

FOKAL İNFEKSİYONLAR

[Focal infections]

Böyle refere edilir: Cited as:

Aydın M. Fokal infeksiyon. Ed. Cengiz, Mısırlıgil, Aydın. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel Mikrobiyoloji. Konu 27 Sa 237-244 Güneş Yayınevi Ankara 2004

ABSTRACT

This chapter defines what focal infection is, how can be detected, which mechanisms operate.

There are two main mechanisms. First mechanism is well known that is bacteriemia causes far organ diseases. Near organ invading by infective microorganisms is not focal infection but dissemination only.

The second occurs is immun mechanism. It is less known and having five routes:

1. Antigen leakage from infective focus
2. Antigen-antibody complexes at periphery
3. Heterophil antibody reactions
4. Otoantibodies
5. Allergy to infective focus (last episode is usually Type IV hypersensitivity)

This chapter reviews these mechanisms and how an odontogenic focal infective focus can be diagnosed

TANIMI ve MEKANİZMASI:

Fokal (focal) kelimesi, fokus (focus=odak) ve lokal (local=bölgesel) kelimelerinden oluşur. Fokal infeksiyon vakalarında genellikle organizmanın bir yerinde kronikleşmiş ve gizli kalmış bir infeksiyon bulunur. Buna **infektif odak** denir. Buradan organizmanın bütününe yayılan mikroorganizmalar ve mikrop atijenleri konağın diğer duyarlı organ ve dokularında infeksiyon veya inflamasyona sebep olur. Yayılma ile oluşan bu yeni hastalığa **fokal infeksiyon** denir. Fokal infeksiyon terimi, kolayca tespit edilemeyen, subklinik ve asemptomatik seyreden sessiz bir infeksiyonun, uzak organ ve dokularda sebep olduğu hastalıkları ifade eder. Bu hastalıklar lokal başlayıp

zamanla sistematize olabilir, inflamasyon (infeksiyon değil) şeklinde olabilir ve bazen tek bir tane olmayabilir.

Lokalize bir infeksiyonun başka bir dokuda hastalığa sebep olması için 2 mekanizma vardır; 1) bakteriyemi ve 2) immün mekanizma:

1- BAKTERİYEMİ MEKANİZMASI:

Hastalığa sebep olan bakteriler infektif odaktan kan veya lenf dolaşımı yolu ile yayılarak uzak organ ve dokulara ulaşır. Duyarlı olduğu dokuya yerleşerek orada fokal infeksiyonu başlatır. Yakın anatomik komşuluk sebebiyle meydana gelen yayılmalar (bulaşma) fokal infeksiyon çerçevesinin dışında ele alınır. Örneğin üst çene

büyük azılarının apikal infeksiyonlarından kaynağını alan odontojen maksiller sinüzit, anatomik komşuluk sebebiyle meydana geldiyse fokal infeksiyon tanımına uymaz. İnfektif odak olabilecek subklinik infeksiyonların sık rastlananları (görülme sıklıklarına göre) şunlardır: tonsillit, bütün dental infeksiyonlar (periapikal ve periodontal lezyonlar), sinüzit, otit, üretrit, safra kesesi iltihabı, sistit, endometrit, apandisit, pasanis. Ayrıca bakteriyemiler, nadir de olsa sindirim kanalında bulunabilecek divertikül tabanından da kaynağını alabilir.

Konağın hastalanan dokusu, bakteriyemi yapan mikroorganizmaya en duyarlı olan dokudur ve yeni oluşan hastalık endokardit, myokardit, üveit, glomerülonefrit, menenjit, artrit gibi kendi başına ayrı bir hastalıktır. Böyle hastalar, infektif odaktan habersiz olarak bakteriyemi sonucu hastalanan organlarındaki şikayetleri sebebiyle kliniğe başvururlar.

Odontojen fokal infeksiyon yapan bakteriler:

Odontojen kaynaklı bakteriyemilere en sık sebep olan bakteriler görülme sıklıklarına göre: C grubu streptokoklar (*S. viridans*, *S. salivarius*, *S. mitior*, *S. mitis*, *S. morbillorum*, *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. intermedius*, *S. anginosus*), *Streptococcus faecalis*, *Prevotella oris*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Eubacterium* ve *Peptostreptococcus*'lardır. (Tonsiller kaynaklı fokal infeksiyonlardan *Streptococcus pyogenes*, safra kesesi kaynaklı olanlardan *E. coli* en sık bakteriyemi sebebidir).

Bu bakterilerden bilhassa C grubu streptokoklar periapikal dokudan sistemik dolaşıma katılmaya meğillidirler. Deney hayvanlarının steril diş pulpalarına inoküle edilen *S. mutans* sistemik kan dolaşımından izole edilebilmektedir. Steril diş pulpasına *S. pyogenes* inokülasyonları yapıldığında, hem pozitif kan kültürü

elde edilir, hem de geç dönemde ASO titresinde bir artış görülür. Diş pulpası ve periapikal dokular tonsillerden sonra en makul infektif odaktır.

İlginçtirki, ağızdaki infektif odağın daima ve sadece kalıcı flora üyeleri fokal infeksiyona sebep olmaktadır, ağızın geçici flora üyeleri fokal infeksiyon yapmamaktadır. Örneğin oral patojen olmayan *Yersinia*, *Klebsiella* veya *Proteus* gibi bir bakteriden kaynaklanan odontojen fokal infeksiyon rapor edilmemiştir. Bakteriyemiden sorumlu olan mikroorganizma genellikle infektif odağın kalıcı florasına ait olduğu için, infektif odağın adresi hakkında ipucu verebilir. Bu bakteri infekte kök kanalı veya periodontal infeksiyonlarda sık rastlanan bir bakteriyse fokal infeksiyonun odontojen kaynaklı olabileceği düşünülmelidir. İmmün sistem yetmezliklerinde hiçbir bakteri listesi veya kural gözetilmeksizin hemen hepsinin herhangi bir anda bakteriyemi yapabileceği hatırlanmalıdır.

