaalse biokileni piisavas kontsentratsioonis. Üldine seisukoht on, et antiseptikumid aitavad kontrollida gingiviiti ning vähendada supragingivaalse biokile hulka puuduliku suuhügieeni korral.

Tingimisi võib antiseptikumid ja-gada esimeseks ja teiseks põlvkonnaks. Esimese põlvkonna ained on efektiivsed ainult vahetult pärast kasutamist (nt fenoolsed ühendid, *sanguinarine*, kvaternaarsed ammooniumühendid), teise põlvkonna ainetel on prolongeeritud toime (nt tsetüülpiridiinkloriid, kloorheksidiin).

Katu ja gingiviidi vähendamise seisukohalt kõige tõhusam vahend on kloorheksidiin. Lühiajaline katu ja gingiviidi keskmine vähenemine kloorheksidiini puhul on kuni 60%, pikaajaliselt esineb 45–61% katu vähenemist ja 27–67% gingiviidi vähenemist. Fenoolsete ühendite (*Listerine*) puhul võib lühiajaline gingiviidi/katuindeksi vähenemine ulatuda 35%-ni, pikemaajaliselt katu reduktsioon on 13,8–56,3%, gingiviidi reduktsioon 14–35,9%. Teised antiseptikumid (k.a triklosaan ja vesinikperoksiid) on väiksema efektiivsusega võrreldes kloorheksidiini ja fenoolsete ühenditega (31).

Kloorheksidiini molekulid on laetud positiivselt ning käituvad kui tugev alus. Bakteri rakumembraan koosneb fosfolipiididest kaksikkihist koos sinna integreeritud valkudega. Kaksikkihti stabiliseerivad divalentsed katioonid, nagu  $Ca^{2+}$  ja  $Mg^{2+}$ . Rakumembraan on laetud negatiivselt ning kujutab endast hüdrofoobset keskkonda. Kloorheksidiini katioonid kinnituvad membraanile, põhjustades sildade moodustumist fosfolipiidide vahel ning membraani divalentsete katioonide asendimuutust. Tulemusena tekivad membraanikihtides hüdrofiilsed

domeenid, mis mõjutavad osmoregulatsiooni ja muid membraanifunktsioone.

Sekundaarse toimena avaldub plasmaelementide leke ja ulatuslikumad kahjustused intratsellulaarselt. Kloorheksidiin on bakteriostaatiline madalamas kontsentratsioonis ning bakteritsiidne kõrgemas kontsentratsioonis (32).

Kloorheksidiin on saadaval erinevas vormis, nagu näiteks suuloputusvahend, spreid, aerosool, geel ja subgingivaalsed kiibid. Klassikaline suuloputus kloorheksidiiniga on tõhus vahend supragingivaalse katu indeksi ja igemeveritsuse indeksi vähendamiseks, kui adekvaatne suuhügieen on raskendatud (33). Juhul kui suuhügieen on rahuldav, pole rutiinne antibakteriaalne suuloputus näidustatud (34).

osa paksendajaid ja surfaktandid). 0,2% kloorheksidiin on katukontrollis statistiliselt tõhusam kui 0,12%, kuid kliiniline erinevus pole alati ilmne (34). Kuna biokilevastase toime saavutamiseks on oluline aktiivsete molekulide kättesaadavus suuõõnes, pakuti välja hüpotees, et madalamat kontsentratsiooni võib kompenseerida suurema loputusmahuga (34).

Kloorheksidiini iselahustuvad kiibid annavad keskmiselt 0,4 mm CAL-i lisaväärtust, kui täiendada nendega konventsionaalset mittekirurgilist parodontiidi ravi. Kloorheksidiinkiipide tõhusus parodontiidi ravi täiendusena on võrreldav süsteemsete antibiootikumide, lokaalsete antibiootikumide (doksütsükliini) ja fotodünaamilise teraapia toimega, kuid see vajab täiendavaid uuringuid teaduspõhisema valiku langetamiseks. Kiipide

ajaliste suuloputuskuuride järgselt avastati vähenenud kloorheksidiini-tundlikkusega *Streptococcus sanguinis*'e isolaatide (32). Terve rida katseid ja uuringuid näitas, et bakterite pidev eksponeeritus subinhibitoorsetele kloorheksidiini annustele tõstab tüvede MIK (k.a. nt *A. actinomycetemcomitans*'i ja *P. gingivalis*'e puhul) (32). Avastatakse näiteid kloorheksidiini ja antibiootikumide resistentsuse kohta. Eksponeeritus kloorheksidiinile indutseerib persisterite ilmumist *S. mutans*'i ja *C. albicans*'i biokiles (32). Antiseptikumide põhjendamatu rutiinne ordineerimine võib panustada resistentsuse levikusse.

