

## ENDODONTİK MİKROBİYOLOJİ

Aydın M. *Endodontik mikrobiyoloji*. Ed. Cengiz, Mısırlıgil, Aydın. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel Mikrobiyoloji. Konu 24. Sa:105-222. Güneş yayınevi, Ankara, 2004.

Kapalı, asemptomatik ve vital olan pulpa sterildir.

Pulpa ve periapikal dokular, aşağıda anlatılan sebeplerle bakteriler tarafından istila edildiğinde, burada görülen infeksiyonun özellikleri, organizmanın başka dokularında görülenlerden biraz farklıdır. Gerek genişlemeye müsait olmayan anatomik yapısı, gerek pek az çeşitlilikte bakteri cinsinin infeksiyona katılması, virusların infeksiyona hiç katılmaması ve gerekse nöroimmün mekanizmalar endodontik infeksiyonları özel yapar.

**DİŞ ÇÜRÜĞÜNDEN PULPİTİSE GEÇİŞ:** Çürüğün son evresinde kavite tabanındaki bakterilerin ortak özellikleri genellikle Gram pozitif ve sakkarolitik olmalarıdır (*Streptococcus, Lactobacillus, Leptothrichia, Bifidobacterium, Actinomyces, Rothia* gibi). Bu dönemde başka bazı bakteriler de bulunabilmesine rağmen floraya hakim değildirler (*Peptostreptococcus, Bacteroides, Capnocytophaga, Wolinella* gibi). Bu bakterilerin antijenlerinin ve toksinlerinin odontoblastik uzantılara veya dentin lenfine temas etmesi, pulpanın tamamında iltihabi cevabın başlaması için yeterli sebeptir. Dentin kanalcıklarının içerisinde antijenler ilk defa tespit edildiği zaman henüz tanımlı bir pulpitisden bahsedilemez, diş semptomatiktir ama pulpası steril olabilir. Diş çürüğünden pulpitis geçiş 2 mekanizma ile olur:

**Nörojenik inflamasyon:** Çürük tabanındaki kariyojenik bakterilerin antijenleri dentin kanalcıklarına ilk girdiğinde pulpa sinir liflerini (nöral pleksus) uyarır. Sinir liflerinden polipeptit yapıda nörojenik inflamasyon mediyatörleri salınır. Bu mediyatörlerden en bilinenleri **CGRP** (Calcitonin Gene Related Peptide) ve **P substance** (P maddesi) dir. CGRP, ortamdaki potasyum, kapsikain ve kalsiyum varlığından etkilenen, adrenalin ile inhibe olan bir nöropeptittir. Başlıca etkisi pulpaya nötrofil kemotaksisini kolaylaştırmasıdır. P maddesi 15 kDa luk bir proteindir. Salgılandığında pulpada araşidonik asit metabolitlerinin açığa çıkmasını sağlar. 1 nmol/l P maddesi dokuya salındığında, 2-4 nmol/l Lökotrien B<sub>4</sub>, 12-17 nmol/l bradikinin, 5-7 nmol/l PGE salınmasına sebep olabilmektedir ve pulpa dokusunda kuvvetli bir ağrı ve ödem oluşturmaktadır. Pulpada sinir liflerinden açığa çıkan diğer nöropeptitler şunlardır: *neuropeptide-Y, VIP, neurokinin-A, dopamine-2-hydrolase*. Bu mediyatörlerden her birisi farklı yollardan pulpada inflamasyonu başlatır. Çürükten pulpitis geçişte nöroimmün mekanizma ile ortaya çıkan bu iltihabi olaylara **nörojenik inflamasyon** denir. İlginçtirki, makrofajları ilk harekete geçiren sinir liflerinden salgılanan bu nörojenik mediyatörlerdir. Elektron mikroskop çalışmaları, pulpadaki sinir liflerinin kılıflarının makrofajlar ile sıkı bir fiziksel temas içerisinde olduğu ve bu makrofajların sitoplazmaları içerisinde sadece nöronlarda görülen 100-150 nm çapında veziküller bulunduğu gösterilmiştir. Böyle bir ayrıcalık, pulpa makrofajlarına nöral bir kimlik kazandırır. Pulpitis'i diğer infeksiyonlardan farklı yapar.

Nörojenik inflamasyon mediyatörleri salınan pulpa sinir lifleri daha çok otonom tabiatlıdır veya otonom lif bileşenleri ihtiva eder. Bu liflerden ayrılan daha ince sinir demetleri pulpa periferinde (pulpodentinal membranda) yeni bir pleksus yaparlar (odontoblastik nöral pleksus). Odontoblastlar bu pleksus içerisinde yer alırlar. Ortama salınan CGRP ve P maddesinden etkilenerek reperatif dentin üretmek üzere diferansiye olurlar. İlerleyen dönemde bu odontoblastlar APS hücresi olarak görev yapacaklardır. Bu mediyatörler diğer yandan, histiyositler ve fibroblastların birer odontoblast haline dönüşmesini sağlar, mast hücreleri, polimorfları, monositleri, fibroblastları olay yerine davet ederler.

#### **Pulpanın bakteriler tarafından istilası:**



**Şekil 24-1**  
Bakterilerin pulpayı koronal istila haritası

Çürükten pulpitise geçişte bakterilerin pulpayı istila yollarından en sık rastlanana koronal yoldur. Bu durumda dişte bir çürük kavitesi bulunur ve kavite tabanından sızan bakteriler dentin kanalcıkları yolu ile pulpa odasına ulaşabilirler. Kuron kesimi nedeniyle dekortike edilen dişin çıplak dentin dokusundan bakteri sızıntısı olması da mümkündür. Pulpayı sızan bakteriler sayıca az ise, makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Kavite tabanı ile pulpa arasındaki dentin kalınlığı 0.8 mm'den fazla olduğunda pulpada herhangi bir iltihabi olay görülmediği, bu kalınlığın 0.3 mm.'den az olduğu zaman pulpitisin daha kolay oluştuğu öne sürülmüştür. Bugünkü bilgilerimize göre belirli bir dentin kalınlığı sınır kabul edilmemektedir. Her kalınlıktaki dentin, bakteriler için yetersiz bir engeldir.

Pulpanın istilası retrograd yol ile olabilir. Harap olan periodontal membran bakterilerin foramen apikaleye geçmelerine izin verebilir. Bu şekilde retrograd başlayan bir pulpitisde kuronda çürük bulunmayabilir. Spiroketler, *Selenomonas sputigena* ve *Wolinella recta* hareketli olup periodontal membranı ilk geçenlerdir. Retrograd istilada pulpayı ilk girenler genellikle treponema'lardır. Görülme sıklıkları *T. denticola*, %68; *T. vincentii*, %36; *T. medium*, %48 dir. Böyle retrograd yoldan istila bilhassa travmatik nekrozlu dişlerde görülür. Aseptik nekrozlu pulpa, kapalı bile olsa, er veya geç retrograd yoldan istila edilir. Travma nedeniyle pulpası nekroze olmuş dişlerin %90 'ının pulpa odalarında bakteri bulunduğu histolojik olarak tespit edilebilmiş, fakat ancak %84'ü üretilebilmiştir. Bu durum, nekrotik pulpada ölü veya bilinen yöntemlerle üretilemeyen bakteri hücrelerinin mevcudiyetini işaret etmektedir. Pulpası odası kapalı ve asemptomatik bile olsa, mikrobiyolojik muayene ile böyle dişlerin kök kanallarında %2.7 oranında pozitif kültür tespit edilir. Periodontal harabiyet, durmuş veya azalmış dişeti oluşu sıvısı, lokal veya genel immün defektler, bol bakteri plağı ve diştaşı bulunuyor olması, ağız hijeninin fena olması, brüksizm, travma ve kronik mikrotravmalar retrograd yoldan bakteri istilasını kolaylaştırır.

Pulpanın bakteriler tarafından bir başka istila yolu hematojendir (anachoresis). Bakteriyemi ile başka bir infektif odakta dolaşıma katılan bakteriler diş pulpasına yerleşebilir. Bu olay fevkalade nadirdir ama imkansız değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, deneysel bakteriyemi oluşturulduğunda, sağlıklı pulpa odasında bakterilere rastlanmış ama pulpitis görülmemiştir. Önceden travmatize edilen dişlerin pulpalarında bu yolla infeksiyon geliştirmek mümkün olmuştur. Bu sebeple hematojen pulpitislerde anamnezde daima, travma, sistemik problemler, immün defektler bulunur.

Bakteriler pulpayı istila etmeye başlamadan önce hastanın şikayetleri sadece termik veya şeker uyarısı ile oluşan, kısa süren, provoke ağrılardır. Buraya kadar olay, reversibildir. Böyle dişler kuafaj ile iyileşirler.

#### **PULPİTİSİN MİKROBİYOLOJİSİ:**

Pulpitisin erken döneminde, pulpada ilk rastlanan antikorlar şu bakterilere özgüdür: C grubu streptokoklar, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces naeslundii*, *Eubacterium alactolyticum*, *Lactobacillus casei*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella buccae*, *Mitsoukella multiacidus*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus mutans*, ve *Veillonella parvum*. O halde pulpaya ilk ulaşan bakteriler bunlardır.

Bu bakteri listesi içerisinde streptokoklar lezyona en erken katılan bakterilerdir, çürük yapıcı olarak başından beri ayrı bir önemi vardır. C grup streptokoklardan *S. mitior*, *S. mitis*, *S. morbillorum*, *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. anginosus* en sık rastlananlardır. (*S. anginosus* ismi ile 3 tane streptokok kastedilir: *S. constellatus*, *S. intermedius* ve *S. milleri*. Bunların 346 tane farklı serotipi tanımlanmıştır).

C grubu streptokoklardan *S. mitior* fokal infeksiyon kaynaklı endokarditlerden sorumludur. Bu bakterinin hücre duvarında bulunan *L-Lysin*, *noraminidase* ve ribitol teikoik asitlere karşı oluşan konak antikorları kalp sarkolemmasına tropizm gösterir.

*S. oralis* ise *S. mitior*'un minör genetik farklılıklar gösteren varyantlarıdır. Benzer özellikleri taşır.

Bilinen en karyojenik bakteri *S. mutans*'tir. Hem asit üretir, hem asitte yaşar (asidürik ve asidofilik). *S. mutans*'in genomik DNA'sı üzerinde bulunan *hrcA*, *grpE*, *dnaK* genleri, bu bakterinin asit şoku yaratan enzimlerini kodlar. Ürettiği ortamın pH'sı bazen 4'ün altına düşer. Bu bakteri sukrozdan, ekstraselüler polisakkarit (hem glukoz hem fruktan) sentezi yapabilir. Böylece diş sert dokularına kolayca yapışabilir. Bu bakterinin ürettiği *mutacin* isimli bakteriyorsin, kendisine genetik yakınlığı olmayan bir çok bakteriyi floradan uzaklaştırabilir (*S. mutans*'i ortadan kaldıran bakteriyorsin *Streptomyces globisporus* tarafından salgınır ve *mutanolysin* adını alır. Bilhassa ve sadece *S. mutans*'i öldürür). Bu bakteri, halojenli antiseptiklere duyarlıdır, endokardit sebebi olabilmektedir.

*S. salivarius* kuvvetli asidojendir, ortamda sukroz bulursa levan ve dekstran gibi adezinler sentezleyerek diş tutunabilmektedir. Endokardit sebebi olabilmektedir.

*S. sanguis* de sukrozdan adezin sentezi yapar ve asidojendir, aynı zamanda endokardit sebebidir. Ayrıca bu bakterinin piluslarında *glycerol phosphate* vardır ve periapikal doku için antijeniktir (Bu bakterinin L formlarının aft sebebi olduğu iddia edilmektedir).

Bu sayılanlardan başka laktik streptokoklar (*S. lactis* ve *S. raffinolactis*) geç çürük florasından yanırlıklı pulpaya girseler bile uzun süre burada yaşayamazlar.

Bu streptokokların büyük bir çoğunluğu metil red pozitifdir, karbonhidratları kullanarak pH'ı 5.5 altına indirirler. Hepsi, kısa zincir yapan,  $\alpha$  hemolitik, sakkarolitik, adezinleri bulunan, safraya duyarlı oral streptokoklardır. Bu kuralı ihlal eden sadece *S. faecalis* (sinonimi Enterokok ve *Enterococcus faecalis*)'tir. Bu bakteri D grubudur, safraya dirençlidir, zincir yapmaz. Geç pulpitisten itibaren kök kanalından izole edilir. Periapikal dokulara sızarak iddialı ekstraradiküler infeksiyonlar yapabilirler. Fokal infeksiyon yoluyla endokardit yaptıkları bilinmektedir.

Pulpayı istila eden bu streptokokların arasında zorunlu anaerop olanlar vardır. Bunlar: *S. hansenii*, *S. morbillorum*, *S. parvulus* ve *S. pleomorphus*'tur. (Bunlar *Peptostreptococcus* genusuna alınması gerektiği halde, genomik DNA sekansları *Streptococcus* üyesi olduklarını göstermektedir). Bunların hepsi zayıf asit yapar, üredikleri ortama süksinik asit salar, *Porphyromonas* ve *Prevotella* üyeleri ile metabolik yardımlaşır. Hepsi zorunlu anaeroptur ama oksijen toleransı geliştirmeye meyillidirler.

Pulpayı ilk istila eden diğer bir karyojenik bakteri ailesi *Lactobacillus*'lardır. Çürüğün en başından beri diş sert dokularının demineralizasyonundan sorumludur. Bu bakterilerin hepsi hem asit yapar hem asitte ürer. pH'yı 4 ün altına çekebilirler, üredikleri ortama laktat salarlar, sukrozdan ekstraselüler dekstran sentezler. Hücre duvarında *glycerol* ve *ribitol theicoic acid*'ler, *D-glucosyl*, *L-Rhamnoz*, *D-Galactosyl*, *meso* veya *L-*

*diaminopimelic acid* bulunur ve pulpa dokusu için antijeniktir. Çürük kavitesinin tabanından sızarak pulpayı ilk istila eden laktobasiller *L. casei*, *L. salivarius*, *L. fermentum* ve *L. acidophilus*'tur. Ayrıca *L. amylophilus*, *L. brevis*, *L. yamashiensis*, *L. coryniformis*, *L. curvatus*, *L. delbrueckii*, *L. gasseri*, *L. halotolerance*, *L. helveticus*, *L. jensenii*, *L. plantarum*, *L. minutus*, *L. viridescens* 'tir.

Pulpaya ilk ulaşan bakteriler arasında *Bifidobacterium*'lar bulunabilir. Bu bakteriler geç pulpitis dönemine kadar florada kalır ve kök kanalı infeksiyonunun erken dönemlerinde floradan kaybolur. Zorunlu anaerop olmalarına rağmen oksijeni tolere etmeye kolayca alışabilirler. Bu bakterinin hücre duvarlarında bulunan poligliserol ve fosfolipitler pulpa için antijeniktir. Bu bakteriler, karbonhidratları *glucose-6-phosphate* üzerinden parçaladıkları için üredikleri ortamda daima *transaldolase*, *transketolase*, *xylose-5-phosphate-phosphoketolase* bulunur. Bunlar pulpa dokusunda iritasyon sebebidir. Çürük tabanında sık rastlananlar: *B. bifidum* ve *B. dentium*'dur. Sayıca azdır.