Bakteriyemi sebepleri:

Manikür, pedikür veya derinin tıraş edildiği durumlarda bile 50-100 tane bakteri hücresi sistemik dolaşıma katılabilir. Sağlıklı bireylerde bu bakteriler 5-20 dakika içerisinde immün hücreler tarafından yok edilirler. Bunlar normal değerlerdir. Bu durum, duyarlı veya immünsprese bireylerde, bazen uzak organ ve dokularda bakteri kolonizasyonu ve fokal infeksiyon ile sonuçlanabilir.

1. İnfektif odağın manüplasyonu: İnfektif odağa dışarıdan gelebilecek mekanik uyarılar bakteriyemi şansını ve dolaşıma katılan bakteri sayısını artırır. Örneğin, ne kadar steril koşullarda yapılırsa yapılsın diş çekimini takiben bakteriyemi meydana gelmesi ihtimali %55-100 olarak tespit edilmiştir. Herhangi bir kanamanın olmadığı, masum bir kök kanalı tedavisi bile fokal

infeksiyona sebep olabilir. Bir çalışmada, asemptomatik apikal periodontitisi olan 26 hastanın kök kanalı tedavileri yapılmadan önce kök kanalı floraları tespit edilmiş ve diş tedavisinden 10 dakika sonra hastaların kanlarında bu bakterilerin ve antijenlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, %31-54 vakada bakteriyemi gelişmiş ve kan kültürlerinden toplam 132 tane kök kanalı patojeni izole edilmiştir. Bu bakterilerin hepsi, tedavinin yapıldığı hastanın kendi infekte dişinin kök kanalı içerisinde önceden bulunan bakterilerdir. İzole edilen bu bakteriler: *Propionibacterium acne*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Fusobacterium nucleatum* ss. *vincentii*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Actinomyces israelii*, *Streptococcus intermedius* ve *Streptococcus sanguis* olarak tespit edilmiştir.

Bir başka çalışmada, 183 diş çekiminden hemen sonra hastaların kan kültürleri yapılmış, 132 tanesinde pozitif kültür sonucu elde edilmiştir. Kandan üretilen bakteriler : *Eubacterium* (n=40), *Peptostreptococcus* (n=40), *Propionibacterium* (n=20), *Lactobacillus* (n=15), *Streptococcus* (n=13); *Staphylococcus* (n=12) dur. Bu bakterilerden *Staphylococcus* hariç diğerleri kök kanalı patojenidir.

Asemptomatik ve nekrotik iki tane süt azısından kaynaklanan *Streptococcus milleri* bakteriyemisi ve buna bağlı olarak gelişen bir akciğer apsesi bildirilmiştir. Tedaviye direnen bakteriyel sebepli pnömoni ve nefrit vakalarında ağızda, tonsillerde ve paranazal sinüslerde fokal enfeksiyon odağı aranması doğru olur.

2. Kötü ağız hijyeni: İnfektif odaktaki kalıcı flora üyelerinin sayısı ve çeşitliliği arttıkça bakteriyemi şansı da artar. Apikal periodontitiste çoğu anaerop olan yaklaşık 150, marginal periodontitiste yaklaşık 350 civarında

mikroorganizma çeşidi bulunabilir (karşılaştırmak amacıyla hatırlanmalıdırki, dışkı florasında yaklaşık 240 bakteri çeşidi bulunur). Fena ağız hijyeni veya infekte periodonsiyumu bulunan bireylerde bu mikroorganizmalardan bir kısmının hasarlı dokudan sistemik kan dolaşımına geçmesi sürpriz değildir.

Kötü ağız hijyeni olan bir bireyde basit bir diş çekimiyle oluşan paraspinal apse rapor edilmiştir. Bu vakada beyin omurilik sıvısında oral patojenler üremiştir.

3. İmmünsüpresyon ve Spontan bakteriyemiler: Odontojen (ve tonsiller) infektif odaklar herhangi bir diş çekimi veya diş tedavisi gibi bir manüplasyon gerekmeden, spontan bakteriyemiler de yapabilirler. Bilhassa immün sisteminde önceden bir defekt bulunan bireylerde, yaşlılarda, yeni doğanlarda, şeker ve kalp hastalarında spontan bakteriyemiler daha mümkündür.

Bireyde önceden kalp hastalığı bulunması durumunda, bakteriyemi önemli bir tehdit oluşturur. 171 kalp hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, en fazla sıklıkla bakteriyemi sebebi olan dişhekimi müdahalesinin "kök kanalı tedavisi" olduğu gösterilmiştir. En sık bakteriyemiyi ise *Streptococcus viridans* yapmaktadır, ve profilaksi yapılsa bile %5-10 koruyucu olabilmektedir.

Sebepsiz yüksek ateş ile hastahaneye müracat eden ve bir tanı konulamayan 498 tane çocuk hasta incelendiğinde, 50 tanesinde streptokok bakteriyemisi bulunduğu tespit edilmiştir. Sebepsiz tekrarlayan bir vertebral osteomyelit ve bir de psoas apsесinden *Streptococcus constellatus* izole edilmiştir. Ayrıca atrial septum defekti olan bir hastanın bakteriyemisinde kan kültüründen *Fusobacterium nucleatum* izole etmiştir. Bütün bu bakterilerin aynı hastanın ağızında da bulunuyor olması, bakteriyeminin kaynağının

infekte dişler olduğunu telkin etmektedir. İnfektif endokardit tanısıyla hastahaneye yatan çocukların %30.5'inin sebebi odontojen fokal infeksiyon olarak bulunmuştur.

Bu sebeple, en başta kalp hastaları olmak üzere, yaşlılar, şeker hastaları, radyoterapi alanlar, kortizol kullananlar, gibi immünsüpresif bireylerde diş tedavisi işleminden önce antibiyotik profilaksisi yapılması doğru olur. Halbuki sağlıklı bireylerde bakteriyemi yoluyla fokal infeksiyon oluşması için bakteriyeminin uzun sürmesi, dolaşıma katılan bakteri sayısının yüksek olması ve konak dokuda önceden bir hasar bulunması gerekir.