### Fotodünaamiline teraapia

Fotodünaamilise ravi/teraapia põhimõtted kujunesid välja juba 1900. aastate alguses. Ajalooliselt keskendus suur osa uuringuid kasvavate ravile. Fotodünaamilise teraapia rakendamine parodontoloogias antimikroobse abivahendina sai suuremat tähelepanu viimastel aastakümnetel.

Teraapia käigus kantakse sihtmärkrakkudele spetsiaalseid värvimolekule (nn fotosensibilisaatoreid) ning aktiveeritakse neid sobivas lainepikkuses valgusega. Tulemusena vabanevad reaktiivsed hapnikuosakesed, nagu peroksiid, superoksiid, hüdroksüülrühmad ja monohapnik. Need omakorda kahjustavad pöördumatult rakumembraani ning intratsellulaarseid valke, organelle ja DNA-d. Toksiline toime on väga lühiajaline ja lokaalne.

Fotodünaamilise teraapia sihtmärgina saab kasutada erinevaid mikroorganisme, kuid toime G(-) bakteritesse on reeglina tagasihoidlikum. Teraapia hävitab ca 63% planktoonsetest katubakteritest ja vaid 32% biokilebakteritest (37).

Tänapäeval on teada üle 400 erineva fotosensibilisaatori ning nende aktiveerimiseks kasutatakse tavaliselt lainepikkusi 650–900 nm vahemikus (38). Kõige suurema kliinilise potentsiaaliga fotosensibilisaatorid on toluidiinsinine ja metüleensinine (39). Märkimisväärseid tulemusi biokile redutseerimisel andsid ka Bengali roosa, malahhiitroheline ja erütrosiin (37).

## Antibiootikumteraapia vastased rõhutavad, et selle positiivne mõju pikemas perspektiivis võib olla liiga väike võrreldes resistentsuse leviku riskiga.



Suuloputuskuur kloorheksidiiniga kui täiendus mittekirurgilisele mehhaanilisele parodontiidi ravile näitab paremaid PPD ja CAL-i tulemusi võrreldes kontrollrühmaga, kus teostati ainult mehhaanilist ravi (33). Samas on statistiliselt olulist erinevust täheldatud ainult PPD puhul – keskmiselt 0,3 mm 40–60 päeva järelkontrollis ning 0,24 mm 180 päeva päeva järelkontrollis (33). See tähendab, et kloorheksidiiniga suuloputuse kliiniline kasu parodontiidi ravi täiendusena võib olla suhteliselt tagasihoidlik.

Kuurina soovitatakse tüüpiliselt 0,12–0,2% lahust kaks korda päevas 15–30 päeva, 10–15 ml ca 30 sekundi jooksul (33). Loputatakse hammaste harjamisest erineval ajal, et vältida kloorheksidiini deaktiveerimist anioonidega (nt

eeleis võrreldes konventsionaalse irrigatsiooniga on vaieldav, kuid lokaalsel manustamisel võib sihtmärgini jõuda rohkem aktiivseid molekulid. Enne rutiinset kloorheksidiini ordineerimist tuleb kaaluda võimaliku kasu ja kõrvaltoimete suhet (35).

Kloorheksidiini sagedasemate kõrvaltoimetenähtena kirjeldatakse hammaste pigmentatsiooni, pöörduvat epiteeli deskvamatsiooni ja düsgeusiat (33). Viimastel aastatel on pööratud rohkem tähelepanu kloorheksidiini resistentsuse küsimusele.

Biotsiidide, k.a. kloorheksidiini resistentsuse levikut on pikemat aega peetud vähetõenäoliseks ning tänapäevani pole ühtset seisukohta ega häid biotsiidiresistentsuse kirjeldusi (36). Juba 1972. aastal publitseeriti esimesi artikleid, kus pika-



Joonis 3. Alternatiivsed antimikroobse ravi võimalused.

Toluidiinsinine kinnitub paremini G(-) bakterite lipopolüsahhariididele võrreldes metüleensinise (37). Toluidiinsinisel on vaja ca 1 min siht-rakkude küllastumiseks värvainega, seejärel toimub aktiveerimine ca 630 nm valgusega (37). Rakkude küllastumiseks metüleensinise on vaja ca 5 min, seejärel toimub aktiveerimine ca 660 nm valgusega (37).