Bu bakterileri pulpada ilk karşılayanlar pulpa makrofajları ve odontoblastlardır. İlginçtirki, klinikte ciddi pulpitis şikayetleri başlayıncaya kadar *Porphyromonas* ve *Prevotella* üyeleri çürüğünün florasında baskın sayıda değildir. Mademki *Porphyromonas* ve *Prevotella* üyeleri sayıca arttığında pulpitis semptomları ortaya çıkmaktadır, acaba bu iki bakteri cinsi ile pulpitis semptomları arasında bir ilişki var mıdır? Bu, haklı bir sorudur. Massey, yayınladığı raporunda, böyle bir ilişkinin bulunmadığını, başka bakterilerin de pulpitis semptomlarını başlatabileceğini yazmaktadır. Daha sonra bu raporu doğrulayan başka tespitler yapılmıştır. Pulpitisin hiperemi fazında *Eubacterium* ve *Propionibacterium* üyelerinin de çürük florasına eklendiğini ve *Actinomyces*'lerin de sayılarının arttığını göstermiştir. Bu günkü bilgilerimize göre pulpitisin semptomları ile belirli bakteri cinsleri arasında kesin bir ilişki yoktur. Zaten akut pulpitiste semptomların oluşmasında bakterilerin cinsi değil, immün reaksiyonlar önde gelen bir sebeptir.

Bakteri toksinleri ve antijenleri damar endoteli ve bağ dokusu üzerine yıkıcı etki gösterir. Bir yandan giderek artan bakteri sayısı ve antijen seviyesi diğer yandan oluşan immün kompleksler, pulpada önce kapiler dilatasyona sebep olur, daha sonra pulpa içi kanamalar oluşur ve intrapulpal basınç giderek artar. Bu dönemde, hastanın şikayetleri kuvvetli, spontan ve pulsatif ağrıdır. Eğer pulpa dokusu organizmanın diğer dokuları gibi genişleyebilseydi belki her aşamada reversibil olan pulpitisten bahsedebilecektik.

Bakteriler önce kuron, sonra kök pulpasına yayıldığı sırada, bütün pulpa dokusu, hatta periapikal dokular immün cevaba katılırlar. Bu sırada pulpada bulunan T lenfositlerinin kaynağı infeksiyon öncesi döneme aittir, kısıtlanan kan akımı yeni ve özgül T hücrelerinin buraya ulaşmalarını geciktirir. Vasküler defektler nedeniyle, yeni uyarılan monoklonal T lenfosit serilerinin pulpada görülmesi geç pulpitis dönemine rastlar ve günler sonra mümkün olur, bazen hiç mümkün olmaz. Çünkü, pulpadaki kan dolaşımı bu kadar uzun süre devam etmeyecektir. Patojen bakterilere karşı özgül selüler cevap başladığında genellikle pulpada kan dolaşımı durmuş olacağından, yeni oluşan özgül antikorlar ve T lenfositleri periapekte toplanırlar ama pulpaya ulaşamazlar, daha çok kanal dışına sızan mikrop antijenleri ile reaksiyona girerler. Veya difüzyon yolu ile kök kanalı içerisine en çok birkaç milimetre sokulabilirler. Bu antikorlar streptokok, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Eubacterium* ve peptostreptokok'lara özgüdür.

Pulpitisli diş neden bilhassa geceleri ağrıdır? Kronofarmakolojik esaslara göre, histamin, gün içerisinde sinüzoidal bir salınım gösterir. Gündüz saat 11.00 de en az, gece saat 03.00 de en fazla salgılanır. Bu maddenin en bilinen etkilerinden bir tanesi ağrı eşiğini düşürmek olduğuna göre, pulpitisli bir dişin ağrısının neden gece geç

saatlerde daha fazla olduğunu, ama gündüz saatlerinde azaldığını açıklamak mümkün olur. Pulpitis prulenta fazında bu durum en belirgindir.

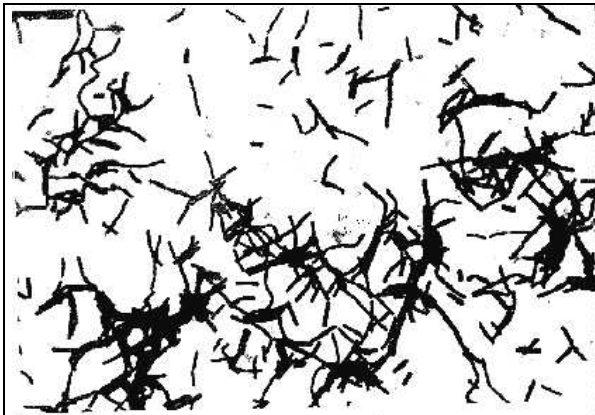
Kuron pulpasına bakteri istilası başladığında, pratik olarak kök pulpası da kontamine kabul edilir. Bakteriler pulpada ilerlerken, pulpanın tam merkezinden gitmezler, dentin duvarlarını yalayarak ilerlerler. Çürük kavitesinden pulpa odasına girer girmez, pulpodental membranı izler ve kanal ağız(lar)ına gelirler. Bakteriler kanal ağızlarına vardıklarında kuron pulpasında venöz staz başlar. Bu, birinci stazdır. bir süre sonra ikinci bir venöz staz daha oluşacaktır.

#### **KÖK KANALI İNFEKSİYONU:**

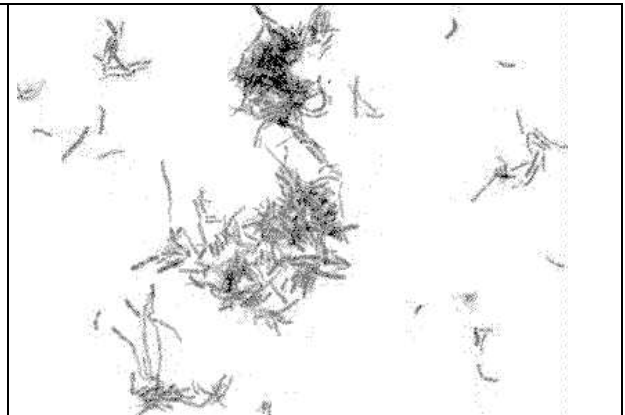
Kök kanalı infeksiyonu terimi ile ifade edilen hastalık, bakterilen pulpayı tamamen istila ettiği, pulpada kan dolaşımının tamamen durduğu, periapikal dokuların da olaya iştirak ettiği, anaerop bakterilerin hakim olduğu, kronikleşme eğiliminde olan bir infeksiyondur. Pulpitis ile başlar, periapikal periodontitis ile (önce akut sonra) kronik olarak devam eder (tedavi edilmezse bitmez). Geç pulpitisten kök kanalı infeksiyonuna geçişte en belirgin klinik şikayet, bilhassa geceleri artan spontan ağrıdır. Ağrının kaynağı incinmiş bağ dokusundan ortama sızan araşidonik asit metabolitleridir.

**Tablo 24-1** İnfekte kök kanalında rastlanabilecek patojen bakteriler ve izolasyon sıklıkları. Daha seyrek rastlananlar ise: *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, *S. morbillorum*, *Enterococcus faecalis*, zorunlu anaerop streptokoklar, *Peptostreptococcus niger*, *P. prevotii*, *Actinomyces meyerii*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *Lactobacillus cateniformis*, *L. minutus*, bazı *Propionobacterium* türleri, sakkarolitik olan *Prevotella (Bacteroides)* gurubu, *Bacteroides gracilis*, *B. ureolyticus*, *Wolinella curva*, *Ekinella corrodens*, *Enterobacter agglomerans*, *Olsenella* genusu ve *Bifidobacterium*lar.

<b>İnfekte kök kanalından izole edilen bakteriler</b>	<b>İzolasyon sıklıkları (%)</b>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	48
<i>Porphyromonas</i> (assakkarolitik <i>Bacteroides</i> 'ler)	35
<i>Prevotella intermedia</i>	34
<i>Peptostreptococcus micros</i>	34
<i>Eubacterium alactolyticum</i>	34
<i>Lactobacillus</i> lar	32
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	31
<i>Eubacterium lentum</i>	31
<i>Fusobacterium</i> türleri	29
<i>Wolinella recta</i>	25
<i>Streptococcus anginosus</i>	17
<i>Peptostreptococcus</i> türleri	15
<i>Streptococcus mitis</i>	15
<i>Actinomyces israelii</i>	11
<i>Eubacterium timidum</i>	11
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	11
<i>Eubacterium brachy</i>	9
<i>Prevotella buccae</i>	9
<i>Porphyromonas endodontalis</i> ve <i>P.gingivalis</i>	9
<i>Selenomonas sputigena</i>	9
<i>Veillonella parvula</i>	9
<i>Propionobacterium propionicum</i>	8
<i>Prevotella oris</i>	8
<i>Eubacterium nodatum</i>	6
<i>Prevotella denticola</i>	6
<i>Prevotella loescheii</i>	6



*Actinomyces israelii*



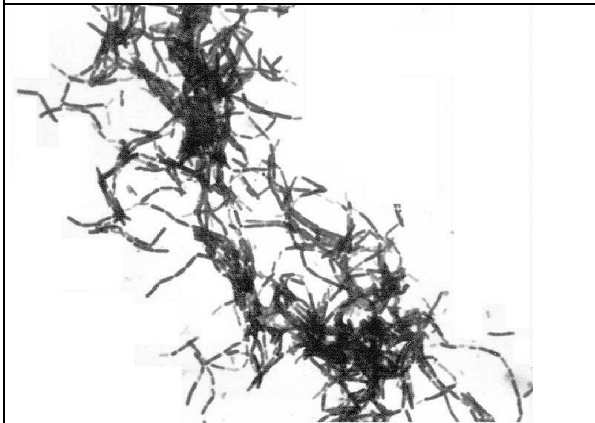
*Eubacterium saburreum*



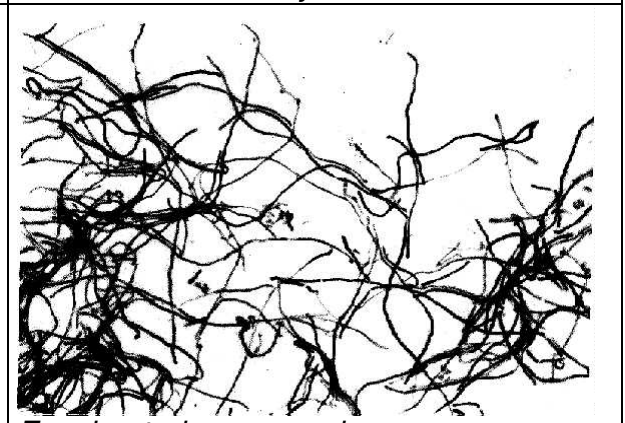
*Eubacterium lentum*



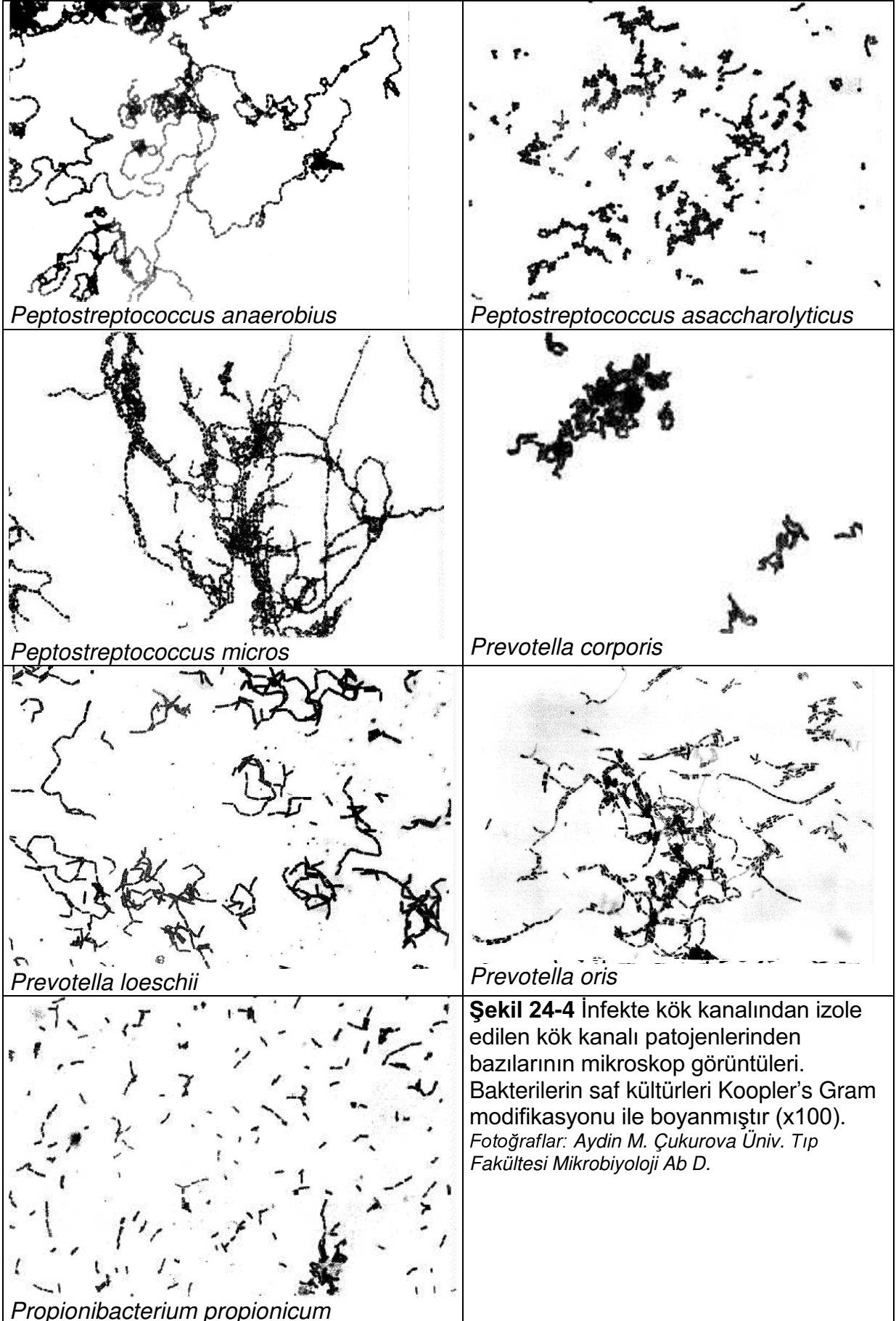
*Eubacterium alactolyticum*



*Fusobacterium nucleatum*



*Fusobacterium necrophorum*



### A) Birinci faz:

Pulpanın dekompozisyonu ve bakteriler tarafından sindirilmesi belirli bir sıra içerisinde olur. Bakteriler ilk önce pulpanın bağ dokusundaki interselüler elementleri ve karbonhidratları dekompoze eder. Karbonhidratlar sakkarolitik bakteriler tarafından önce oligosakkaritlere sonra disakkaritlere, monosakkaritlere parçalanırlar ve daha sonra heksoz ve pentoz şekerlerine kadar kolayca ayrıştırılırlar. Bu dönem **karbonhidrat fermentasyon fazı** (kök kanalı infeksiyonunun 1inci fazı) adını alır. Pulpitisin geç döneminde başlar, ortamdaki karbonhidratlar tükeninceye kadar devam eder.

Bu dönemde dokuda protein, lipid komponenti ihtiva eden şekerli bileşikler (glukoprotein ve glukolipitler)in bakteriler tarafından parçalanması bir süre ertelenir, çünkü bakteriler, daha kolay enerji temin edebildikleri karbonhidratlar ortamda henüz mevcut iken, daha zor enerji temin edebildikleri glukolipitleri kullanmazlar. Pulpanın proteinöz yapıları ise en son parçalanır.