Bakteriyemi ile yayılan fokal infeksiyonlara, kan kültürü ile tanı konulabilir. Hastalığın belirtilerinin fazla olduğu dönemde arka arkaya tekrarlanan kan kültürlerinde patojen bakteriyi üretmek mümkündür.

2- İMMÜN MEKANİZMA:

Fokal infeksiyon ortaya çıkması için bakteriyemi şart değildir. İnfektif odaktan dolaşıma sızan antijenler ve oluşan antijen-antikor kompleksleri konağın sinovyal membranları ve damar endoteli gibi dokularında birikerek hasara sebep olabilir. Bu sırada kan kültürleri negatiftir. Hatta konağın ikinci defa hastalanan dokusundan alınan materyalde de patojen bakteri bulunmaz. Hastalık tablosu, adresi belirsiz bir infektif odaktan dokulara dağılmış antijen, ve bu antijenlerin oluşturduğu antijen-antikor komplekslerinin sebep olduğu hasar şeklinde özetlenir. Aslında immün mekanizma ile ortaya çıkan fokal infeksiyonlara "fokal inflamasyon" terimini kullanmak belkide daha makul olurdu. Çünkü, bu mekanizma ile gelişen fokal infeksiyon tam bir infeksiyon değildir, daha çok bir inflamasyondur.

Farelerin dişeti dokusuna bakterinin (kendisi değil) sadece antijeni injekte

edilerek diz eklemine inflamasyon geliştirmek mümkündür. Bu farelerin eklem sıvısının histokimyasal incelemesinde nötrofil degranülasyonu, IL-3 ve IL-6 bulunduğu görülür (bu sitokinler romatoid artrit'in immün profiline uyar).

Periapikal apseli ve bakteriyemisi bulunmayan hastaların serum globülinlerindeki ve ısı şok proteinlerindeki artış bize göstermektedirki; immün sistem, adresi belli olmasa bile konakta bir infektif odağın varlığının farkında olur, uyarılır ve sürekli bir uyarı durumunda kalır. Bu durum uzadığında konağın humoral ve selüler immün profili değişir, yanlış immün reaksiyonlar ortaya çıkar, sonuçta doku hasarı başlar. Antijenik uyarı devam ettiğinde konakta daha yaygın seyreden ve özgül olmayan hedeflere yönelik immün cevaplar gelişir, hastalık sistematize olur, daha fazla dokuyu içerisine alan bir inflamasyon kimliği kazanır (disemine intravasküler koagülasyon, sistemik lupus veya romatoid artrit gibi).

İmmün mekanizmayla gelişen fokal infeksiyonlarda beş tane ana hasar mekanizması bilinmektedir:

1. Antijen sızıntısı: İnfektif odak yeterince kronikleştiğinde, konak savunması tarafından fibroepitelyal bir duvar ile enkapsüle edilir. Bu durum infektif odaktan dolaşıma bakteri geçişini büyük ölçüde durdurur, fakat antijenemiyi tamamen durduramaz. Kronik periapikal apselerin periferinde ve subanguler lenf nodlarında infektif odaktan sızan antijenlerin varlığı gösterilmiştir. Bilhassa infeksiyon merkezindeki basıncın arttığı dönemlerde antijenler dolaşıma daha kolay sızarlar. Bu antijenin bir kısmı antikorlar ile bağlanırken diğer bir kısmı ise konağın muhtelif organ ve uzak dokularına diffüz şekilde dağılır. Böyle durumlarda humoral savunma elemanları antijen ile sıcak teması temin edemezler. Fagositik hücreler,

doku içerisine infiltre olduktan sonra, litik enzimlerini antijene en yakın bölgede boşaltarak konak dokunun harabiyetine sebep olurlar. Öteyandan bu antijenlere karşı hazırlanan antikorlar dolaşımda birikerek Tip-3 aşırı duyarlılığa eğilim başlatır.

Bir çalışmada, kronik hipertrofik tonsillitli hastaların kanlarında bulunan TNF α , IL-1a ve IL-6 seviyeleri ölçüldükten sonra hastaların tonsillerinin üzerine bir cisim ile kısa bir süre baskı uygulanmış ve 3 saat sonra kandaki sitokinler yeniden ölçülmüştür. Kan kültürü negatif olmasına rağmen başta TNF α olmak üzere diğer monosit kaynaklı sitokinlerde artış görülmüştür. Bu çalışma antijen sızıntısını doğrular niteliktedir.

Sadece tonsiller değil aynı zamanda periapikal radyolusensi olan hastaların sitokinlerindeki artış farklı çalışmalar ile doğrulanmıştır. Bir diş apsesine bağlı olarak spontan gelişen ve ölümlü sonuçlanan disemine intravasküler koagülasyon vakası rapor edilmiştir.

S. *sanguis*'in dolaşıma sızan antijenleri trombositlerin agregasyonuna ve aterom plaklarının oluşumuna yardımcı olur. 9760 tane koroner darlığı olan hastaların ağızlarındaki odontojen infeksiyonların şiddeti ile mevcut aterom plaklarının fazlalığı arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir. Yaşları 28 ile 68 arasında değişen, 88 erkek 12 kadın gönüllü koroner hastası üzerinde yapılan bir incelemede, aterom plak gelişimi ile dental infeksiyon arasında bariz bir ilişki tespit edilmiştir.

Bu çalışmalara göre, bakterilerin dolaşıma sızan antijen ve enzimleri aşırı monosit uyarılmasına, trombosit agregasyonuna sebep olmakta ve aterom plak oluşumuna yardım etmektedir. Bu tip aşırı monosit uyarımları PNL kemotaksisini sağlayan faktörleri inhibe eder. Bu sebeple, PNL

ve makrofaj gibi akut faz immün hücrelerini, kazayla incinen uzak dokularda değil, infektif odakta birikir. Bu özellik, fokal infektif odağın sintigrafi ile tespitini mümkün kılar.