Fotodünaamilise teraapia tõhusus võib mõjutada fotosensibilisaatori kontsentratsioon, värvainega küllastumise aeg, keskkonna pH, eksudaatide olemasolu ja valgusallika parameetrid. Osa uuringuid näitab, et liiga suure värviküllastuse puhul langeb toluidiinsinise efektiivsus. Nimelt absorbeerivad rakkudele mittekinnitunud vabad toluidiinsinise molekulid osa footoneid põhjustamata raviefekti.

Fotodünaamilise ravi efektiivsus monoterapijana või abivahendina konvetsionaalsele mehhaanilisele ravile on vastuoluline teema. Kliiniliste uuringute protokollid varieeruvad omavahel nii palju, et võrdluste teostamine on raskendatud. Fotodünaamilisel teraapial on kliiniline toime, kuid ei saa väita, et see toime oleks parem võrreldes teiste abistavate teraapiatega. Küpse biokile puhul jõuavad

fotosensibilisaatorid vaid väliskihitideni. Seega on parema tulemuse saavutamiseks endiselt soovitatud eelkõige lõhkuda biokilet mehhaaniliselt ning alles seejärel kasutada fotodünaamilisi meetodeid.

Soovitatakse kasutada fotodünaamilist teraapiat järelravi vahendina, et säästa juurepinda, kinnituskudesid ja ennetada dentiinitundlikkust. Teraapia suurimate eelistena tuuakse välja väiksemat kahju kõrvalkudedele, antibiootikumresistentsuse leviku vältimist, lühemaid visiidite ja vähenenud ebamugavust patsiendi jaoks (37).

Osa uuringutest rõhutab, et fotodünaamiline teraapia on mõnevõrra efektiivsem kui mehhaaniline ravi bakterite koguhulga vähendamiseks igemetasku. Samuti on näidatud, et fotodünaamiline ravi võib statistiliselt oluliselt parandada BOP indeksit. Abivahendina mehhaanilisele ravile on näidatud igemetasku lisavähendamist 0,19 mm 3 kuu järelkontrollis ja 0,27 mm 6 kuu järelkontrollis. CAL-i väärtustest lisandus keskmiselt 0,21 mm 3 kuu järelkontrollis ja 0,37 mm 6 kuu järelkontrollis. Sellised PPD ja CAL-i muutused on väga väikese kliinilise tähtsusega ning ravi teostamisel on oluline kaaluda võimalikke eeliseid ja puudusi patsiendi jaoks. Teraapia toime

hindamiseks on vaja rohkem standardiseeritud võrdlusuuringuid (39).

#### Tulevikuravimid

Artiklis on toodud lühiülevaade vaid kolmest kõige põhjalikumalt uuritud ravimeetodist. Lisaks nendele on autori 2020. a lõputöös “Antibiootikumresistentsus ja alternatiivsed antimikroobse ravi võimalused parodontoloogias” täpsemalt käsitletud mitmeid potentsiaalselt võimsaid antimikroobseid vahendeid, nagu parodontoloogilised vaktsiinid, fagoterapia, adhesioonivastane teraapia ja antimikroobsed peptiidid. Nii vaktsiinidel kui ka fagoterapial on ennustatav võime väga täpselt ja kullutõhusalt vähendada biokile võtmepatogeenide hulka ja soodustada mikrobialse tasakaalu taastumist. Osa loomsetest uuringutest näitab häid tulemusi. Paraku pole neid meetodeid piisavalt uuritud inimese peal reaalses kliinilistes tingimustes. Ka adhesioonivastaste ainete (sh nanotehnoloogiliste struktuuride) kohta pole hetkeseisuga piisavalt uuringuid, et rakendada neid igapäevases kliinilises töös. Alternatiivsete antimikroobse ravi võimaluste lühikokkuvõtte autori lõputöö andmetel on esitatud joonisel 3.



## Kokkuvõte

Üldhambaarstidel on märkimisväärne roll antibiootikumresistentsuse piiramisel, kuna keskmiselt iga kümnes antibiootikumiresept meditsiinis on väljastatud hambaarsti poolt. Hambaarst peab regulaarselt viima ennast kurssi uuendustega antibiootikumide kasutamise valdkonnas ning vältima antimikroobsete ravimite ordineerimist “igaks juhuks”. Parodontoloogias on antibiootikumid klassikaline abivahend mittekirurgilises mehhaanilises parodontiidi ravis. Nende efektiivsus on tõestatud, kuid kliiniline kasu on sageli liiga väike võrreldes antibiootikumresistentsuse selekteerimise ohuga.