Çok kanallı dişlerde bütün kanal ağızları bakteriler tarafından istila edilinceye ve sonuncu kanal ağızında damarsal harabiyet başlayıncaya kadar pulpa merkezinde bir miktar kan dolaşımı bulunabilir. Bakteriler kanal ağızlarına ulaştıklarında, pulpa odası içerisindeki bakteri sayısı hızla artar. Bu sırada, bakteriler en yoğun olarak kuron pulpasında bulunurlar. Flora genel olarak sakkarolitik türlerden oluşur. Bu sebeple pulpa odası asittir. İnfeksiyona bu dönemde katılan bazı bakteriler ve özellikleri şöyledir :

*Propionibacterium acne* bu dönemde kanala girer. Propiyonik asit üretir, ayrıca farklı metabolik yollar kullanarak proteinleri de enerji kaynağı olarak kullanabilir bu sebeple kronik periapikal apse dönemine kadar kanalda hep vardır. Bu bakterinin ribonükleaz, nöraminidaz, hyalüronidaz, fosfataz, lesitinaz ve lipazları vardır. Kök kanalı dışına çıkarak ekstradiküler lezyonlar yapabilir. *P. propionicum* da bu dönem bakterilerindedir ve ürediği ortamda kuvvetli (propiyonik) asit yapar. Hücre duvarındaki *L-diaminopimelic acid* ve hücre lipidleri antijeniktir. Bu iki *Propionibacterium* cinsi katalaz pozitifdir ve kök kanalındaki mevcudiyetleri zorunlu anaeroplara üzerine baskı uygular.

*Spirochaetaceae*'nin birinci familyası içerisinde yer alan 4 genus (*Spirochaeta*, *Treponema*, *Cristispira* ve *Borrelia*)'un bütün üyeleri infekte kök kanalı içerisine girebilir. Ama biz kök kanalı içerisinde daha çok *Spirochaeta* ve *Treponema* genusunun üyelerini görürüz (sıklıkla: *T. denticola*, *T. macrodentium*, *T. orale*, *T. vincentii*, *T. minutum*). Hepsinin hücre duvarında *diaminopimelic acid*, *acylglucosamine*, *acylmuramic acid*, *L-* ve *D-alanine*, *D-glutamic acid*, *L-ornithine* bulunur. Bunlar pulpa ve periapikal dokular için antijeniktir. Bu bakteriler hem karbonhidrat severler hem de fevkalade hareketlidir fakat kök kanalına girmeleri diğerlerinden sonra olur. Halbuki retrograd istila yolunda daha erken davranırlar.

*B. pneumosintes*, *B. uniformis*, *B. ovatus* sakkarolitik *Bacteroides*'lerdir. *B. egerthii*, malat, laktat ve süksinat üreterek floradaki *Camphylobacter*, *Eubacterium* ve *Veillonella* üyelerine davet ve metabolik destek verir.

Sakkarolitik *Bacteroides*'lerden olan *Mitsoukella multiacidus* pH'yı 4.1'e kadar düşürür.

*B. levii* hem asit yapıcıdır hem hücre duvarındaki *meso-diaminopimelic acid* sebebiyle kuvvetli tahriş sebebidir.

*B. gracilis* oksijen toleranslı bir anaeroptur, Vit K<sub>1</sub> sentezleyerek kök kanalındaki diğer anaerop bakterilerin üremelerini artırır.



*Dichelobacter nodosus* (eski adıyla *Bacteroides nodosus*) asit yapar fakat pH 8-9 'a kadar toleransı vardır ve kök kanalında birinci fazdan itibaren yerini alır.

Bu dönem pulpa odasında bulunan *Prevotella bivia*, *P. corporis*, *P. denticola*, *Selenomonas sputigena* ve bazı *P. buccae* türleri de kuvvetli asit yapıcıdır. *P. buccae*'nin sakkarolitik olmayan tiplerinin dış duvarlarında *leucyl-glycin-deminase* bulunur. Bu madde hem B lenfositlerini iter hem de bu bakteriyi fagositozdan korur.

Ayrıca, *P. oris* 'in fokal infeksiyon yoluyla endokardit yapabildiği bilinmektedir.

*Peptostreptococcus*'ların hepsi enerji kaynağı olarak protein kullanırlar. Ancak *P. productus* bir istisnadır, karbonhidrat kullanır ve bu dönemde kanala girer.

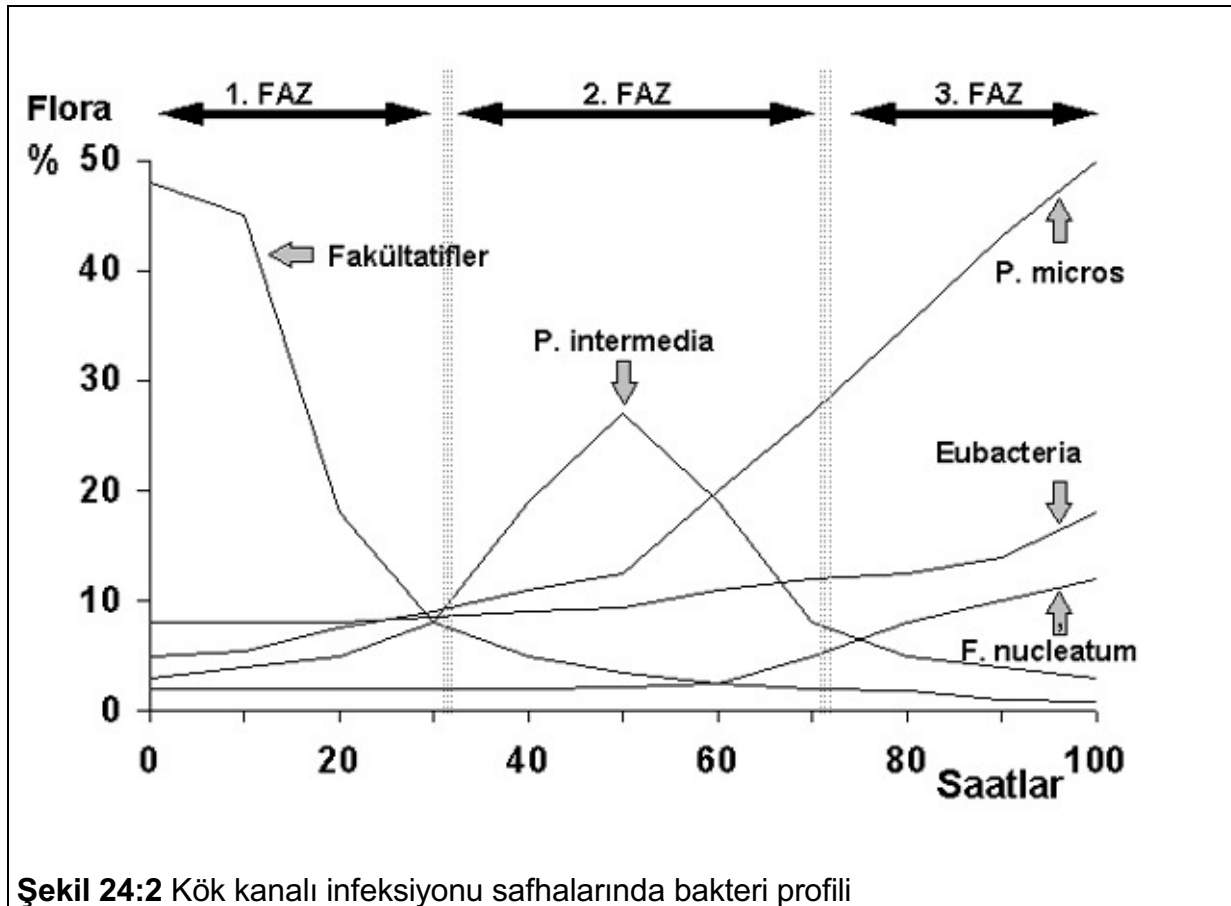
Bu dönemde *Eikenella* genusundan bir tane (*E. corrodens*), *Enterobacter* genusundan üç tane (*E. agglomerans*, *E. intermedius*, *E. cloacae*) bakteri cinsi kök kanalı infeksiyonuna katılabilir. Bunlar kök kanalında nadir rastlanan türlerdir. Ama vardır.

Bakterilerin kök pulpasındaki sayıları biraz daha azdır, çünkü kök kanalları içerisinde henüz kan dolaşımı vardır ve bir önceki dönemden kalan immün hücreler fagositoza bir süre daha devam ederler. Kanal ağızları bakteriler tarafından tamamen istila edildiğinde, merkezdeki pulpa giderek nekroze olur. Bu, önce bir vasküler nekrozudur, sonra koagülasyon nekrozuna dönüşür. Nekroz, anaerobizmin erken sinyallerinden birisidir.

İşte tam bu dönemde kuron pulpasında anaerop ekoloji gelişmeye başlar. Nekrotik doku artıkları sebebiyle Eh potansiyeli düşer. Bir yandan kök pulpasındaki bakteriler periferde yakın olarak apekse doğru ilerlemeye devam ederlerken diğer yandan pulpa odasında karbonhidratlar tükenmeye başlar. Kök kanalı içerisinde bakterilerin izledikleri yol, kanalın vestibül ve lingual(/palatinal) duvarları boyuncadır. (Bu nedenle kanalın biyomekanik preparasyonu yapılırken, bilhassa bu duvarlar iyice kazınmalıdır). Bakteriler kök kanalı içerisinde, pulpa odasında olduğundan daha hızlı ilerlerler. Bu sırada kanal pulpasının merkezi kısımları, henüz yoğun olarak bakteri istilasına uğramamış olabilir, ama pulpada mikroapseler vardır.

### **B) İkinci faz:**

Birinci fazın sonuna doğru pulpa odasında karbonhidratlar tükenir veya iyice azalır. Geride kalan beslenme kaynaklarının başlıcaları, glukoproteinler, glukolipitler ve proteinlerdir. Sadece sakkarolitik kabiliyeti olan ve proteinleri kullanamayan bakteriler artık enerji temin edemezler ve ölere sayıca azalmaya başlarlar. Pulpanın istilasından beri orada bulunan *Lactobacillus* ve sakkarolitik *Bacteroides* üyeleri florayı terk eder. Onun yerine, hem sakkarolitik ve hem de proteolitik kabiliyeti olan bakteriler kuron pulpasında sayıca artmaya başlar. Bu diskordans, ikinci faza geçildiğini işaret eder. Bu faza **glukoprotein fermentasyon fazı** (kök kanalı infeksiyonunun 2inci fazı) adı verilir. Karbonhidratlar yerine pulpa hücrelerinin yapısında bulunan glukolipitler ve glukoproteinler parçalanmaya ve bakteriler tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmaya başlanır.



Şekil 24:2 Kök kanalı infeksiyonu safhalarında bakteri profili

Bu dönemin en baskın bakterileri *Bacteroides pneumosintes*, *B. ureolyticus*, *Prevotella denticola*, *Eubacterium budayii*, *E. rectale* ve asakkarolitik streptokok türleridir.

*P. disiens* bu dönemde kanala girer. Hücre duvarında bulunan *meso-diaminopimelic acid* kuvvetli bir antijendir.

*Prevotella denticola*'nın hücre duvarında sfingolipitler bulunur ve inflamasyonu Tip IV aşırı duyarlılığa doğru sürükler. Ayrıca bu bakterinin hücre duvarında *12-methyl-tetra-decaonic acid* gibi izo-metil yan dalları bulunan antijenik yağ asitleri bulunur. *Malate dehydrogenase*, *glutamate dehydrogenase*, *β-glucosaminidase* aynı bakterinin başka antijenleridir. Kök kanalında %6-10 sıklıkla görülür.

Bu dönemde kanala giren *Eubacteriumlar* sınırlıdır ve sayıca azdır. Bunlardan, *E. limosum*'un katabolik ürünleri baziktir ve kuvvetli antijenik yapıdadır, etil alkol'u enerji kaynağı olarak kullanır. Bu bakteri chloramphenicol ve clindamycin'e duyarlı, penicillin'e dirençlidir.

*E. saburreum*, karbonhidratları kullanır ama asit yapamaz, *heptose* ve *o-acetyl* yapısında kuvvetli antijenleri vardır. Clindamycin ve chloramphenicol'e duyarlı, tetracycline'lere dirençlidir.

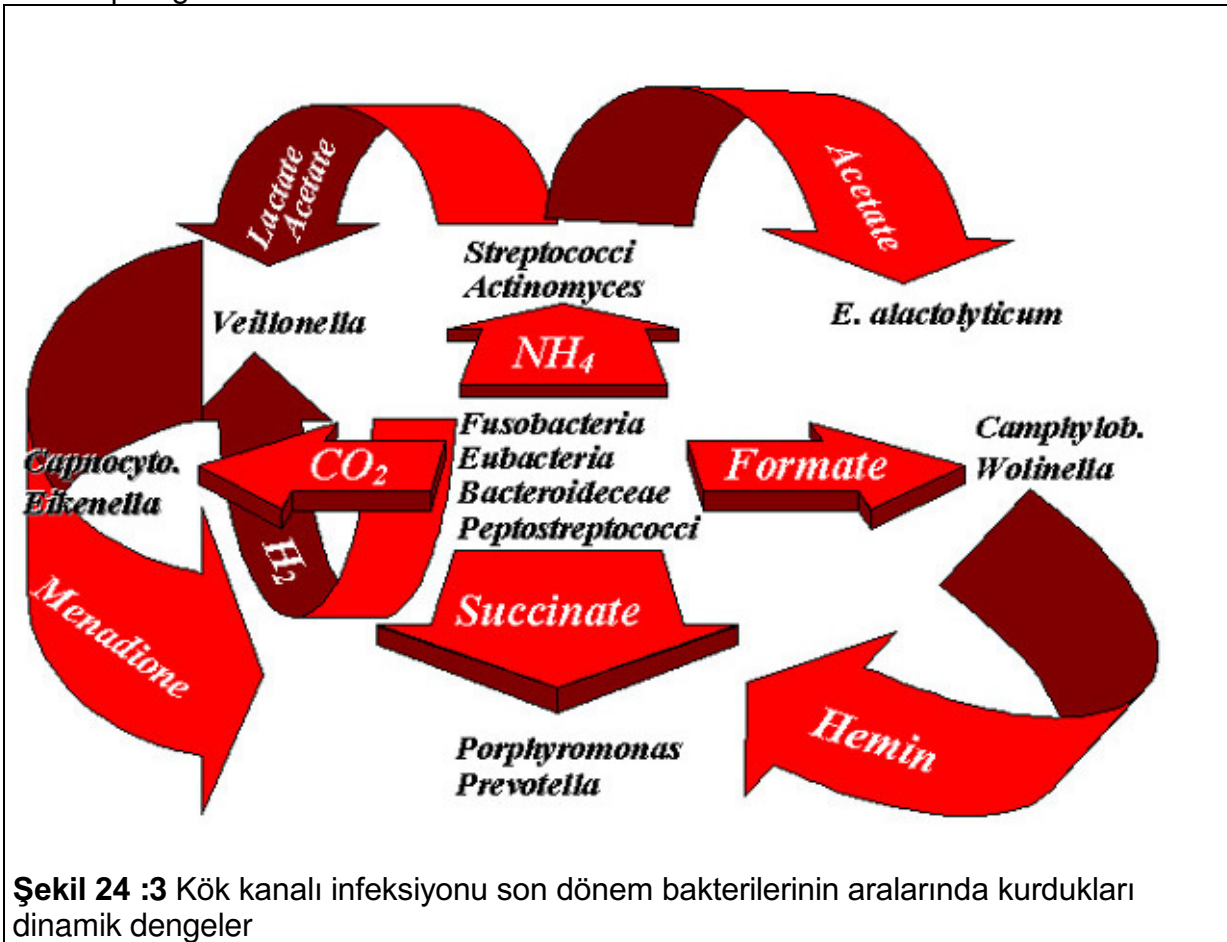
İkinci fazda, kök kanalında protein fermente edebilen bakteriler baskın değildir ama vardır (*Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus* gibi). Değişen ekolojiye uyum gösteremeyerek ölen bakterilerden açığa çıkan bakteriyel ürünlerin çoğu konak doku için antijeniktir, pulpa odası boyunca yayılır ve kanal içi konsantrasyonu giderek artar, foramen apikaleden dışarı sızarak periapikal dokulara ulaşır. Örneğin karbonhidratlar tükendiği için ölen *L. acidophilus*'un hücre duvarında bulunan *L-lactic acid-dehydrogenase* periapikal doku yıkımını artırır. Bu sırada bakteriler, bakteri ürünleri ve damar endoteline yapışan immün kompleksler kanala giren kan damarlarının dekompoze olmasına sebep olur. Bu sırada klinik apekte ikinci bir venöz staz daha

oluşur. Kök pulpası teslim olmuştur. Bundan sonra kalıcı olan **protein fermentasyon fazı** (kök kanalı infeksiyonunun 3üncü fazı) başlar.