2. Antijen-antikor kompleksleri: Fokal infeksiyonda bir başka hasar mekanizması antijen antikor komplekslerinin dokuda birikmesidir. Infektif odaktan sızan antijen, sistemik dolaşıma çıktığında büyük bir kısmı çok önceden dolaşımda hazır bulunan özgül antikorları ile derhal birleşir ve antijen-antikor kompleksleri oluşturur. Bu komplekslerin başka bir oluşma mekanizması ise infektif odağa girebilen serum ile olur. Infektif odağa az miktarda sızan serum antikorları, lezyonun merkezinde antijen-antikor komplekslerini oluşturabilir ve dolaşıma bu şekilde (antijen-antikor kompleksi halinde) geri dönerler. Fakat daha büyük bir sıklıkla bu kompleksler dolaşıma çıkan serbest antijen ile mevcut antikorun damar yatağında sonradan birleşmesiyle oluşmaktadır. Hangi suretle olursa olsun dolaşımda bulunan antijen antikor komplekslerinin Fc parçası fagositik hücreler tarafından tanınarak tutulur, ya fagosite edilir veya glomerüllerden ihrac edilir. Ancak, konakta bilhassa antikor fazlalığı bulunduğu, dolaşımdaki serbest kompleksler süratle yakalanamazlar. Bu kompleksler serozalarda, damar lümenini döşeyen endotelde, eklemlerin sinovyal membranlarında, göz küresinin ön ve arka kameralarında bulunan vitriyöz sıvıda, endokrin salgı bezlerinin parankim dokusunda (pankreas, sürrenal, ve trioid dahil), epitel dokunun bazal laminasında birikebilir. Bu dokular fokal infeksiyonun ortaya çıktığı dokulardır. Bu kompleksler komplemanı aktive ederler ve yerleştikleri dokularda hücre lizisi ile sonuçlanan bir dizi olayı başlatırlar. Bir dokuya antijen antikor kompleksinin toplanması birçok

bakımdan o dokunun felaketi olur. Fokal infeksiyonda sık görülen immün kompleks hasar mekanizmaları şunlardır:

Bu kompleksler buldukları dokudaki fibroblastlara tutunarak onları osteoklast haline dönüştürebilirler. Eğer bu gerçekleşirse fokal infeksiyonun görüldüğü dokuda kemik rezorpsiyonu başlar. Bu doku eğer bir eklem ise, artan prostaglandinler ve bilhassa bradikinin eklem başında deformasyonlara, sinovyal materyalin denaturasyonuna sebep olur. Bu kompleksler fibroblastları epitele veya dokunun allel yapısına ters gelen soysuz bir dokuya da transforme edebilir. Glomerülonefritis, üveitis ve hatta guatr, diabetes mellitus, Alzeheimer ve katarakt'ın bu şekilde geliştiği hakkında muhtelif iddialar vardır. Bu kompleksler fibroblastlar yerine trombositler tarafından yakalanırsa pıhtı oluşur. Bu durumda fokal infeksiyonun bulunduğu dokuda dolaşım yetmezliği gelişir. Eğer bu kompleksler mast hücreleri tarafından yakalanırsa lokal olarak katepsin, 5-HT salınarak dokuda lokal Tip1 aşırı duyarlılığa sebep olurlar. Sonuçta CPF ve lizozomal enzimler açığa çıkarak doku yıkımı hızlanır.

Fokal infeksiyon görülen organda yerleşen immün kompleksler buldukları dokuda Hageman faktörünü aktive ederler. O bölgede IL-2 salınarak NK ve PNL'ler dokuya davet ve aktive edilir. Ayrıca CD14 makrofajları davet ve aktive edilir. Bu hücreler önemlidir. Çünkü CD14 makrofajlarının yaptığı fagositoz belirli bir hedefe oryente edilmez. Aktive olduklarında önceden kestirilemeyen hedefleri tahrip ederler. Fokal infeksiyon bulunan dokunun içerisinde aktive olmaları mutlak doku hasarı ile sonuçlanır. CD14 makrofajlarını davet eden başka unsurlar da vardır. Eğer infeksiyodaki Gram negatif bakteriler kolonize olduysa, dolaşıma sızan

antijenlerin bir kısmı lipopolisakkaritler olacaktır. Lipopolisakkaritler, LBP tarafından yakalanırlar. Oluşan LPS-LBP kompleksi bilhassa CD14 makrofajlar tarafından derhal tanınır ve fokal infeksiyonun bulunduğu dokuda özgül olmayan fagositoz başlatılır. Bu olaylar yerine, bazen lipopolisakkarite bağlı olarak süre ve şiddeti sınırlı bir endotoksik şok gelişebilir.

Fokal infeksiyonun bulunduğu dokudaki immün komplekslerin yapısındaki immünoglobulinlerin C₂ parçası, komplemanın C1q parçasına afinite gösterir. Sonuçta ortaya çıkan zara hücum kompleksi konak doku bazal membranlarını tahrip eder. Bazı yayınlarda masum bir lokal infeksiyonun kronikleştikten sonra neden bu hale dönüştüğünü incelemiş ve THF'ün rolü bulunduğunu düşünmüşlerdir. Simazine'nin fokal infeksiyonlu dokudaki etkisini araştırmışlardır.

3. Heterofil antikor reaksiyonu:

İmmün mekanizma ile oluşan fokal infeksiyonlarda bir başka hasar mekanizması heterofil antikor reaksiyonudur. Dolaşıma sızan hem mikrop antijenleri hem de konak doku yıkım ürünleri immün sistem tarafından tanınarak antikor cevabı görür. Yeni oluşan antikorlar hedef antijene tesadüfen benzeyen konak epitoplarına yanlışlıkla bağlanabilir. Maymun dişlerinin kök kanalı içerisine bırakılan sığır albümini ve koyun eritrositleri, özgül antikorlar oluşturup, deney hayvanının kendi böbrek ve dalak dokularına hasar vererek nefrit, splenit ve hepatit sebebi olmaktadır.