Viimastel aastakümnetel on võetud luubi alla mitmeid uusi alternatiive antibiootikumravile, mis oleksid sama efektiivsed, kuid ei põhjustaks resistentsuse levikut. Hetkeseisuga kõige lähemal antibiootikumide asendamisele täiendava ravina on *L. reuteri* probiootikumid, lokaalne kloorheksidiini aplikatsioon ja fotodünaamiline ravi toluidiini- või metüleensinisega. Ühtki eelmainitud meetodit ei saa praeguste andmete kohaselt pidada teistest märkimisväärselt paremaks ning ükski nendest ei asenda parodontoloogilist depuratsiooni. Meetodite tõhususe hindamiseks on vaja uusi kliinilisi uuringuid. Vaktsiinid ja fagoteraapia on potentsiaalselt võimsad tulevikuvahendid, mis võivad väga täpselt ja kulutõhusalt vähendada biokile võtme patogeenide hulka ja soodustada mikrobiaalse tasakaalu taastumist. Loomsetes katsetes on saavutatud häid tulemusi, milliseid saavad kinnitada või ümber lükata vaid hästi korraldatud ini-muuringud tulevikus. **H**

## Kasutatud kirjandus

1. Antibiotic resistance. (2018). Maailma Terviseorganisatsioon. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (30.03.2020).
2. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. (2019). The European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm.
3. O'Neill, J. (2014). Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. The Review on Antimicrobial Resistance.
4. Madianos, P., Shapira, L., Mombelli, A. (2016). Is it time for a rethink on the use of antibio-

tics to treat periodontitis? The pros and cons. *PerioInsight*, 2: 2–4.