### C) Üçüncü faz:

Kök pulpası ve kuron pulpası kısa aralıklar (saatler) ile üçüncü döneme girerler. Yavaş ilerleyen pulpitislerde, arada günlerle ölçülebilen zaman farkı olabilir. Veya hem kuron pulpası ve hem de kök pulpası birlikte olarak bu döneme girerler. Pulpanın akut pulpitis döneminden bu döneme ulaşması yaklaşık 100 saat sürer. Bazen kök kanallarından bir tanesi teslim olmayıp kanal ağzına bakteriler için bir bariyer oluşturmaya fırsat bulur. Bu durumda diğer kanallar nekroze olduğu halde kanallardan bir tanesi hala steril ve sağlıklı olabilir (parsiyel nekroz).

İlerleyen kök kanalı infeksiyonunda pulpa odasında bazı ekolojik dengeler değişmeye başlar. Kuron pulpasında tamamen durmuş olan kan akımı nedeniyle Eh potansiyeli -250 mV'a kadar düşer. Bu durum anaerop bakterilere bir davetiyedir. Karbonhidrat ve glukoproteinler giderek tükenir ve ortamda sadece proteinler kalır. Artık ortam sadece proteolitik-anaerop bakteriler için caziptir. Diğer bakteriler (sakkarolitik ve fakültatif olanlar) floradan silinirken onların yerine protein kullanma yeteneği olan anaeroplara gelir.



Üçüncü fazın en önemli bakterileri: *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Camphylobacter*, *Actinomyces*, *Selenomonas*, spiroketler, *Prevotella melaninogenica* ve *Eubacterium*'lardır.

Birkaç istisna tür hariç bütün *Peptostreptococcus* ve bütün *Eubacterium* türleri kök kanalına bu dönemde girer.

*E. alactolyticum*'un hücre duvarında majör antijen olarak *meso diamino pimelic acid* bulunur. Clindamycin ve erithromycin'e duyarlıdır.

*E. lentum*'un ürettiği ortamda volatil sülfür bileşikleri bulunur ve *3'-OH-Oxydizing factor* olarak bilinen ve konak kortikosteroidlerini parçalayan enzimleri vardır. Clindamycin ve chloramphenicol'e duyarlı, tetracycline ve penicillin'e dirençlidir. *E. nodatum*, *E. timidum*, *E. brachy*, *E. biforme*, *E. contortum*, *E. fissicatena*, *E. moniliforme*, *E. multiforme*, *E. plautii*, *E. ramulus*, *E. ruminantum* ve *E. tortuosum* bu dönemde infekte kök kanalına girebilecek diğer proteolitik *Eubacterium*'lardır.

*Peptostreptococcus*'ların büyük çoğunluğu proteolitikdir. *P. anaerobius*'un Katabolik artıkları arasında *p-hydroxyhydrocinnamic*, *4-methylvalerate*, *α-ketoisocaproate*, *butyrate esterase*, *caprylate esterase*, *α-galactosidase* bulunur ve bunlardan *caprylate esterase* hariç diğerleri periapikal dokular için toksiktir. Bu bakteri ayrıca *NADH oxydase* salar. Bu enzim ile ortamdaki oksijeni suya indirger. Sadece kendisi değil ortamdaki diğer bakterileri de oksijenden korur. Komplemanın C4 ve C8 parçalarını esterleyerek inaktive edebilen enzimleri vardır. Bu suretle konak immün sisteminin kendisine zarar vermesini engeller. Hücre içerisindeki yağ asitleri (*n-C8:0*, *i-C10:0*, *i-C12*, *n-C12:0*, *i-C13*, *i-C14*, *n-C14:0*, *i-C15*, *i-C16* ve *n-C16:0*, bazen bulunan *n-C18:0* ve *i-C18:1*) genus spesifik olup toksiktir. Diğer antijenleri tür spesifiktir.

*P. asaccharolyticus*'un hücre duvarında *L-ornithin-D-glutamic acid*, *alanine*, *muramic acid* ve *glucosamine* bulunur. Majör antijenleri C18:1 yağ asitleri ve C18:1 aldehitlerdir. Bunlar periapikal tahriş sebebidir.

*P. indolicus* 'un koagülazları (peptocoagulase) ve DNAzları vardır. Hücre duvarındaki peptidoglikanın pentapeptit köprülerinden dallanan *L-Orn* ve *D-Glu* dizileri vardır. Bazı varyantlarında bu dallanmalar, *L-Lys-L-Thr-Gly* veya sadece *L-Lys-L-Ala* köprüleri şeklindedir. Bu yapılar fevkalade antijeniktir. Selüler yağ asiti C18:1 de insan periapikal dokusuna yabancıdır. Bu bakteri, bütün aminoglikozitlere dirençli, penicillin, bacitracin, chloramphenicol ve tetracycline'e duyarlıdır.

*P. micros*'un majör antijenleri C18:1 yağ asitleri, *leucine arylamidase*, C4 ve C8 esteraz 'dır. 100 civarında fenotipik varyantı tespit edilmiştir. Hepsi Clindamycin, chloramphenicol ve erithromycin'e duyarlı, 18 tanesi minocycline ve tetracycline'e duyarlıdır.

*P. prevotii*'nin de antijenleri genus spesifiktir: selüler yağ asitleri C18:1, *n-C14:0(9)*, *n-C16:1(38)*, *i-C15(20)*, *n-C17:1(5)* ve *n-C19:0(2)* dir. Ayrıca hücre duvarında *glucose*, *galactose*, *glucose-amine*, *D-glutamic acid*, *L-lysine*, *glycine*, *D-alanine*, *muramic acid* bulunur ve bunlar antijeniktirler.

*P. tetradius*'un asıl enerji kaynağı proteinlerdir. *Leucine arylamidase*, *lipase*, katalaz ve C8 esterazları vardır.

*Fusobacterium*'ların da kök kanalına yerleşmeleri de bu dönemde olur. Yüzlerce *Fusobacterium*'dan neredeyse hiç birisi karbonhidrat kullanamaz sadece proteinleri enerji kaynağı olarak kullanır ama kök kanalında en sık rastlanana *F. nucleatum*'dur. Bu isim ile tanımlanan bakterinin biyokimyasal farklılık gösteren 3 tane varyantı tespit edilmiştir (*F. nucleatum*, *F. vincentii* ve *F. polymorphum*). Dolayısıyla *F. nucleatum* ismi ile bu 3 fenotip kastedilir. Hepsine birden *Fusiformis fusiformis* denilir. Zorunlu anaeroptur, majör antijeni *lanthionine*'dir. Hemaglütinin ve DNAz'ları vardır. Atmosfer koşullarında 100 saat canlı kalabilirler, oksijenli ortamda üremeye kolayca alışırlar. Hepsi clindamycin, metronidazol, tetracycline, penicillin'e duyarlı, erithromycin'e dirençlidir.

Ayrıca *Prevotella loeschii* bu dönemde kanala girer. İzole edilme sıklığı %6 dır. Ekstraselüler ortama fosfolipaz A, inulin, β-laktamaz ve dekstran salar. Kök kanalında en yüksek konsantrasyonda β-laktamaz salan bakteri budur. Bilinen türlerinin %75'inde β-laktamaz aktivitesi vardır.

*P. oralis* de üçüncü dönem bakterisidir.  $\beta$ -laktamaz ve jelatinazları vardır. Açık bırakılmış kök kanallarında uzun süre yaşayabilir oksijene toleranslı bir anaeroptur.

*Actinomyces*'ler bu dönemin en iddialı bakterilerindendir. Ekstraselüler polimer (levan) sentezleyerek kendilerinin ve diğer bakterilerin tutunmalarına yardım ederler, ayrıca koagregasyon köprüleri oluştururlar. Bu bakteriler ekstra radiküler yerleşirler. Alkalın fosfataz, C8 esteraz, arylamidaz, kondritin sülfataz sentez edip periapikal dokuya salarlar. Hücre duvarındaki NAMA-NAGA zincirleri arasındaki pentapeptit köprülerinde dallanan lizin, aspartik asit ve ornitin zincirleri bulunur. Selüler ekstraktlarında *tetra*, *hepta* ve *octa-decaonic acid*'ler bulunur. Bu sebeple *Actinomyces*'lerin ölü bakteri gövdesi bile periapikal tahriş sebebidir. Ayrıca hücre gövdesinde ısıya duyarlı polar lipitler (*galactosyl digliseride*, *phosphatidylcholine*, *cardiolipin*, *phosphatidylglyserol*, *phosphatidyinositol*) ve fimbrialarında ısıya dirençli protein antijenler (*alanin*, *aspartic acid*, *threonine*, *glutamic acid*) bulunur. Bu antijenlere karşı konakta Tip-IV aşırı duyarlılık gelişir. Bu sebeple iyileşmeye değil kronikleşmeye ve genellikle fistül yapmaya meyillidir. Fistülden akan eksüda bazen sarı ve granüler yapıdadır. Bu granüllerin eskiden zannedildiği gibi kükürt değil agrege olmuş saf bakteri kümeleri olduğu anlaşılmıştır. Böyle eksüdalar bazen kök kanalını açar açmaz kök kanalının içerisinden gelebilir. Fistülleri genellikle skar bırakır. Üçüncü dönem kök kanalı infeksiyonlarında en sık rastlanan *Actinomyces* türleri : *A. denticolens*, *A. israelii*, *A. meyerii*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. pyogenes* ve *A. viscosus*'tur. Kök kanalında %15 sıklıkla bulunurlar. Tek başına *A. israelii* %11 sıklıkla bulunur. İlginçtirki, %50 sıklıkla alt çene büyük azı dişlerinde rastlanmaktadır. Bütün *Actinomyces*'ler proteinleri kullanarak enerji temin edebilirler. Protein yıkım ürünleri bazik olduğu için bu bakterinin ürediği ortam baziktir (*Camphylobacter* üyeleri ve *Bacteroides ureolyticus* da böyledir). Bazik ortamda kalsiyum tuzları çöktüğü için *Actinomyces* apseleri genellikle tahta sertliğindedir. *Penicillin*'e duyarlıdır, bütün aminoglikozitlere dirençlidir.

Nispeten seyrek rastlanan bir başka bakteri *Veillonella*'dır. Üremek için karbonhidratlardan hiçbirini kullanamaz protein ve fenol'u enerji kaynağı olarak kullanır (kök kanalına fenol konulmamalıdır). *Eubacterium* ve *Fusobacterium*'lardan  $H_2$  alıp *Porphyromonas*'lara menadione verir. Kök kanalında sıklıkla *V. parvum*, *V. atypica*, *V. dispar* bulunur. Aminoglikozitlere dirençlidir.

Bir başka nadir bakteri *Wolinella* üyeleridir. Bu bakterinin kök kanalına yerleşmesi diğer kapnofiliklerin floraya gelebilmesini kolaylaştırır. *Formate dehydrogenase* ve *fumarate reductase* enzimleri vardır. Bu enzimleri ile format'tan  $CO_2$  üretir ve kapnofilik bakterilerin ihtiyaçlarını karşılar. Format ise *Fusobacterium* ve *Peptostreptococcus*'lardan gelir. Ayrıca hemin üreterek *Porphyromonas*'lara metabolik destek verirler. İnfekte kök kanalında sıklıkla *W. recta*, *W. curva*, *W. succinogenes* bulunur (*L-Asparginase* isimli antitümöral bir enzimleri vardır, pankreas başı tümörleri üzerine denenmektedir). Bu bakteriler %2-5 oksijeni tolere ederler ve daha fazlasını tolere etmeye kısa sürede (günler) alışabilirler. Ultrasonik diş temizleme cihazlarına ve birçok antibiyotiğe fevkalade duyarlıdır.

Bu bakteriler, sement altına kadar ulaşarak dentin lenfini, dentin proteinlerini, odontoblastik uzantıların protein artıklarını degrade edip bitirdikten sonra, foramen apikaleden kanalın içerisine sızan serum proteinleri ile beslenirler.

Üçüncü fazın erken döneminde anaerobik bakterilerin oranı sadece %24.3'tür, Gram negatiflerin oranı %24 tür. Onbeşinci günden sonra anaerobik bakterilerin oranı %47.3'e, Gram negatiflerin oranı %46.9'a çıkar. Üçüncü ay dolduğu zaman o infeksiyona özgül bir sabit orana ulaşılmış olur, denge kurulduğunda anaerobik bakterilerin oranı daima %90 dan fazladır ve yaklaşık olarak  $10^{11}$  ile  $10^{17}$  CFU arasındadır. Bu floradaki bakterilerin birbirlerine göre oranları belirli bir seviyede sabittir.

Eşit oranda yeni bir pulpaya inoküle edilseler bile, tekrar eski oranlarına geri dönerler. Her bakterinin total floraya oranı o infeksiyon için özgüldür, küçük değişimler göstererek tedavi edilinceye kadar kalıcıdır. Bu aşamada, hasarı iletebilecek sinir lifleri kalmadığı için ağrı kaybolur. Klinik yakınma olmadığı için hasta halinden memnun olabilir, fakat bu durum, dişin tedavi edilmesini engellememelidir.

Kronik dönemde pulpadaki bağ dokusu yıkıldığı için timerf ile tutulabilecek bir pulpa yoktur. Onun yerine lizis olmuş bağ dokusu kalıntıları, eksuda ve serumdan ibaret müköz bir yapı vardır. Daha ileri dönemlerde bu da bulunmaz. Eğer dişhekimi kök kanalı tedavisine başladığında, kanal içerisinde pulpa dokusu yerine sümüksü bir yapıya rastlamışsa muhtemelen 3üncü faza henüz girmiş bir dişe müdahale ediyor demektir. Bu dönemde pulpa odasında bol bakteri vardır. Dentin kanalcıkları tamamen kontamine dir. Bakterilerin katabolik atıklarından olan hidrojen, metan, hidrojen sülfid ve volatil yağ asitleri, gaz fazında olan aromatik bileşiklerdir. Bunlar, (pulpa odası kapalı ise) basıncı artıran sebeplerden bir tanesidir. Kök kanalı tedavisi sırasında pulpa odası açıldığında duyulan çirkin kokunun kaynağı bu aromatik ürünlerdir.