Bilhassa A grubu streptokokların streptolizin O isimli hemolizin'i dolaşıma kolaylıkla sızabilir. Bu madde oksijen ile inaktif olan, alkolde çözünen, 50-60 kDa luk bir proteindir. Konakta buna karşı geç dönemde oluşan IgG tipi özgül antikorlara ASO adı verilir. Herhangi bir A grubu streptokok infeksiyonunun iyileşmesi

veya kronikleşmesinden yaklaşık 4 hafta sonra yükselen ASO antikoru, perikarda veya eklemlere yanlışlıkla bağlanarak akut romatizmal ateş sebebi olabilir.

Tablo 27.1 Fokal infeksiyon sırasında görülen heterofil antikoru oluştuğu mikroorganizmalar ve bunların konaktaki hedef dokuları.

Mikroorganizmalar	Heterofil antikoru hedefi
Streptokokların M proteini	Meromisin (kalp, sinovyal sıvı)
<i>Klebsiella</i>	HLA-B27 (eklemler, ankilozan spondilit)
<i>E. coli</i> O14	Kolon mukozası
<i>M. pneumonia</i>	Eritrositlerin I endo antijeni
<i>S. pneumonia</i> Tip XIV	A Kan grubu eritrosit endo antijeni
Ebstein Bar Virus	Timus
<i>M. tuberculosis</i>	HSP65 (Isı şok proteini)
<i>N. meningitidis</i>	Nöral dokular
<i>Plasmodium malaria</i>	Tymocin-O1
<i>Trypanasoma cruzi</i>	Kalp ve nöral dokular
<i>Schistosoma</i> 'lar	Gluthathione transferase

Yine bilhassa A grubu streptokoklarda M, T ve R proteinleri adı verilen 52 ve 62 kDa ağırlığında protein antijenler vardır. İnsan kalbinin sarkolemmasında M-proteini'nin yapısına tesadüfen benzeyen meromisin adı verilen bir protein bulunur. Geçirilmiş veya kronikleşen A grubu streptokok infeksiyonlarından bir süre sonra kanda M-proteinleri'ni hedef

alan anti-M-protein antikoru belirir ve meromisin'in 18 ve 25 kDa luk L zincirlerine bağlanarak kalp romatizmasına sebep olabilirler. M protein antijenler az veya çok miktarda olarak bütün streptokoklarda bulunur. Oral streptokoklardan *S. viridans*, *S. mutans* ve *S. sobrinus*'a özgül antikoru 1:100 sulandırmada bile kalp kasiyla kolayca reaksiyon verir.

Meromisin'e benzer proteinler, eklemlerdeki sinovyal sıvılarda da bulunur. Dolayısıyla özgül anti-M-protein antikoru eklem harabiyeti de yaparlar (akut eklem romatizması). Bu sırada hem fokal infeksiyonun görüldüğü eklem dokuları sterildir hem de kan kültürü negatif bulunabilir. Bazı mikroorganizmaların antijenlerine özgül hazırlanan antikoru konaktaki yanlış hedefleri Tablo.1'de verilmiştir.

Gerek ASO gerekse özgül anti-M-protein antikoru kendi antijenleri ile birleşip immün kompleksler oluşturduklarında, böbrek glomerüllerinin bazal laminasında harabiyete sebep olurlar (glomerülonefritis). Bilhassa A grubu streptokok tip 4, 12, 49 ve 58, diğerlerinden biraz daha fazla nefritojeniktir. Göz dokuları, heterofil antikoru bir başka hedefidir. Birçok üveit vakasında mikroorganizma bulunmadığı halde serumda antijen antikoru kompleksleri, abartılmış humoral cevap, uyarılmış PNL ve plazmositler tespit edilmiştir.

Bir çalışmada 5121 sağlıklı görünen kişi incelenmiş, 143 tanesinin ASO titresi 833 U'in üzerinde bulunmuştur (normal değer < 200U), Bunların hepsininin A grubu streptokok taşıyıcısı olduğu gösterilmiştir. ASO titresi yükselen çocuklarda streptokok kolonizasyonunun genellikle tonsiller üzerinde olduğunu tespit edilmiştir.

4. Otoantikoru oluşumu: Fokal infeksiyonlarda, infektif odakta gelen antijenik uyarı ve buna karşı oluşan abartılmış humoral cevap yeteri kadar

uzun sürerse, konak, immün reaksiyonları durdurabilmek için kendi immün hücre ve sitokinlerine karşı antikor üretebilir. Bu antikorlar sıklıkla konağın HLA antijenlerine veya APP'ne karşı oluşur. Böyle immün cevaplar, immün sistemin firen etkisi yapan Ts aktivitesinin artan uyarısı sonucu gelişmektedir. Tavşanların kendi diş pulpalarının ekstraktları tekrar aynı hayvana verildiğinde böyle antikorları oluşturmak mümkündür. Bu görüşe göre, fokal infeksiyon odağının çevresine T lenfositleri infiltre olmakta, bu bölgede HLA-DR antijenleri üretilmektedir. Bu antijenlere humoral cevap oluşmakta ve bu cevap genişleyerek ve amplifiye olarak fokal enfeksiyonların immün hasar mekanizmalarından birisini oluşturmaktadır.

Fokal infeksiyon vakalarında kanda APP artışı görülür. APP'lerinden bir tanesi 65 kDa ağırlığında olup HSP65 olarak bilinir. IL-6 uyarısıyla karaciğerden salınan bu protein, inflamasyonun bulunduğu dokuya ulaştığında, kallikrein, plazmin, kininaz gibi bazı inflamasyon mediyatörlerinin sentezinde rol alır. Bu protein, uzun süren antijenik uyarılarda konak tarafından sanki bir antijenmiş gibi muamele görebilir. Bilhassa tonsiller ve odontojen kaynaklı fokal enfeksiyonlarda, IgG yapısındaki anti-HSP65 antikorlarının serumda varlığı gösterilmiştir. Dental infeksiyonlarda serumdaki HSP65 artışı (0.230 ± 0.065 , $n = 7$, $p < 0.0001$), tonsiller infeksiyonlardaki artıştan (0.178 ± 0.032 , $n = 4$, $p < 0.001$) daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar, odontojen fokal infeksiyonlarda, diğerlerinden daha fazla otoantikor oluştuğunu göstermektedir. İstatistiksel olarak odontojen fokal infeksiyonlar sinüs kaynaklı olanlara göre %77.2 oranında daha sık görülür.