5. Bosch, F., Rosich, L. (2008). The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize. *Pharmacology*, 82 (3): 171–179.
6. Tan, S. Y., Tatsumura, Y. (2015). Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J*, 56 (7): 366–367.
7. Xiong, W., Sun, Y., Zeng, Z. (2018). Antimicrobial use and antimicrobial resistance in food animals. *Environmental Science and Pollution Research*, 25 (19): 18377–18384.
8. Perry, J. A., Westman, E. L., Wright, G. D. (2014). The antibiotic resistome: what's new? *Current Opinion in Microbiology*, 21: 45–50.
9. Wright, G. D. (2007). The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology*, 5 (3): 175–186.
10. D'Costa, V. M., King, C. E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W. W., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debryne, R., Golding, G. B., Poinar, H. N., Wright, G. D. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 477 (7365): 457–461.
11. Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Kotela, K., Banks, E. D., Johnston, M. D., Barton, H. A., Wright, G. D. (2012). Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One*, 7 (4): e34953.
12. Martinez, J. L. (2014). General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today*. Technologies, 11: 33–39.
13. Munita, J. M., Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, 4 (2).
14. Olsen, I. (2015). Biofilm-specific antibiotic tolerance and resistance. *Eur J Clin Microbiology and Infectious Dis*, 34 (5): 877–886.
15. Sundqvist, M. (2014). Reversibility of antibiotic resistance. *Upsala J Med Sciences*, 119 (2): 142–148.
16. Teoh, L., Stewart, K., Marino, R., McCullough, M. (2018). Antibiotic resistance and relevance to general dental practice in Australia. *Australian Dental Journal*, 63 (4): 414–421.
17. Suda, K. J., Calip, G. S., Zhou, J., Rowan, S., Gross, A. E., Hershov, R. C., Perez, R. I., McGregor, J. C., Evans, C. T. (2019). Assessment of the appropriateness of antibiotic prescriptions for infection prophylaxis before dental procedures, 2011 to 2015. *JAMA Network Open*, 2 (5): e193909.
18. Spittle, L. S., Muzzin, K. B., Campbell, P. R., DeWald, J. P., Rivera-Hidalgo, F. (2017). Current prescribing Practices for Antibiotic Prophylaxis: A Survey of Dental Practitioners. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 18 (7): 559–566.
19. Johnson, T. M., Hawkes, J. (2014). Awareness of antibiotic prescribing and resistance in primary dental care. *Prim Dent J*, 3 (4): 44–47.
20. Preus, H. R., Fredriksen, K. W., Vogsland, A. E., Sandvik, L., Grytten, J. I. (2017). Antibioticprescribing habits among Norwegian dentists: a survey over 25 years (1990–2015). *Eur J Oral Sci*, 125 (4): 280–287.
21. Nibali, L., Koidou, V. P., Hamborg, T., Donos, N. (2019). Empirical or microbiologically guided systemic antimicrobials as adjuncts to non-surgical periodontal therapy? A systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 46 (10): 999–1012.
22. Pähkla, E.-R., Koppel, T., Saag, M., Naaber, P., Treumuth, M., Sepp, E., Lõivukene, K. (2008). Kroonilise parodontiidi diagnostika ja antibiootikumravi Lõuna-Eestis. *Eesti Arst*, 87 (11): 841–846.
23. Segura-Egea, J. J., Gould, K., Şen, B. H., Jonasson, P., Cotti, E., Mazzoni, A., Sunay, H., Tjäderhane, L., Dummer, P. M. H. (2018). European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. *International Endodontic Journal*, 51 (1): 20–25.
24. Palmer, N. O. A. (2016). Antimicrobial Resistance and Antibiotic Prescribing in Dental Practice. *Dental Update*, 43 (10): 954–958, 960.
25. Lockhart, P. B., Tampi, M. P., Abt, E., Aminoshariae, A., Durkin, M. J., Fouad, A. F., Gopal, P., Hatten, B. W., Kennedy, E., Lang, M. S., Patton, L. L., Paumier, T., Suda, K. J., Pilcher, L., Urquhart, O., O'Brien, K. K., Carrasco-Labra, A. (2019). 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*, 150 (11): 906–921.e12.
26. Kaya, C. T., Erol, C. (2018). How to achieve infective endocarditis prophylaxis. *E-journal of Cardiology Practice*, 16 (33).
27. Meyer, D. M. (2015). Providing clarity on evidence-based prophylactic guidelines for prosthetic joint infections. *J Am Dent Assoc*, 146 (1): 3–5.
28. Gill, A. S., Morrissey, H., Rahman, A. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures. *Medicina (Kaunas)*, 54 (6): 95.
29. Matsubara, V. H., Bandara, H. M., Ishikawa, K. H., Mayer, M. P., Samaranyake, L. P. (2016). The role of probiotic bacteria in managing periodontal disease: a systematic review. *Expert Review: anti-infective therapy*, 14 (7): 643–655.
30. Martin-Cabezas, R., Davideau, J.-L., Tenenbaum, H., Huck, O. (2016). Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 43: 520–530.
31. Krayer, J. W., Leite, R. S., Kirkwood, K. L. (2010). Non-surgical chemotherapeutic treatment strategies for the management of periodontal diseases. *Dental Clinics of North America*, 54 (1): 13–33.
32. Cieplik, F., Jakubovics, N. S., Buchalla, W., Maisch, T., Hellwig, E., Al-Ahmad, A. (2019). Resistance toward chlorhexidine in oral bacteria – is there cause for concern? *Front Microbiol*, 10: 587.
33. Costa, L. F. N. P. D., Amaral, C. D. S. F., Barbirato, D. D. S., Leão, A. T. T., Fogacci, M. F. (2017). Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Am Dent Assoc*, 148 (5): 308–318.
34. Haydari, M., Bardakci, A. G., Koldsland, O. C., Aass, A. M., Sandvik, L., Preus, H. R. (2017). Comparing the effect of 0.06%, 0.12% and 0.2% Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: a parallel group, double masked randomized clinical trial. *BMC Oral Health*, 17 (1): 118.
35. Smiley, C. J., Tracy, S. L., Abt, E., Michalowicz, B. S., John, M. T., Gunsolley, J., Cobb, C. M., Rossmann, J., Harrel, S. K., Forrest, J. L., Hujoel, P. P., Norraian, K. W., Greenwell, H., Frantsve-Hawley, J., Estrich, C., Hanson, N. (2015). Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc*, 146: 508–524.
36. Kampf, G. (2016). Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? *The Journal of Hospital Infection*, 94 (3): 213–227.
37. Passanezi, E., Damante, C. A., Rezende, M. L. R. D., Greggi, S. L. A. (2014). Lasers in periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 67 (1): 268–291.
38. Meimandi, M., Talebi Ardakani, M. R., Esmail Nejad, A., Yousefnejad, P., Saebi, K., Tayeed, M. H. (2017). The effect of photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: a review of literature. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 8 (Suppl 1): S7–S11.
39. Cobb, C. M. (2017). Lasers and the treatment of periodontitis: the essence and the noise. *Periodontology 2000*, 75 (1): 205–295.