Kliniği sükunet halinde olsa bile, kronik kök kanalı infeksiyonlarında bazı olaylar devam eder. Bunlar 1) periapikal immün cevaplar ve 2) periapikal dokuya sızıntı şeklinde özetlenebilir. Bu faza gelmiş olan dişlerin ekolojileri ve bunların kök kanallarında bulunabilecek bakteriler bazı ortak özellikler gösterir:

#### **Kök kanalı patojenlerinin ortak özellikleri:**

Üçüncü fazdan başlayarak bakteri çeşitliliğinde belirgin bir azalma olur, sadece belirli bakteriler kök kanalında yaşayabilirler. Sundqvist'e göre burada 12 tane bakteri genusu bulunabilir. Bu dönemin en belirgin bakterileri *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Selenomonas*, *Veillonella*, *Wolinella* genuslarının üyeleri ve spiroketlerdir. Tamamına yakın bir bölümü anaeroptur.

İlginçtirki, *Clostridium*' ların beslenme ihtiyaçları uygun olmasına rağmen infekte kök kanalına girmezler veya çok nadiren rastlanırlar. Halbuki, *Clostridium*' ların genetik akrabaları olan *Eubacterium*' lar infekte kök kanalına girerler ve iyi bilinen bir kök kanalı patojenidirler, kök kanalında %33 sıklıkla bulunur.

İnfekte kök kanalından yapılan kültürlerde üreyen her bakteri bir kök kanalı patojeni midir? Literatürde, mademki infekte kök kanalından izole edilmiştir o halde buradan üretilen her bakteri bir kök kanalı patojenidir diye yorumlayan raporlar vardır. Halbuki, bir floradan üretilen her bakteri mutlaka patojen olmayabilir. Bu bakterilerin buraya geldikleri ana rezervuar yerli ağız florası olduğuna göre ağız florasının herhangi bir üyesi infekte kök kanalında bulunabilir. Veya bir ko-infeksiyon etkeni olarak florada bulunuyor olabilir. Bir bakterinin infekte kök kanalında mevcudiyeti, o bakterinin kök kanalı infeksiyonunun asıl sebebi olduğunu ispatlamaz.

Bir kök kanalı infeksiyonundan izole edilen bir bakterinin deney hayvanlarına transfer edildiğinde, aynı hastalığı başlatması ve kendisine özgül antikor cevabı oluşturabiliyor olması durumunda o mikroorganizmaya kök kanalı patojenidir denir (Bkz. Ek-1, Koch postülası).

İnfekte kök kanalında *Serratia marcescens*' in veya *Candida albicans*' in varlığı sebebiyle, bu mikroorganizmaları kök kanalı patojeni olarak yorumlayan raporlar bulunmaktadır. Nekrotik pulpada *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Micrococcus* türlerinin bulunabileceği, *Proteus*, *Yersinia*, *Pseudomonas* gibi enterik bakterilerin endodontik patojen olduğu iddia edilmiştir. Halbuki bu günkü bilgilerimize göre bu mikroorganizmalar bir kök kanalı patojeni değildir. Bu bakteriler infekte kök kanalında yanlılıkla ve ancak geçici florasında bulunabilir, Koch postülasını doğruladıkları

gösterilememiştir. Böyle bakteriler steril pulpaya inoküle edildiğinde atipik immün cevap oluştursalar bile kök kanalı infeksiyonlarına sebep olmazlar.

Kök kanalı patojenlerinin neler oldukları, hepsinin tek tek veya gruplar halinde inoküle edildiklerinde pulpa ve periapikal dokuları hastalandırdıkları, infeksiyonun sağlam pulpa ve periapikal dokulara transfer edilebildiği gösterilmiştir. Yeni oluşan infeksiyonun tanımlı ve bir önceki infeksiyon ile tamamen aynı olduğu, yeni oluşan infeksiyondan yapılan kültürlerde yine aynı bakterinin izole edildiği tespit edilmiştir. Hastalık ortaya çıktığında periapikal dokuda bu bakterilerin hangi antijenlerine karşı özgül immün cevaplar geliştiği ispatlanmıştır. İnfekte bir kök kanalında rastlanabilecek bu patojen bakteriler Tablo 24-1'de verilmiştir. Bu bakteriler aralarına bir başka bakteriyi genellikle almazlar.

Literatürdeki özgün çalışmalarda, infekte kök kanalı içerisinde rastlanan bakteriler daima aynı olduğu halde, hangisinin veya hangilerinin daha sık bulunduğu konusunda bir farklılık vardır. Sundqvist kök kanalının en sık rastlanan patojenini %48 sıklıkla *Fusobacterium*' lar olduğunu yazmaktadır. Wasfy ve arkadaşları ise %68 ile *Eubacterium*' ları en sık rastlanan tür olarak göstermiştir. Brook ve arkadaşları *Bacteroides*' leri %39.4 sıklıkla, anaerobik kokları ise %23 sıklıkla en fazla bulmuştur. John ve arkadaşları *Bacteroides*' leri %41.5 sıklıkla, anerobik kokları ise %30.5 sıklıkla bulmuştur. Gümrü ve arkadaşları, anaerobik kokları %29.3 oranı ile en fazla bulmuştur. José ve arkadaşları *Bacteroides forsythus* (%29.6) ve *Porphyromonas gingivalis* (%29.6)'i daha sık bulmuştur. Aydın ve arkadaşları, 58 tane infekte kök kanalından topladığı 73 bakteri örneğinin içerisinde en büyük sıklıkla (%30.1) anaerop kokları, ikinci olarak, %26 sıklıkla, *Prevotella* üyelerini bulmuştur. Çalışmaların sonuçları arasındaki bu farklılıklar materyal alma, kültür yapma ve daha da önemlisi infeksiyonlu dişin ekolojik determinantlarının farklı olmasından kaynağını almaktadır. Buna rağmen bu çalışmalarda elde edilen ortak bulgu kök kanalında genellikle sürpriz bakteri cinsi bulunmadığıdır.

#### **Ekstradiküler lezyonların mikrobiyolojisi:**

Klinik önemi olabilecek bir başka bilgi, kök kanalı tedavisine en fazla direnebilen bakteri cinsinin *Streptococcus faecalis* olduğudur. Bu bakteri, klinikte tam bir problem oluşturur. Üredikleri ortamın pH'sını 4.1-4.6'ya kadar düşürebilirler. Hücre yüzeyindeki ESP adı verilen adezinler ile kanal duvarında biyofilm yapabilirler. Hücre duvarında *glycerol theicocic acid* yapısında antijenleri vardır. Bu antijenlerin L-Ala, D-Ala, D-Glu, L-Lys sekansına bakarak toplam 11 farklı varyantı tespit edilmiştir. Hücre içerisinde bulunan *di-methyl-quinon* periapikal tahriş sebebidir. Beslenme konusunda müşkülleri yoktur. Sitrati, *acetate*, *formate* ve *ethanol*'e parçalarlar ve karbon kaynağı olarak kullanabilirler. (Bu sebeple kök kanalına alkol sürülmemelidir).

60 °C sıcaklığa 30 dakika direnebilirler. Kromozomunun V583 lokasyonunda üzerinde çoklu ilaç direnç geni bulunur. Bilhassa norfloksasin'e doğal dirençlidir. (Birçok kök kanalı patojeni kinolonlara doğal direnç gösterir). Bu bakteri ile oluşturulan deneysel bakteriyemiler  $38.3 \pm 5.2$  µg/ml vankomisin ile tedavi edilebilmiştir (halbuki pek çok Gram pozitif bakteri için vankomisin MIC < 8 µg/ml dir). Bu bakteri için en etkili antibiyotik teicoplanin'dir (MIC 0.5 µg/ml). pCF10 plazmitleriyle tetrasiklin direncini kodlar ve aktarabilirler. Bilinen *S. faecalis* suşlarının üçte ikisinde bu plazmit vardır.

Tedaviye direnen kök kanallarından yapılan kültürlerde genellikle *S. faecalis* rapor edilmektedir. Bir çalışmada, en az 4 sene boyunca iyileşmeyen periapikal lezyonlu ve başarısız kanal tedavili 58 tane dişin kök kanalı kültürlerinin 17 tanesinde streptokok cinsi bakteriler üretilmiştir. Bunların 9 tanesi *S. faecalis*'tir. Tedaviye direnen diğer bakteriler ise *Propionibacterium*, *Actinomyces* üyeleri ve *Eikenella corrodens*tir. iyileşmeyen 58 periapikal lezyondan sadece 24 tanesinde bakteri üretilbildiğine göre

kanal tedavisinin başarısızlığında dezenfeksiyon kadar periapikal immün cevapların da rolü olmalıdır.

İyileşmeyen periapikal lezyonlardan üretilen bakterilerin bazı ortak özellikleri vardır: Gram pozitifler (*Eikenella corrodens* hariç), anaerobiktir veya anaerobik üremeyi tercih ederler, genellikle karbonhidratları birden fazla metabolik yol ile fermente edebilirler, kuvvetli asit üretebilirler. Hepsi penicillin, clindamycin ve metronidazol'e duyarlıdır. Bunlardan *Actinomyces* türleri buldukları ortamda kalsiyum çöktürebilirler. Bu ortak özellikler klinik çalışmalarda dişhekiminin ne ile karşı karşıya bulunduğu konusunda bir ön tahminde bulunmasını kolaylaştırabilir.

Viruslar kök kanalında rastlansalar bile hastalık yaptıkları gösterilmemiştir. Kök kanalında daha çok HPV, HSV ve muhtelif bakteriofajlar bulunur.

### **Endodontik patojenlerin fagositozdan kaçış mekanizmaları:**

*Streptococcus faecalis*, *Actinomyces israelii* ve *Propionibacterium propionicum* gibi türler kök kanalından periapikse çıkarlar. Endodontik mikrobiyolojide bu bakteriler özeldir. Ekstra radiküler infeksiyonlar yapabilirler. Çünkü fagositozdan kaçış mekanizmaları vardır. Bu ve diğer endodontik patojenlerin fagositozdan kaçış mekanizmaları şunlardır:

1. Fagositik hücreyi lökotosinleri ile öldürebilirler. İnfekte kök kanalının daimi üyelerinden olan *Fusobacterium*, *Porphyromonas* ve *Prevotella* üyeleri de lökotosin salabilirler. Lökotosin isimli enzim, lökosit ve makrofajların yüzeylerinde çapı 50-140 Å° olan delikler açarak, fagositik hücrelerin ölmelerini sağlar. Başka bir lökotosin salan bakteri *Actinobacillus actinomycetemcomitans*'tır. (Bu bakteri periodontal patojendir kök kanalına girmez, girse bile uzun süre burada kalmaz).

2. immün refleksi baskılayabilirler. *P. endodontalis*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *P. loeschii* gibi bakteriler, pulpa ve periapikal dokularda sentezlenen immünglobulin antikoları ve komplemanın C3 proteinini parçalayabilirler. Böylece bu bakteriler, hem kendilerini hem de beraber buldukları fakültatif anaerob bakterileri, fagositozdan korurlar.

3. Kapsüllenenek fagozistozdan kaçabilirler. Kapsül, fagositik hücrenin adezyonuna engel olur.

4. Yüzey antijenik determinantlarında varyeteler geliştirebilirler. Böylece immün sistem tarafından üretilen özgül antikolar bakterilere bağlanamaz.

5. Ekstraselüler veziküller salarlar, bu suretle fagositik hücreler için hedef şaşırtırlar. Bu veziküllerin dış membranları, bakteri hücresi membranının aynısıdır ve fagositik hücreler bunlara kolayca bağlanırlar, dolayısıyla bakteri hücresi kendisini fagositozdan korur. *P. gingivalis* bu konuda en demonstratif bakteridir.

6. Periapikal dokuya çıkıp, orada gruplar ve kümeler halinde bir araya toplanabilirler (agregasyon). Bu durumda konak savunma hücrelerinin bu kümeyi fagosite etmesi imkansız hale gelir ve periapikal dokuda Tip-II aşırı duyarlılığa sebep olurlar. Bunu en iyi yapanlar *Capnocytophaga* ve *Actinomyces* türleri (bilhassa *A. israelii*) dir. *A. israelii*, laboratuvarda saflaştırılıp üzerine duyarlı nötrofiller ilave edildiğinde fagosite olur. Halbuki konak doku içerisinde kümeler yaptıkları için, aynı duyarlı nötrofiller bu bakterileri konak doku içerisinde fagosite edemez. Ayrıca, *Propionibacterium propionicum*, *Porphyromonas* ve *Prevotella* türleri, periapikal dokuda böyle kümeler yaparlar.

7. Bazı kok cinsi bakteriler, fagositik hücrenin fagolizozomuna alınsa bile saldıkları enzimlerle fagositozun gerçekleşmesini durdurabilirler, fagositik hücrenin içerisinde yaşarlar. Bu bakteriler fagositik hücrenin ölümünden sonra yeniden serbest kalırlar.



8. Bazı bakteriler, periapikal dokuda Ts hücrelerini uyararak TGF- $\beta$  salınmasını sağlayabilirler. Böylece akut konak cevabı frenlenir ve selüler tipte aşırı duyarlılık reaksiyonuna dönüşür. *Actinomyces* ve *Propionibacterium* cinsi bakteriler böyledir. Bilhassa *Actinomyces* grubu bakterilerin sebep olduğu periapikal apseler hemen daima kronikleşirler. Böylece selüler immün saldırıdan korunurlar.

9. Proteolitik bakteriler (ki infekte kök kanalında çoğunluk oluşturur) serum proteinlerini parçalayarak, antikor oluşumu için gerekli olan immünglobulinleri ortadan kaldırırlar. Böylece humoral savunma azalır. Ayrıca akut faz proteinlerini de (mesela CRP'i) engellerler ve opsonizasyonu durdururlar. Ayrıca IgA, IgM ve IgG antikorlarının Fab parçasını, S-S bağından kırabilirler. Bu özelliğe sahip olan bakterilerin başında *Peptostreptococcus micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*, *Prevotella* ve *Porphyromonas* üyeleri gelir. Lenfosit yüzey marker'larını kendi üzerlerine çekerek, immün hücrelerin, onları dost hücre olarak görmesini sağlayabilirler. Antikorların Fc parçasını bozabilirler, lökositleri parali eden enzimleri bulunabilir.

Fagozistozdan kaçan bakteriler vezikülöz tabiatlı kapalı lezyonlar (apse) oluşturma eğilimindedir. Çünkü infeksiyonu Tip IV duyarlılığa dönüştürürler. Böyle lezyonlarda, kontaminasyon ve iritasyon zonu daralırken lezyonun en dışında **granülamatöz zon** adıyla yeni bir zon gelişir ve giderek kalınlaşır. Bu zondaki kalınlaşma fibrözdür, hem apse periferine ve hem de apse odağına doğru olur. Bu haldeki periapikal lezyon artık tam olarak kronik periapikal apse olarak tanımlanır. Bu dönemde *Fusobacterium nucleatum*, *Camphylobacter* üyeleri, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* üyeleri üstün sayılara ulaşır. Bilhassa *Actinomyces* genusunun üyeleri stimülasyon zonuna doğru yerleşmeyi severler. Yeteri kadar ürerlerse, hem *Actinomyces* hem de *Camphylobacter* üyeleri ortamı bazik hale getirebilirler. *Camphylobacter* üyeleri üredikleri ortam pH sını 9'a kadar yükseltebilir. Bu bakteriler aslında anaerop olmalarına ve %0.00124 oksijenli su teması ile ölmelerine rağmen, zamanla, %20 oksijeni tolere edecek şekilde değişime uğrayabilirler. Ortamda demirli bileşikler varsa oksijen toleransı daha hızlı gelişir. Hücre ekstraktlarında bulunan *arylsulphatase* ve *methylpentose*'lar granülamatöz zonda tahriş sebebi olur.