Otoantikorlar ile oluşan hastalıklar bir organ veya dokuda lokalize

olmayabilirler. Yaygın retiküler harabiyet, damar endotelinin harabiyetine bağlı olarak lupus eritematosus, eritrojenik purpura veya daha değişik şekillerde kliniğe yansıyabilirler.

5. Allerji: Konak immün sistemi, dolaşıma sızan antijenik yapılara karşı herhangi bir zamanda bilinmeyen bir sebep ile duyarlılaşabilir ve allerji oluşturabilir. Akut veya kronik pulpitisli 256 hastanın 180 tanesinde hem stafilokoklara hem de streptokoklara, 40 tanesinde sadece streptokoklara, 15 tanesinde ise sadece stafilokoklara allerji tespit edilmiştir. Ayrıca sürekli antijen uyarısı, lenfoproliferasyonu indükleyerek, kromozom transasyonlarına, hemopoetik hastalıklara, lenfoma, lösemi gibi malign seyreden retiküloendotelyal sistem hastalıklarına da sebep olabilmektedir

ODONTOJEN FOKAL İNFEKSİYONLARDA İNFEKTİF ODAĞIN TESPİT EDİLMESİ:

Ağız içerisinde fokal infektif odak taşıyan hastalar, dişhekimine kendisi müracaat etmezler, genellikle bir başka doktor tarafından konsültasyon amacıyla yollanırlar.

Ağızda sık rastlanan infektif odaklar, (rastlanma sıklıklarına göre) şunlardır:

1. kronik veya subakut periapikal apse,
2. periodontal apse,
3. derin kemik cepleri (>6mm),
4. çok köklü dişlerin bi(/tri)furkasyon lezyonları,
5. perikoronit,
6. kistler, (noninfeksiyöz oldukları ispatlanmadıkça).
7. mukoza ülserleri ve atipik infeksiyonlar (selülit, parulis, lokalize gingivitis, her türlü radyolusenslikler vs..)

Bir infektif odak genellikle şu özellikleri taşır: a) Genellikle kronik ve lokal bir infeksiyondur, b) zaman

zaman alevlense bile, çoğunlukla asemptomatiktir, c) hastanın dikkatinden kaçtığı veya kendisini rahatsız etmediği için anamnezde yer almayabilir, d) doktorun sorgulaması, muayenesi ve araştırması ile ortaya çıkar, e) genellikle yüzeysel bir lezyon değildir, f) geleneksel tedaviye kolay cevap vermeyen eski bir infeksiyondur. Vital pulpası olan çürük diş genellikle fokal infeksiyon sebebi değildir.

Bu bilgiler doğrultusunda ağızda fokal infektif odak aranması 6 basamakta gerçekleşir:

1. Anamnez: Hastanın ağızında geçirdiği hastalıklar sorgulanırken bilinen ve belirgin olan değil, belirgin olmayan şikayetlerin sorgulandığı kendisine söylenmelidir. Önemsemese bile geçirilmiş her türlü küçük şikayetini belirtmesi istenmelidir. Sorular şu merkezlere odaklanmalıdır:

A) Hastanın doktora gitmesine sebep olan şikayetinin neresinde olduğu öğrenilmelidir. Şikayetlerinin böbrek, sinovyal membranlar, damar endoteli, kalp kapağı ile ilişkili olduğu doğrulanmalıdır. Örneğin bir mide ülseri için fokal infeksiyon aranmaz.

B) Apse, ağrı ve şişlik yapıp sonradan kendiliğinden şikayetleri kaybolan bir dişin bulunup bulunmadığı sorulmalıdır. Böyle bir diş pulpitis sonucu nekroze olan devital bir pulpanın adresidir. Muhtemelen subklinik periapikal infeksiyonun merkezidir ve fokal infeksiyon sebebi olmaya kuvvetli bir adaydır. Eğer hasta, önceden kök kanalı tedavisi görmüş bir dişinin zaman-zaman şiştiğini ve apse yaptığını ifade ediyorsa, bu şişliğin kök kanalı tedavisinden önce mi sonra mı olduğu sorulmalıdır. Kök kanalı tedavisinden sonra apse yaptıysa bu diş infektif odak olmaya adaydır. Çünkü başarısız kök kanalı tedavileri de fokal infeksiyon sebebi olabilmektedir.

C) Varsa eksik diş(ler)ini neden kaybettiği sorulmalıdır. Periodontal

sebeplerle diş kayıpları komşu bölgelerde peridontal sonda ile cep araştırılmasını gerektirir.

D) Sebepsiz yere ateşinin çıkıp çıkmadığı sorulmalıdır. Ateşinin yüksek olduğu saatte kan kültürü yaptırması istenmelidir. Ateşin yükseldiği dönem bakteriyemi fazıdır ve sorumlu bakterinin en kolay izole edileceği zamandır. Pozitif kültür elde edilmesi durumunda izole edilen mikroorganizmanın bir oral patojen olup olmadığına bakılmalıdır.

2. Klinik muayene:

A) Subanguler lenf bezleri palpe edilmelidir. Şişlik gösteren taraf infektif odak bakımından şüphelidir. Lenf bezlerinde simetri aranmalıdır.

B) Fistül bulunması büyük ölçüde ait olduğu diştten fokal infektif odak olarak şüphelenmeyi gerektirir. Ağızdaki dişler, dişeti özenle incelenip fistül aranmalıdır. Tükrük bezlerinin açılma ağızlarında, dilaltında, damakta ve yumuşak damak mukozasında yaşlı lezyonlar aranmalıdır. Gerekirse eski kuron ve köprü restorasyonları daha sonra simante etmek üzere yerinden sökmeye tereddüt edilmemelidir.

C) Cep derinlikleri ölçülmelidir. Mobilite bakılmalıdır. Derin cepler fokal infeksiyon sebebi olabilmektedir.