### **İnfekte kök kanalının ekolojisi:**

Buraya yerleşen bakteriler tesadüfi değildir. Örneğin olgunlaşmış bir kök kanalı infeksiyonunda kanal içerisine inoküle edilen Gram negatif enterik bakteriler burada kolonize olamazlar. Öteyandan, sadece kök kanalı için değil organizmanın tüm dokuları için geçerli olan bir beklenti şudur: belirli bir bakteri türünü davet edecek koşullar konak dokuda oluştuysa, o bakteri türü er veya geç o dokuya kolonize olacaktır. Bakterinin hangi yolu izleyerek oraya geldiğinin klinik bir önemi yoktur. Bu yolların tıkanması, o bakteri(ler)in oraya ulaşmasına engel olmaz. Bu durumda ekolojisi uygun olan bakteri(ler) o bölgeye bir başka yoldan gelecektir. Hep yaşanan bir örnek: kapalı nekrotik pulpalı bir dişin er veya geç infekte olmasıdır. Buraya bakterilerin nereden geldikleri arayıp, kontaminasyon yollarını tıkamak anlamsızdır, zaten olanaksızdır da. Doğru müdahale kanal içerisinde bozulan ekolojiyi düzeltmektir. Bu açıdan bakıldığı zaman kök kanalı tedavisinin antibakteriyel değil antiekojik bir müdahale olması gerektiği açıkça görülür.

İnfekte kök kanalı içerisindeki hangi koşullar, hangi bakterileri neden buraya davet eder?, bu koşullar hangi bakterileri inhibe eder?, İşte, bunları belirleyen özelliklere infekte kök kanalının ekolojik determinantları denir ve şöyle sıralanır:

- 1) Oksijensizlik
- 2) Durmuş kan dolaşımı
- 3) Nekrotik doku bakiyesi

- 4) Düşük Eh potansiyeli
- 5) Periapiksten kök kanal(lar)ına serum sızıntısı
- 6) Retantif dentin yüzeyi
- 7) Kanal içinde konak cevabı bulunmayışı
- 8) Bu koşulların süreğen olması.

### PERİAPİKAL PERİODONTİTİSİN MİKROBİYOLOJİSİ:

Periapikal periodontitis kaynağını kök kanalı infeksiyonundan alan periodonsiyum ve alveol kemiğine lokalize olan, akut başlayıp kronikleşme eğilimi gösteren bir infeksiyondur. Kök kanalı infeksiyonu ile başlar akut periapikal apse ile devam eder.

İnfeksiyon bu aşamaya geldiğinde kuron ve kök pulpasının lizisi tamamlanmış, bakteriler, pulpa odası ve kanal duvarları boyunca kolonize olarak sayıca artmış, kanal boşluğunu seröz bir eksüda kaplamıştır. Üçüncü faza geçiş sırasında sakkarolitik bakteriler ölererek yerlerini proteolitik anaeroplara bırakmış, ortamda ölü bakteri ve ölü immün hücre sayısı iyice artmıştır. Bütün bu ürünler kendi başlarına birer antijendir ve foramen apikale yolu ile periapikal dokulara sızar. Bu ürünlerin etkisi ile periapikal dokuların pH'sı önceden nötür veya alkalin iken, sonra asite doğru değişir. Buraya gelen nötrofiller, alkalin pH da daha etkili iken asit ortamda lizis olurlar. Parçalanan nötrofillerden açığa çıkan litik enzimler, degradasyon ürünleri, fagosite edilmiş bakteri artıkları ve antijenleri periapikal dokuya yayılarak bir başka tahriş sebebi daha oluşturur. İmmün uyarıyla salınan histamin, prostoglandinler, bradikinin, serotonin gibi vazoaaktif mediyatörlerinde dahil olduğu bir mekanizma ile periapikal dokuda kapiller geçirgenliği artar. Periapikte parçalanan nötrofillerden açığa çıkan maddeler lökosit yığılmasına ve serum diapedesine sebep olurlar. Bunun sonucunda dokuda serum birikmeye (ödem) başlar ve periodontal membran boyunca yayılarak, dişi dışarı doğru iter. Böylece diş kendi soketinde hafifçe yükselir, mobildir. Dokuda biriken histamin ve protoglandinler, ağrı eşiğini aşağı düşürür. Perküsyon duyarlılığı, soğukta rahatlama hissi bu dönemin en belirgin klinik bulgularıdır. Radyolusens en erken ikinci haftada tespit edilir. Bu dönemde dişeti oluşu likitinde nörojenik inflamasyon mediyatörleri (CGRP ve P maddesi) tespit edilmiştir. Bu durum, pulpadakine benzer bir nörojenik inflamasyonun periapikal dokularda da bulunduğunu gösterir.

Apikal periodontitiste infeksiyonun sınırlarını histolojik olarak çizmek zordur. Yayılma lenfatik drenaj ile veya yakın komşuluk ile olur. Dişten dişe bulaşma söz konusu değildir. Farelerin alt molarlarında oluşturulan periapikal infeksiyon daima mezialden distal yöne doğru gelişmektedir. Fakat insanlarda, infeksiyonun yayılma yönünü gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu dönemde *Porphyromonas gingivalis* (75.8%), *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Capnocytophaga* türleri spiroketler ve streptokoklar kök kanalında biraz daha fazla sayıdadır. Bu kompozisyon marginal peridontitisin florasına benzediği için periapikal periodontitis florasının bir kısmının plaktan geldiği düşünülmüştür.

Bakteriler periapikal dokulara yayılmaya başladığında, periapiks kuvvetle tahriş olur. İnfekte kök kanalından periapikal dokulara sızan materyalde şunlar bulunur=

**I. Litik pulpa:** Pulpa hücreleri, kök kanalı infeksiyonunun başlarında lizis olurlar. Üçüncü fazda kanal içerisinde bulunan bakteriler, pulpa hücrelerine ait uzun aminoasit zincirlerini disülfid bağlarından kopararak, dipeptitlere, peptitlere, aminoasitlere ve nihayet basit kükürtlü bileşiklere kadar degrade ederler. Bu olayların hepsine birden **putrifikasyon** denir. Bu konuda *Peptostreptococcus* ve *Fusobacterium* genusunun üyeleri gayet beceriklidir. Ancak hangi bakteri(ler)nin böyle kabiliyetlerinin daha fazla

olduğunun klinikte pratik bir önemi yoktur. O sırada pulpa kavitesi içerisinde bulunan sakkarolitik bir bakteri putrifikasyon yapamıyorsa ama yegane besin kaynağı olarak protein bulabiliyorsa, bu durumda o bakteri ölerek floradan uzaklaşır veya fenotipik adaptasyonel transformasyonlara uğrayarak proteinleri bir enerji kaynağı olarak kullanmaya başlayabilir. Atipik ve tanımlı olmayan alternatif metabolizmalar geliştirebilir. Protein kullanmayı, ortamdaki diğer bakterilerden konjugasyon veya transdüksiyon ile öğrenebilir. *S. faecalis*, *Eikenella corrodens* ve bazı *Eubacterium* üyeleri sakkarolitik olmalarına rağmen dentin proteinlerini kullanabilirler.

Lizisi takiben pulpa sıvılaşır, bu durumda yeni oluşan kimyasal ürünler (mikropsuz olsaydı bile), artık ait olduğu konak için yabancı madde muamelesi görür ve periapikal doku için tahriş sebebidir.

**II. Ölü savunma hücreleri:** Daha çok birinci fazda iken (pulpa dokusunda kan akımı varken), buraya gelmiş olan mast hücreleri, nötrofiller ve diğer iltahap hücreleri yukarıda anlatılan mekanizma ile bakteriler tarafından parçalanırlar, veya ömürleri dolarak ölürlər. Bilhassa fagositik olan hücreler parçalandıklarında, fagolizozom keseleri içerisinde bulunan pek çok litik enzim pulpa odasında serbest kalarak periapikse sızar ve inflamasyonu artırır. Bunlar: eksudin, lökosit promoting faktör, lökopenik faktör, lökotaksin, nekrosin ve pireksin'dir.

**III. Bakteri hücreleri ve bakteriyel ürünler:** Hangi bakterinin hangi selüler komponent(ler)inin periapikal doku için antijenik olduğunu bilmek zordur. Her(/hangi) bakterinin her(/hangi) bir selüler komponenti bir konak için kuvvetli antijenik olabilir. Hemolizin, fibrinolizin, koagülaz, DNAz gibi bakteri enzimleri, ilgili başlık altında anlatılmıştır. Periapikal immün sistemi tetikleyebilecek sabit ve basit bir şablon yoktur.

Kaynağı ne olursa olsun, bakteriyel antijenlerin hepsi kök kanalı dışına sızarlər, hepsi de antijenik olabilir, en azından immünojeniktir. Bunların içerisinde üzerinde en çok durulan endotoksindir:

**Endotoksin** Gram negatif bakteri hücrelerinin dışduvarının tabakalarından ibarettir, infekte kanal içerisinde periapikal dokulara sızması dört şekilde mümkündür :

1. Bakteri hücresi kök kanal boşluğu içerisinde öldüğü zaman, bakteri hücresine ait bütün intraselüler yapı taşlarının ortama yayıldığı gibi endotoksin de periapikal dokuya yayılır.

2. Gram negatif bakteri hücresi fagosite edildiği zaman, fagositik hücrenin eksik ve yanlış litik faaliyetleri sonucunda endotoksin konak dokuya sızabilir. Fagositozu hemen takiben, fagositik hücrenin kendisi parçalanırsa, hücrenin diğer bütün intraselüler komponentleri gibi endotoksin de periapikal dokuda serbest kalır.

3. Gram negatif bakteri hücresi ikiye bölünürken geç fragmentasyon fazında lipit A ve LPS kısa bir süre konak dokuya temas edebilir. Bu dönemde lipolisakkarit örtünün perkürsörleri konak dokuya sızabilir. Bu planlı bir sekresyon değildir. Çünkü endotoksin olarak isimlendirilen selüler materyal, bir ekzotoksin değildir.

4. Antibiyotik molekülünün bakteriyeye teması, dış duvar defektlerine kılavuzluk edebilir. Antibiyotik molekülü ile temas eden bakteri hücresi, kendi dış duvarını tam olarak sentez edemeyebilir. Böylece, bakteri hücresi bir sferoplast haline gelir. Sonuçta bakterinin dış duvarında bulunması gereken endotoksin serbest kalır. Gram negatif bakterilerin sebep olduğu akut periapikal apselerde, hasta antibiyotik kullanmaya ilk başladığı dönemde, hafifçe yükselen ateşin sebebi, dış duvar mimarisi bozulan Gram negatif bakteri hücrelerinden periapikal dokulara serbestleşen endotoksindir. Bu olay **antibiyotik ateşi** veya **Jarisch-Herxheimer** reaksiyonu adı ile bilinir. Hekim, antibiyotik verdikten 4-6 saat sonra yükselen ateşi yaklaşık bir gün kadar dikkate almamalıdır. Bu durum antibiyotik tedavisinin başarısız olduğunu ve o antibiyotiğin kesilmesini veya

değiştirilmesini gerektirmez. Tam aksine antibiyotik seçiminin isabetli olduğu düşünülebilir. Spiroket hakimiyeti olan infeksiyonların tedavisinde biraz daha sık görülür.

Endodontik problemi olan dişlerin %75'inde periapikal bölgede endotoksin bulunur. Periapikal bölgede bulunan endotoksinin miktarı ile infekte kök kanalı florasında bulunan Gram negatif bakteri sayısı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Endotoksinin kök kanalındaki lokalizasyonu dentin kanalcıkları içerisinde az, fakat kanal duvarlarında daha fazladır.

Sadece endotoksin verilen (bakteri verilmeyen) deney hayvanlarında periapikal lezyon başlatmak mümkündür. Kedilerin kanin dişlerinin steril pulplarına endotoksin verdikten iki hafta sonra, bu dişlerde periapikal lezyonun oluşmaktadır. Buna benzer başka çalışmalar da aynı sonucu vermektedir.

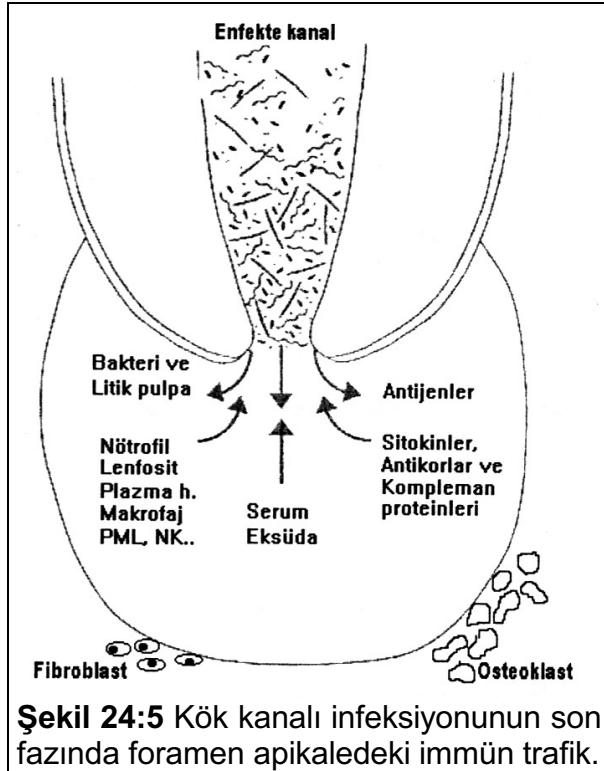
Her Gram negatif bakterinin endotoksini standart moleküler mimariye sahip değildir. Örneğin *Fusobacterium*lardan elde edilen endotoksin, maymun dişlerinin pulpasına verildiğinde, dişlerin %22 sinde periapikal lezyon gelişir. Halbuki Gram negatif barsak bakterilerinin endotoksinleri pulpa ve periapikal dokularda genellikle lezyon yapmamaktadır. Maymun dişlerine derin dentin kavitesi açılarak *P. orale* ve *V. parvum*dan elde edilen endotoksin inoküle edildiğinde, 72 saat sonra pulpada histolojik olarak inflamasyon gösterilmiştir. Bu, kısa bir süredir. Aynı deneyde başka bakteri endotoksini bu etkiyi göstermemiştir. Bu çalışmalardan çıkan sonuç, konağın endotoksine duyarlı olup olmadığının gayet önemli olduğudur. Konak ne kadar duyarlıysa doku felaketi o kadar hızlı ve sert olmaktadır. Pulpa ve periapikal dokular endotoksine tolerans gösterebiliyorsa bu bölgede doku harabiyeti az ve/veya geç olabilmektedir. Endotoksin önceden parenteral olarak deney hayvanlarına uygulandığında ve deney hayvanları endotoksine karşı önceden bağışıklandığında, içleri endotoksin dolu tüplerin deney hayvanlarına implante edilmesi, beklenen doku cevabına sebep olmamaktadır.