D) Ust kesicilerin palatinal yüzünde varsa dens in dentenin fokal infeksiyon sebebi olabilir. Whyman , 1994 yılında dens in dente orijinli bir streptokokal endokardit rapor etmiştir.

3. Radyolojik muayene: İster tek-tek periapikal (tercih edilir), ister ortopantomografi ile olsun bütün ağızın radyolojik incelemesi esastır.

A) Bütün apikal radyolusenslikler şüpheli infektif odak olarak yorumlanmalıdır.

B) Çekilmiş dişler bölgesinde kırılmış infekte kök parçaları aranmalıdır.

C) Yeterince ilerlemiş periodontal hastalıklar, doku kaybının arttığı ve radyolusenslik gösteren

periodonsiyum infektif odak olabilmektedir.

D) Erişkinlerde 20 yaş dışı perikoronar infeksiyonları, internal kök rezopsiyonu, çocuklarda erüpsiyon kistleri infektif odak olabilirler. Fakat dentikel, hipersemantoz ve pulpanın vital olduğu pulpa soysuzlaşmalarının infektif odak olabileceğine ilişkin delil yoktur.

4. Vitalite muayenesi: Dişlerde infektif odak araştırılırken en sadık ipucu vitalitedir. Vitalite muayenesi infektif odağın tespiti değil, eliminasyonu için yapılır. (Eğer bir dişin çevresinde ileri periodontal doku yıkımı yok ise,) vital bir diş fokal infeksiyon sebebi olamaz. Eğer ağızda devital bir diş(ler) bulunuyorsa (pulpası kapalı bile olsa) infektif odak olarak en çok bu dişten şüphelenilmelidir. Vitalite muayenesi şöyle yapılır:

A) İncelenen dişe hava spreyi veya klor etil spreyi sıkılarak veya dişe bir buz parçası dokundurularak, diş üzerinde termik travma oluşturulur. Hastanın ağrı duyması o dişin vital olduğunu gösterir. Senil pulpa atrofisinde, pulpa soysuzlaşmalarında, yaşlı restorasyonlarda, test kötü yapıldığında veya bu test arka-arkaya birkaç defa tekrarlandığında yanlış negatif sonuç verebilir. Negatif sonuçlar diğer vitalite testleriyle doğrulanmalıdır. Dentin hassasiyeti olan dişlerde erken pozitif sonuç verir ama bunun bir önemi yoktur.

B) Bu amaç ile kullanılan ve dişe zayıf elektrik akımı uygulayan vitalometre cihazları vardır. Akrdiyak aritmilere sebep olabileceği için böyle cihazlar kalp hastalarına kullanılmazlar. Pulpanın senil atrofisine bağlı olarak yanlış negatif sonuçlar da verebilirler. Test kötü yapılırsa, örneğin diş kurutulmadan yüzeyine prob uygulanırsa yanlış pozitif sonuç verir. Diş devital olsa bile yüksek akım seviyelerinde yanlış pozitif test sonucu elde edilebileceği hatırlanmalıdır.

C) Vitalite muayenesi için en güvenli yol "Douniau frez testi"dir. Vitalometre ile devital bulunan dişe anestezi yapılmadan frez ile kavite açılmaya başlanır. Hasta ağrı duymadığı yere kadar ilerlenir, ağrı duymuyorsa pulpa odası delinir. Eğer hasta ağrı duyarsa, ağrı duyduğu yerde dişin vital olduğuna karar verilerek, durulur ve daha fazla ilerlenmez. Kavite uygun dolgu maddesi ile restore edilir. Diş vital ise bu metot nispeten travmatik olabilir ama en kesin sonucu veren yol budur. Eğer diş devital ise pulpa kavitesi zaten açılacak olduğu için bu uygulama isabetli olur.

5. Laboratuvar testleri:

A) Hastadan boğaz kültürü istenmelidir. Patojen olsun olmasın bütün bakterilerin listesi alınmalıdır. Kültür belirli aralıklarla tekrarlanmalı, boğazda sıradışı bir bakterinin ısrarlı ve yoğun kolonizasyonu şüpheli karşılanmalıdır. Böyle bir durumda, hastayı yollayan doktor haberdar edilmelidir. Floraya egemen bakterinin bir streptokok olup olmadığına bakılmalıdır. Flora içerisinde A grubu streptokokların hakimiyeti hastanın doktoruna bildirilmelidir.

B) Kanda CRP, ASO, RF ve APP tayin edilmelidir. Bunlardan birisinin normal değerlerden dikkat çekecek kadar yüksek olması, fokal infeksiyon aramaya devam etmeyi gerektirir. Bilhassa RF'ün değerli bir bulgu olduğunu rapor edilmiştir. Çünkü kandaki bu faktörün, bir çok oral patojenin yüzey antijenik determinantlarıyla çarpaz reaksiyon verdiği gösterilmiştir.

C) Lökosit formülü incelenmelidir. Lenfosit sayısındaki artış kronik infeksiyonun varlığını telkin eder.

D) Gerekirse sintigrafi istenmelidir. Sintigrafiler, dolaşıma technetium-99m (99m-Tc) maddesi

verilerek elde edilen gamma kamera görüntüleridir. Bu madde gamma emisyonu yapan ve lipozomlara ve lökositlere bağlanan bir maddedir. Dolayısıyla sintigrafiler lökositlerin toplandığı dokuları monitörize etmeye yarar. Fokal infeksiyon aranırken bu özellik çok gereklidir, çünkü, lökositlerin toplandıkları dokular infektif odağı işaret eder. 26 fokal infeksiyon vakasının incelendiği bir çalışmada, sintigrafi tekniğinin özgüllüğü %91, duyarlılığı %95, doğruluğu %94 olarak bulunmuştur. Başka çalışmalar, bu sonuçları fareler üzerinde *S. aureus* kullanarak doğrulamıştır.

99m-Tc dışında başka kontrast maddeler fokal infeksiyon araştırmalarında kullanılabilir. Karşılaştırmalı bir çalışmada hem *S. aureus* hem *E. coli* ile deneysel fokal infeksiyonlar oluşturulmuş. 99m-Tc ve indium-111 ile sintigrafiler alınmıştır. Indium-111 maddesi de 99m-Tc gibi gamma emisyonu yapar fakat en erken 20 saatten sonra lipozomlara bağlanır. 99m-Tc kullanıldığında 1 saat içerisinde en doğru sonuçlar alınmıştır.

E) Botyan antijen testi yapılabilir. İncelemeler sonucunda belirli bir lezyonun infektif odak olduğu tespit edilir ve bu doğrulanmak istenirse, lezyondan aspire edilen materyal formalin ile fikse edilip serum fizyolojik ile dilüe edilir ve hastaya cilt

altından 0.1 ml injekte edilir. Eğer şüphelenilen lezyon gerçekten infektif odak ise, bu lezyonda (injeksiyon yerinde değil) alevlenme olacaktır. Hastahane koşullarında yapılmalıdır. Belkide hiç yapılmamalıdır.

6. Bulguların değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımı:

Ağızda en sık rastlanan infektif odaklar periapikal radyolusensi olan devital dişlerdir. Hele böyle bir dişin fistülü bulunuyorsa infektif odak olmaya en kuvvetli adaydır. Eksik doldurulmuş kanallar, devital dişler, travma sonucu gelişen perapikal granüloma ve kistler, yirmi yaş dişlerinin perikoronar süpürasyonları, derin periodontal cepler ikinci derecede şüphelenilecek lezyonlardır.

Fokal infeksiyon vakalarında, infektif odak tespit edilir veya bir dişten kuvvetle şüphelenilirse nasıl tedavi edileceği konusunda bir görüş birliği yoktur. Bazı ekoller radikal bir tutum ile şüpheli dişin çekimini öngörürken, bazı ekoller kök kanalı tedavisinin yeterli olacağını savunurlar. Ancak tedavi edilmesine rağmen infektif odak olma özelliğini koruyan dişler rapor edilmiştir. Bir böbrek veya kalp kapağı, bir dişten daha kıymetli olabileceği için muhtemelen dişin çekilmesi kararı doğru olabilir.

Tablo 27.2 Dişlerin fokal infeksiyon bulgularının değerlendirilmesi. Ağız içerisindeki infektif odağın birden fazla dişte veya periodonsiyum'da olabileceği hatırlanmalıdır. * , Kuvvetli ihtimali ifade eder.

Diş vital mi?	Radyolusens var mı?	Periodontal problem var mı?	CRF-ASO-RF enaz birisi yüksek mi?	Bu diş infektif odak olabilir mi?
+	+	+	+	Periodontal kaynaklı olabilir.
+	-	+	+	Periodontal kaynaklı olabilir.
+	+	-	+	Birşey söylenemez.
+	+	+	-	Olmayabilir.
+	-	-	-	Olmayabilir*
+	+	-	-	Birşey söylenemez.
+	-	+	-	Olmayabilir*
+	-	-	+	Olmayabilir*
-	+	+	+	Olabilir*
-	-	+	+	Olabilir
-	+	-	+	Olabilir*
-	+	+	-	Olabilir
-	-	-	-	Olmayabilir.
-	+	-	-	Olabilir.
-	-	+	-	Olabilir
-	-	-	+	Olabilir

KAYNAKLAR:

1. Balloul H, Vitry N. Septisemia due to *Streptococcus milleri* with pulmonar complications. *Arch. Pediatr.*, 1994; 1(2):264-.
2. Boerman OC, Oyen WJ, van Bloois L, *et al.* Optimization of technetium-99m-labeled PEG liposomes to image focal infection: effects of particle size and circulation time. *J Nucl Med* 1997 Mar 38:489-493.
3. Boerman OC, Storm G, Oyen WJ, *et al.* Sterically stabilized liposomes labeled with indium-111 to image focal infection. *J Nucl Med*, 1995; 36:1639-1644.
4. Izaki S, Goto Y, Kaburagi Y, *et al.* Antibody production to heat shock proteins with 65 kD (HSP65) in cutaneous inflammation: a possible reallion to focal infection. *Acta Otolaryngol.*, 1996; 523:197-.
5. Kimura T, Fujiwara K, Kuki K, *et al.* HLA-DR antigens expression in tonsiller epithelium with special reference to focal infection. *Acta. Otolaryngol.*, 1990; 110(5): 459-.
6. Larkin EB, Scott SD. Metastatic paraspinal abscess anad paraplegia secondary to dental extraction. *J Br Dent.*, 1995; 177(9):340-.
7. Li Y, Zhang Y. Diagnosis and treatment of acute focal bacterial nephritis. *Chin. Med.*, 1996; 109(2):168-.
8. Mattila KJ. Dental infections as a risk factor for acute myocardial infection. *J Eur Heart.*, 1993; 14:51-.
9. Minoja G, Chiaranda M, Fachinetti A, *et al.* The clinical use of 99m-Tc-labeled WBC scintigraphy in critically ill surgical and trauma patients with occult sepsis. *Intensive Care Med.*, 1996; 22:867-871.
10. Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani T, *et al.* Role of increased production of monocytes TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *J Dermatol Sci.*, 1997; 14(2):145-.
11. Okabe K, Nakagawa K, Yamamoto E. Gactors affecting the occurrence of bacteremia associated with tooth extraction. *J Oral Maxillofac. Surg.*, 1995; 24(3):239-
12. Oyen WJ, Boerman OC, Storm G, *et al.* Detecting infection and inflammation with technetium-99m-labeled Stealth liposomes. *J Nucl Med.*, 1996; 37:1392-1397.
13. Shaker MA. Level of plasma proteins in patients with severe odontogenic infection and fever. *J Egypt Dent.*, 1995; 41(2):1189-.
14. Thee J. Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-react with epitopes on oral bacteria. *Oral Diseases.*, 1996; 40(3):685-.
15. Whyman RA, MacFadyen EE. Dens in dente associated with infective endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Path.*, 1994; 78(1):47-.
16. Wahl SM. Regulation of leukocyte adhesion and signaling in inflamation and disease. *J Leukoc Biol.*, 1996; 12:123-.