İlginçtirki, endotoksin, periapikal dokuda tamir olaylarını da başlatabilmektedir. Örneğin, infekte pulpa dokusundan alınan endotoksin, inek fibroblastlarında stimülatör etkisi göstermiştir. Pinero ve arkadaşları, yüksek konsantrasyonda (5 - 125 µg/ml) endotoksin seviyesinin hem insan hemde sığır pulpa hücrelerinde timidin sentezini stimüle ettiğini, DNA yapımını artırdığını, glukozaminoglikan oluşumunu artırdığını bulmuşlardır. Daha yüksek konsantrasyonlarda (625 µg/ml) endotoksin, insan ve sığır pulpa hücrelerinde kollagen oluşumunu artırmıştır. Bu tepkiler yara iyileşmesinde anahtar hücre olan fibroblastların endotoksin tarafından aktive edildiğinin bir işaretidir. Bu nedenle tamamen konağa bağlı sebeplerle endotoksinin periapikal tamir mekanizmasını da kısmen stimüle edebileceği söylenebilir.

Bu bilgiler doğrultusunda kök kanalında bulunması muhtemel endotoksinin problemin yegane kaynağı olmadığı açıkça görülmektedir.

İnfekte kök kanalından periapikal dokulara sızan daha başka bakteri ürünleri de vardır. Fibrinolizin, subakut periapikal alevlenmeden sorumlu olabilir, *Capnocytophaga* üyelerinde bulunan *phosphoenolpyruvate carboxykinase*, ve diğer hemolizinler, hiyaluronidaz, koagülaz, kollajenaz ve diğer proteazlar, fosfataz, amilaz, N-asetilglükozaminidaz, esteraz, mukopeptitler, bakteri DNAsı, gliserol teikoik asitler, fosfolipitler, sitoplazmik membran komponentleri, bakteriyel ribozomal proteinlerin pek çok fraksiyonu ve onların prekürsörleri, dışduvarı oluşturan peptidoglikanın kendisi ve peptit köprülerinin her birisi, nöraminidaz ve kondritin sülfataz sayılabilir. Bu durumda kanal dışına sızan bakteriyel ürünler, sayıları yüzlerle ifade edilebilen kimyasal maddelerden oluşur. Bakteri toksin ve enzimlerini tek-tek ayırmaktansa, bakteri gövdesini bütünüyle antijenik kabul etmek daha doğrudur

## PERİAPİKAL APSENİN MİKROBİYOLOJİSİ:



**Şekil 24:5** Kök kanalı infeksiyonunun son fazında foramen apikaledeki immün trafik.

tabakalarına geri dönemez. Ölen fagositik hücreler, lezyonun tam merkezinde toplanır. Buraya **primer eksüdatif zon** denir. Buradaki konak hücreleri, asit pH sebebiyle lizis olur ve/veya bakteriyel enzimlerle parçalanır. Fagositik hücrelerden açığa çıkan intraselüler litik enzimler burada birikir, yeni ve ilave bir tahriş sebebi olur. Lezyonun merkezinde onları besleyecek kadar bol miktarda serum toplanmışsa ve fibrin ağı varsa bu fagositik hücrelerin bazıları iritasyon zonuna geri dönebilirler. Bakteri antijeni ile karşılaştıkları için bu hücreler sonradan APS görevi üstlenirler.

Öte yandan, stimülasyon zonunu vaskülerize eden arteriyoller, dokuya daha bol kan ve savunma hücresi taşıyabilmek için dilate durumdadır. Damar permeabilitesinde artış vardır, serum damar dışına çıkar ve dokuda birikmeye başlar (ödem). Hastanın yüzünde şişlik başlar. Bu dönemde, sorunlu dişte geceleri artan kuvvetli ağrı, perküsyona aşırı duyarlılık, dişte mobilite, periodonsiyumda genişleme sık rastlanan klinik belirtilerdir. Artık hastalığın adı: **akut periapikal apse**dir. Baskın şikayet spontan ağrıdır. Ağrının sebebi periapikal dokuda artan fiziksel basınç ve tahriştir. Klinikte hemen tanı konulsa bile radyolusens haftalar sonra tespit edilir. Çünkü lezyon periferinde osteoklastik aktivitenin kemikte kavite oluşturması en erken 3-4 hafta sonra gerçekleşir.

İlginç bir görüşe göre *Porphyromonas endodontalis* ve *Prevotella intermedia* ikilisi bir arada bulunduğu periapikal dokuda apse formasyonu hızlanmaktadır. *P. endodontalis*'in tek başına izolasyon sıklığı % 53, *P. intermedia*'nin tek başına izolasyon sıklığı % 63'tür. İkisinin aynı floradan birlikte izolasyon sıklığı %30'dur.

Ödem başlayınca, damar dışına sızan serum, primer eksüdatif zon içerisinde birikir burada önceden bulunan ölü fagositik hücreler ve bakteriyel ürünler ile birleşir. Bu sıvı **eksüda** (pü, cerahat) adını alır ve kök kanalının içerisini doldurur. Bu dönemde (kapalı ise), pulpa odasını açarak, kök kanalının içerisini boşaltmak, kanal duvarlarını kazıyarak NaOCl ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile yıkamak ve kanalı eksüda drenajı tamamlanincaya kadar makul bir süre açık bırakmak fevkalade rahatlatıcı bir müdahaledir. Belkide yegane doğru müdahaledir. Bu yapılamıyorsa dokuya soğuk tatbiki kontraksiyona ve basıncın

Akut periapikal abscede diş kökünün 1/3 uç kısmında daha yoğun bakteri bulunur. Foramen apikaleyi içerisine alacak şekilde bu bölgeyi kuşatan periapikal dokuya **iritasyon zonu** denir. Bu bölge immün hücreler ile kuşatılır. İmmün hücre topluluğunu dıştan kuşatan bölgeye **stimülasyon zonu** denir. İmmün defans ve bakteriyel ürünler arasında en üst seviyede mücadele bu zonda yapılır. Genellikle az sayıda bakteri bulunmasına rağmen, periapikal lezyonun en gürültülü yeri burasıdır. Bir yandan, kök kanalından sızan bakteriyel ürünler iritasyon zonunda birikirken, diğer yandan stimülasyon zonunda savunma hücreleri infeksiyonu enkapsüle edecek şekilde bir bariyer oluşturur. Konağın fagositik hücreleri ve nötrofiller, iritasyon zonuna sızarak belirli sayıda fagositoz yaptıktan sonra burada ölürler, pek çok nötrofil, lezyonun dış

azalmasına sebep olduğu için hastanın ağrı şikayetlerini azaltabilir. Kök kanalı açılır açılmaz primer eksüdatif zon içerisinde biriken eksüda kendiliğinden dışarı boşalır. İnfekte kök kanalından kültür yapılması düşünülüyorsa, en mükemmel materyal budur.

İnfekte kök kanalında 4 farklı eksüda çeşidi bulunabilir. **Seröz eksüda:** Serum sızıntısından ibarettir, içerisinde hem konak hem de bakteri hücreleri azdır. Akıcıdır, berraktır. **Fibröz eksüda:** Serum proteinlerinden zengindir, sümüksü yapıdadır. **Süpüratif (pürülan) eksüda:** Proteinden, nütrofiliden, ve bakteri hücrelerinden zengindir. Daima bol olması ile karakterizedir. Beyaz, gri sarı renklerde olabilir, kısmen patojen bakteriye özgül bir kalitesi vardır. Bazen yırtılan periapikal damarlardan sızan kan, böyle eksüdaların içerisine karışabilir, **hemorajik eksüda** adını alır. Eksüdaların gitmesi beklenen yer, lenf düğümleridir. Fakat lenfatik drenaj yetersiz olursa, eksüda periodontal aralıkta birikir. Bazen bu eksüda periodontal aralık boyunca yükselerek dışarı açılır. Periapikal dokularda artan basınç, alveol kemiğinin direncinin en düşük olduğu yerden kendisine bir delik açarak fistülasyona sebep olabilir. Eksüda dışarı açılmayıp digestif kasların locaları içerisine de yayılabilir. Bu durumda bakterileri taşıyarak derin localara iletir. *Actinomyces* infeksiyonları bu şekilde mandibulanın kortikal tabakalarına yayılabilir.

Bu karmaşık mekanizma içerisinde mikrobiyolojik açıdan en önemli faktörlerden bir tanesi serumdur. Albümin ihtiva ediyor olması sebebiyle, eksüda içerisinde bulunan serum, kanal içerisindeki bakterilerin beslenmesini sağlar. Bir miktar ölü fagositik hücre artıkları da bakteri beslenmesine yardım eder. Bu nutrisyonel mekanizma, neden infekte kök kanalına proteolitik bakterilerin hakim olduklarını açıklar. Ayrıca, kök kanalı tedavisi yaparken, kanal içerisinde neden protein bakiyelerden kaçınmak gerektiğini ve hatta, neden foramen apikalenin iyi tıkanması gerektiğini de açıklar. Dahası, kök kanalı iyi tıkanmışsa, dentin kanalcıklarının içerisinde hapis edilen milyonlarca bakterinin neden infeksiyona sebep olamadıklarını da açıklar.

Dişhekiminin müdahalesi olmamışsa yukarıda anlatılan olaylar pulpa odası kapalı olan dişlerde hemen daima şöyle devam eder: Günlerle ölçülebilecek bir zamandan sonra lenfatik drenaj tamamlanır ve kök kanalı boşluğundaki sıvı basıncı periapaksin basıncına eşitlenir. Ağrı şikayetleri azalır/kaybolur.

Bu dönem bakterilerinden *Capnocytophaga* türleri kapnofiliktir ama zamanla oksijen toleransı geliştirebilirler. Bu bakterilerin selüler ekstraktlarında bulunan *phosphophenylpiruvate carboxykinase* (bakterinin CO<sub>2</sub> tutmasını sağlar), *alkaline phosphatase*, *phosphatidylethanolamine* saflaştırılarak deney hayvanlarına verildiğinde, injeksiyon bölgesinde lokal kemik erimesine sebep olmuştur. Kök kanalında sıklıkla *C. sputigena*, *C. ochracea*, *C. gingivalis* bulunur. Hepsi penicillin'lere dirençli, clindamycin'e duyarlıdır. Hepsi periapikal kemik yıkımdan sorumlu tutulmaktadır.

Periapikal apseler kronikleştikçe, periapikal dokuda kemik yıkımı artar, kanaldaki bakteri sayısı ve çeşitliliği azalır. Bu durumdaki 62 apsenin sadece 3 tanesinde bakteri üremesi kaydedilmiştir. Böyle dişlerin kök kanal(lar)ında *Prevotella melaninogenica* bulunmuştur. Bu bakterilerin rezervuarı infekte kök kanalıdır. Tedavinin hedefi de infekte kök kanalıdır.

## PERİAPİKAL İNFEKSİYONUN YAYILMASI:

Kronik periapikal apselerin akibeti 5 türdür:

- 1) dişhekiminin yapacağı kök kanalı tedavisinden sonra iyileşebilir,
- 2) yıllarca sessiz kalabilir veya fokal infeksiyon sebebi olabilir,
- 3) Alevlenebilir (subakut periapikal apse),
- 4) yayılabilir,

5) dejenere olarak **kronik fokal skleroze osteomyelitis** (Focal Sclerosing Osteomyelitis, sinonimi=condensing osteitis)'e sebep olabilir. Bu vakaların %85'i, alt çenenin büyük azılar bölgesindedir, %50'si 30 yaşın altındaki hastalardır.

Böyle kronik apseler komşu dişlere bulaşmazlar. Yayılma hematojendir veya lenfatikler ile olur. Yayıldıklarında daha çok göz, sinüs, beyin, supraklaviküler localar, ense, boyun ön duvarı ve mediasten'e doğru yayılırlar. Servikofasyal nekrozlu fasitis, subangüler, retrotonsiller, periorbital ve perifaringeal apseler yapabilirler. Üst çenedeki kronik periapikal apseler maksiller sinüzit sebebi olabilirler. Bir çalışmada, 91 derin boyun apsesinin 72 tanesinin peritonsiller locadan buraya sızdığı tespit edilmiştir. Bu vakaların 4 tanesi odontojenik, 8 tanesi parafarengial, 7'si subangüler, 1 tanesi retrofarengial locadan buraya yayılmıştır. Böyle lezyonların kaynağının teşhisi için sintigrafi ve CT (Computerized Tomografi)'den yararlanılır. Bilhassa masseter apselerin tanısı CT ile daha başarılıdır. Odontojenik ve servikal infeksiyonların nadir rastlanan fakat hayatı tehdit edebilen komplikasyonlarından birisi mediastinitis'tir. Mediastinitis iddialı infeksiyonlardır, tedavisinde antibiyotikler yetersiz kalabilir, servikal veya torasik drenaj gerekebilir. Literatürde, drenajın bile yetersiz kaldığı ve trakeotomi gerekli olan odontojenik bir mediastinitis raporu vardır ve endodontik tedavi sonrasında gelişen menenjit raporları vardır.

### **MİKROBİYOLOJİK PERSPEKTİFTEN KÖK KANALI TEDAVİSİ:**

Periapiks, kendi haline bırakılırsa iyileşmeye meğillidir. Orada, hasarı onarabilecek kabiliyette profesyonel bir immün savunma vardır. Periapikal dokulara yapılabilecek en büyük iyilik oraya dokunmamaktır. Periapiksi tedavi etmek amacıyla foramen apikaleden ilaç taşırılması yerine, infekte kök kanal(lar)ının biyomekanik preparasyonun yapılması doğru, yeterli ve yegane yaklaşımdır. İnfekte kök kanalının ekolojisini ıslah etmek, periapikal iyileşme için yeterlidir.

Mikrobiyolojik perspektiften bakıldığında, kök kanalı infeksiyonu, aslında, kök kanal(lar)ının fena koşulları tarafından davet edilen anaerob bakterilerin sebep olduğu bir infeksiyondur. İnfeksiyon kök dışında olsa bile kaynağı kök kanalının içerisidir. Bu noktanın dişhekimi tarafından iyice ayırtılması önemlidir. Bu sebeple her türlü periapikal felaketin tedavisinin hedefi infekte kök kanallarının bozulan ekolojisinin iade edilmesi olmalıdır. Pek az periapikal lezyonun sebebi ekstraradikülerdir. Bu tip infeksiyonlar sorunlu dişin çekiminden sonra eksarbe olmaya meyillidir ve alveolit geliştirerek bir süre daha devam edebilirler. Böyle lezyonlardan genellikle ekstraradiküler yerleşimli *Actinomyces*, *Propionibacterium*, *Enterobacter*, *Enterococcus* gibi bakteriler sorumludurlar.

Mikrobiyolojik perspektiften bakıldığında önemli olabilecek bir başka nokta ise kök kanalı tedavisinin aslında mikroplara karşı yapılan bir mücadeleye değil, mikropların yaşamalarını sağlayan ekolojinin ortadan kaldırıldığı bir rehabilitasyon olması gerektiğidir. İnfekte kök kanalındaki bakterilerin ortadan kaldırılabilmesi için antimikrobik kimyasal maddelerden faydalanmak pasif ve geçici bir çözümdür. Kanalları genişletilmiş, kanal duvarları düzleştirilmiş, infekte ve nekrotik doku bakiyeleri uzaklaştırılmış, protein artefaktlar temizlenmiş (veya fikse edilmiş) ise kök kanal sisteminde, bakterilerin yerleşmelerini gerektiren ekolojik faktörler yok edilmiş demektir. Böyle bir kök kanal sistemine antibiyotikli patlar veya antiseptikli meçler koymaya gerek yoktur. Dişhekimi doğru hedefe yönlenmeli, zorunlu olmadıkça, antibiyotikler, prostoglandin sentezini inhibe eden nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar veya kortizol gibi immün cevabı baskılayan ilaçları kullanmamalıdır.

Nadiren başarısız olan kök kanal tedavilerinden ekstraradiküler yerleşen bakteriler ve kusurlu preparasyonlar sorumludur. Aydın, böyle inatçı infeksiyonu olan 46

hastanın 58 infekte dişlerinin kök kanalları içerisine gümüş iyon emisyonu yapan bir elektrot yerleştirerek dentin kanalcıklarını 1.38 mm derinlikte gümüş ile tıkamış ve 44 vakada dezenfeksiyonun gerçekleştiğini göstermiştir. Kök kanalı doldurulmadan önce glutaraldehit gibi protein fiksatörlerini kanal içerisine uygulamak ve dentin proteinlerini geri dönüşümsüz olarak bağlamak da ekolojik bir müdahaledir. EDTA bu amaçla kullanılır.

Kapalı pulpası olan kök kanalı infeksiyonlarında üçüncü faza gelindiğinde bakteri-bakteri ve bakteri-konak ilişkileri tam anlamıyla teşekkül etmiş ve aralarında kalıcı dengeyi kurmuş olur. Bakteriler birbirleri ile etkileşmek sureti ile oranlarını ve hatta sayılarını sabit tutarlar. Bakteri-bakteri ve bakteri-konak arasında dinamik ve narin dengeler oluşur. Kök kanalının biyomekanik preparasyonu seanslar boyu sürdürülürse, bir sonraki seansta bakteriler oksijen toleransı kazanarak, tedaviye direnen fenotipler geliştirebilirler. Uzatılan tedavilerde bilhassa *Propionibacterium*, *Prevotella* ve streptokoklar, yeni koşullara daha kolay adapte olurlar ve tedaviye uzun süre direnirler. Halbuki infekte kök kanalındaki bakteriler kanalın ilk açıldığı saatlerde fevkalade narindir ve kolay incinebilir bir dönemde. Dişhekimi, kök kanalı tedavisi yaparken bu fırsatı kaçırmamalıdır. Bu narin ekolojiyi, en zayıf olduğu ilk seansta ve bir tek defada tamamen ortadan kaldırmalıdır. Mevcut bakterilerin daha dirençli hale gelebilmeleri için onlara gerekli süreyi vermemelidir. Seans sayısının ve seanslar arası sürenin gereğinden fazla uzatılmaması gerekir. Bu düşünce tek seansta kök kanalı tedavisine cesaret verir.

Periapikal dokulara sızdığına tahriş etmeyen veya en az tahriş eden antiseptik madde CaOH tir. Fenol, krezofom, poliantibiyotik patlar, iyodoform, klorheksidin, krezatin, fenil merkürük borat, timol, eter, asit fenik veya türevleri gibi kök kanalı antiseptiklerin modern endodontide kullanımları sona ermiş veya oldukça kısıtlanmıştır. Zaten asit fenik, kök kanal patojeni olmayan *Staphylococcus epidermidis*'in üremesini engellerken, kritik bir konsantrasyonda (840 µg/ml) uygulandığında kök kanal patojeni olan *Prevotella intermedia* ve *Capnocytophaga ochracea*'nın üremesini artırmaktadır. (Bu sebeple PEA besiyerine 1 g/l fenol ilave edilir). Dişhekimi tarafından kök kanalına uygulanan alkoller, alkolik fermentasyon yapabilen bakteriler (*Propionibacterium*, *Capnocytophaga* ve *Camphylobacter*) için bir beslenme kaynağı oluşturabileceğinden terkedilmelidir. Daima hatırlanmalıdır ki kök kanalına uygulanan her kimyasal madde periapikal dokulara yayılacaktır. Löl kanalına uygulanan bir antiseptik maddenin ne kadarının periapikal dokulara çıktığı *Poiseuille* formülü ile belirlenir:  $V = \pi \cdot P \cdot r^4 / 8 \cdot L \cdot n$ . (Burada r, foramen apikalenin çapı (m); n, ilacın viskozitesi (Pa.S); P, ortam basıncı (atm); L, kök kanalının uzunluğu (m) olarak alındığında; V, sızan kimyasal maddenin volumunu m<sup>3</sup>/s olarak verir).

Acaba aynı ağızda yer alan iki farklı dişe ait kök kanalı infeksiyonunda daima aynı bakteriler mi bulunur? Gerçekten de aynı ağızın içerisinde ise, pulpa odaları kapalı ise ve infeksiyon bir yıldan yaşlı ise muhtemelen konağa özgül sebeplerle, her iki dişin de infekte kök kanallarında birbirlerine dikkat çekecek kadar yakın bakteriler tespit edilmiştir. Aynı ağızın içerisinde infekte kök kanalları aynı veya hiç değilse birbirlerine benzer ekolojik determinantları paylaşırlar. O halde, dişhekimi, aynı hastanın ağızında, aynı seansta, birisi infekte diğeri steril olan iki ayrı dişe kök kanalı tedavisi yapıyorsa, bu durumda, aynı kanal aletlerini her iki dişe de kullanmamalıdır. Eğer infekte kanala sokulan bir kanal aleti, steril olan diğeri kök kanalına da kullanılırsa dişhekimi istemeden diğeri de kontamine edebilir.

Bir hastanın infekte bir dişinin kök kanalından alınan bir bakteri, o hastanın bir başka dişinde infeksiyon başlatabilecek en uygun bakteridir. Böyle durumlarda, eğer klinikte yeterli sayıda kök kanal aleti seti bulunmuyor ise, ilkönce kök kanalı steril olan



dişin kök kanal dolgusunu tamamen bitirilmeli, veya hiç değilse kanal dolgusu yapıp kanal ağızları tamamen tıklandıktan sonra infekte dişin kök kanal preparasyonuna başlanmalıdır.

Cevaplanması gereken bir başka soru ise; aynı dişin tekrarlayan kök kanalı infeksiyonlarında daima aynı bakterilerin mi yer aldığıdır. Pulpa odası kapalı olan ve kronik periapikal infeksiyonu olan bir diş, hekim müdahalesi görmedikçe, alevlenen her infeksiyon atağından genellikle aynı veya yakın bakteri(ler) sorumludur. Ancak, iki akut infeksiyon atağı arasında hekim müdahalesi görmüş, kök kanalları açılmış, genişletilmiş, yıkanmış ve doldurulmuş ise kök kanalının ekolojisi tamamen değişeceği için, bu durumda yeni infeksiyondan hangi bakteri(ler)in sorumlu olduğunu kestirmek zordur. Pulpası uzun süreden beri ağız ortamına açık olan veya fistülü bulunan dişlerin infeksiyonlarında, fakültatifler floraya daha baskın olabilir.

Tek bir bakteri ile meydana gelen periapikal infeksiyonlar daha az semptomu olan ve kolay tedavi edilebilen lezyonlardır, polimikrobiyal infeksiyonların hem semptomları sert olmakta ve hem de tedaviye direnebilmektedir.

**Kök kanalı doldurulmadan önce kanallar steril mi olmalıdır?** Ana kanal ve dentin kanalcıkları içerisindeki bakteri depozitleri reinfeksiyonlara sebep olur mu? Bu, sık sorulmuş ama tatmin edici cevap verilemeyen bir sorudur. Pozitif ve negatif kültür elde edilerek doldurulan kanallardaki başarı oranları ile ilgili çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların sonuçlar çelişkilidir. Negatif kültür elde edilmesinden sonra doldurulan dişlerde başarı oranının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar bulunduğu gibi pozitif ve negatif kültür elde edildikten sonra doldurulan dişlerin başarı oranları arasında bir farklılık bulunamayan çalışmalar da vardır. Gözden kaçırılmaması gereken önemli bir nokta ise, bakteri olmadan da periapikal inflamasyon (infeksiyon değil) bulunabileceğidir. 62 periapikal lezyonun sadece 3 tanesinde üreme kaydedilen raporlar vardır.

Her ne kadar, dolgudan önce kök kanalında bakteri bulunması veya bulunmaması, tedavinin akibetini belirgin bir şekilde değiştirmiyorsa da, kontamine bir kanala dolgu yapmak tedirgin edicidir. Bakterisiz kanala yapılan dolgular hem hekim ve hem de hasta için güven telkin edicidir. Bu sebeple, aralarında bir fark olmayabileceği bilinsede kök kanalı tedavisinde steril çalışmaya, kanal(lar)ı dezenfekte etmeye, mikrobiyolojik disipline riayet etmeye azami itina gösterilmelidir.

Bir çalışmada, 60 tane çekilmiş üst kanin dişini otoklavda sterilize edilip, laboratuvar şartlarında hepsine kök kanalı tedavisi ve dolguları steril koşullarda yapılmıştır. Daha sonra dişlerin kökleri steril kalacak şekilde sadece kuronları bakteri süspansiyonuna batırılmıştır. 50 gün sonra 21 tane dişin foramen apikalesinden bakterilerin sızdığı tespit edilmiştir. Sızıntı debisi 24 µl/gün olarak bulunmuştur. Bu tespit, dişhekimini ne kadar ideal çalışırsa çalışsın, en mükemmel teknikleri kullansa bile, kök kanalı tedavisini takiben, bir günde 24 µl sıvının periapikse girmesini engelleyemeyeceğini düşündürür. Bu çalışmaya göre, basit bir hesaplama ve iyimser bir ihtimal ile, (tükürükte  $10^8$  CFU bulunduğuna göre) 1 saatte yaklaşık 100 tane bakteri hücresi kök kanalı yoluyla periapikal dokulara sızabiliyor demektir. Aynı deneyde boya solüsyonu kullanıldığında sızıntı trafiği daha fazla bulunmuştur.

Peki o halde ne olacak? Mademki kök kanalına bakteriler dolgudan önce bulunabiliyor veya her dolgudan sonra kök kanalına sızabiliyorlar, o halde bu bakteriler neden infeksiyona sebep olmamaktadır? Bu, haklı bir sorudur. Bakterilerin infeksiyona sebep olabilmeleri için ilk koşul, konak dokuya tutunabilmeleridir. Konak dokuya tutunamıyorsa bakteri kontaminasyonu her zaman infeksiyon ile sonuçlanmamaktadır. Kök kanalı tedavisinden sonra kanal içerisine sızan bakteriler dentin duvarlarına tutunamazlar ve burada kolonize olamazlar. Ayrıca kurallara uyularak yapılmış kök

kanalı tedavilerinden sonra kök kanalı içerisine sızan bakteriler burada beslenme ihtiyaçlarını da karşılayamazlar, çoğalamazlar ve dolayısıyla hastalık yapamazlar. Tek başına iyi bir biyomekanik preparasyon bile kök kanalı patojenlerinin dentine kolonizasyonunu engeller. Bu durum kök kanalı tedavisinin neden antimikrobik değil ekolojik bir savaş olması gerektiğini açıklar niteliktedir.

Kronik infeksiyonlarda tedaviden sonra bir fistülün kapanması, lükse olan bir dişin tedavi sonrası sabitleşmesi iyileşmenin belirtileridir. Semptomların ortadan kalktığı dişlerde pozitif kültür elde edilmesine rağmen kanal dolgusu yapılması ciddi bir hata değildir. Perküsyonda devamlı ve aşırı bir duyarlılık periapikal infeksiyonun en sadık nelirtisidir. Bu durumdaki bir dişten negatif kültür elde edilmesine rağmen doldurulmamalıdır.

### **ENDODONTİDE SİSTEMİK ANTİBİYOTİK KULLANIMI:**

Böyle bir endikasyon yok gibidir. Sadece akut periapikal apsenin ilerleme hızını kesmek veya sistemik yayılmasına engel olmak amacı ile infeksiyonun sınırlı bir zaman diliminde sistemik antibiyotik endikasyonu bulunabilir. Veya profilaktik amaçlı olarak antibiyotikler uygulanabilir.

Endodontik infeksiyonlarda antibiyotik tedavisine karar verildiğinde, patojen mikroorganizmanın tespiti ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılması esastır. Bu yapılamıyorsa, burada okuyucuyu tatmin edecek bir antibiyotik ismi telafuz etmek zordur, doğru da değildir. Çünkü, bir kök kanalı infeksiyonunda asıl patojen mikroorganizmanın hangi antibiyotik ile elimine olacağı, bakterinin cinsine, infekte dişin, hastanın ve infeksiyonun özelliklerine gayet sıkı şekilde endekslidir. Ayrıca, bir bakteri üzerine etkili bir antibiyotik farklı bir zamanda aynı bakteriye etkisiz olabilir. Buna rağmen istatistiksel olarak kök kanalı patojenleri üzerine etkili bir antibiyotik aranıyorsa, öncelik sırasına göre, clindamycin, amoxicillin+clavunate, metronidazol, penicillin, doxycycline, erithromycin tercih edilebilir. Kök kanalındaki bakterilerin penicillin ile daha kolay inhibe olabileceği bilindiği halde penicillin'in birinci tercih olmayışının sebebi kök kanalı patojenlerinin neredeyse tamamının  $\beta$ -laktamaz üretiyor olmalarıdır. Kinolonlar, lincomycin, trimetoprim+sulphametaxazole, spiramycin, trioleondamycin, carbenicillin, aminoglikozitler (streptomycin, gentamycin, kanamycin vs..) kök kanalı patojenleri üzerine az etkili veya etkisizdir. Bunlar istatistik bilgileridir. Yegane bağlayıcı bilgi o infeksiyondan izole edilen patojen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık test sonuçlarıdır.

Ayrıca diğer literatür bilgileri göstermektedirki: 58 tane infekte kök kanalından üretilen 73 tane endodontik patojen mikroorganizma Amoxicillin + clavulanic acid 'e duyarlıdır. *Eikenella corrodens*'in %100'ü amoxicillin'e, %92'si tetracycline'e duyarlıdır. *Prevotella intermedia*'nın %68'i, *Prevotella nigrescens*'in %67'si amoxicillin'e duyarlıdır. *P. intermedia*'nin %79'u ve *P. nigrescens*'in %67'si tetracycline'e duyarlıdır. 82 tane *P. gingivalis* suşununun yarıdan fazlası azitromisine duyarlıdır. Ayrıca endodontik lezyonlarda ciprofloxacin, metronidazole ve cefaclor kombinasyonunun etkili olduğu rapor edilmektedir. Fakat pekçok yazar kök kanalında  $\beta$ -laktamase yapabilen bakterilerin baskın olduğu görüşünde birleşmektedir. Bu nedenle, kök kanalı infeksiyonlarında  $\beta$ -laktamase inhibitörü ilaçlar daha etkin olabilmektedirler.

### **ENDODONTİDE KORTİZOL VE NSAİD KULLANIMI**

Memeli hücreleri zarar gördüğünde tamir edilebilmesi için nötrofillerin ve makrofajların sitoplazmik membranından araşidonik asit üretilir. Bilindiği üzere bu madde aslında kendisinden sonra gelecek bir çok inflamasyon mediyatörünün kursörüdür. Yani bulunduğu yerde bu şekliyle kalmaz.

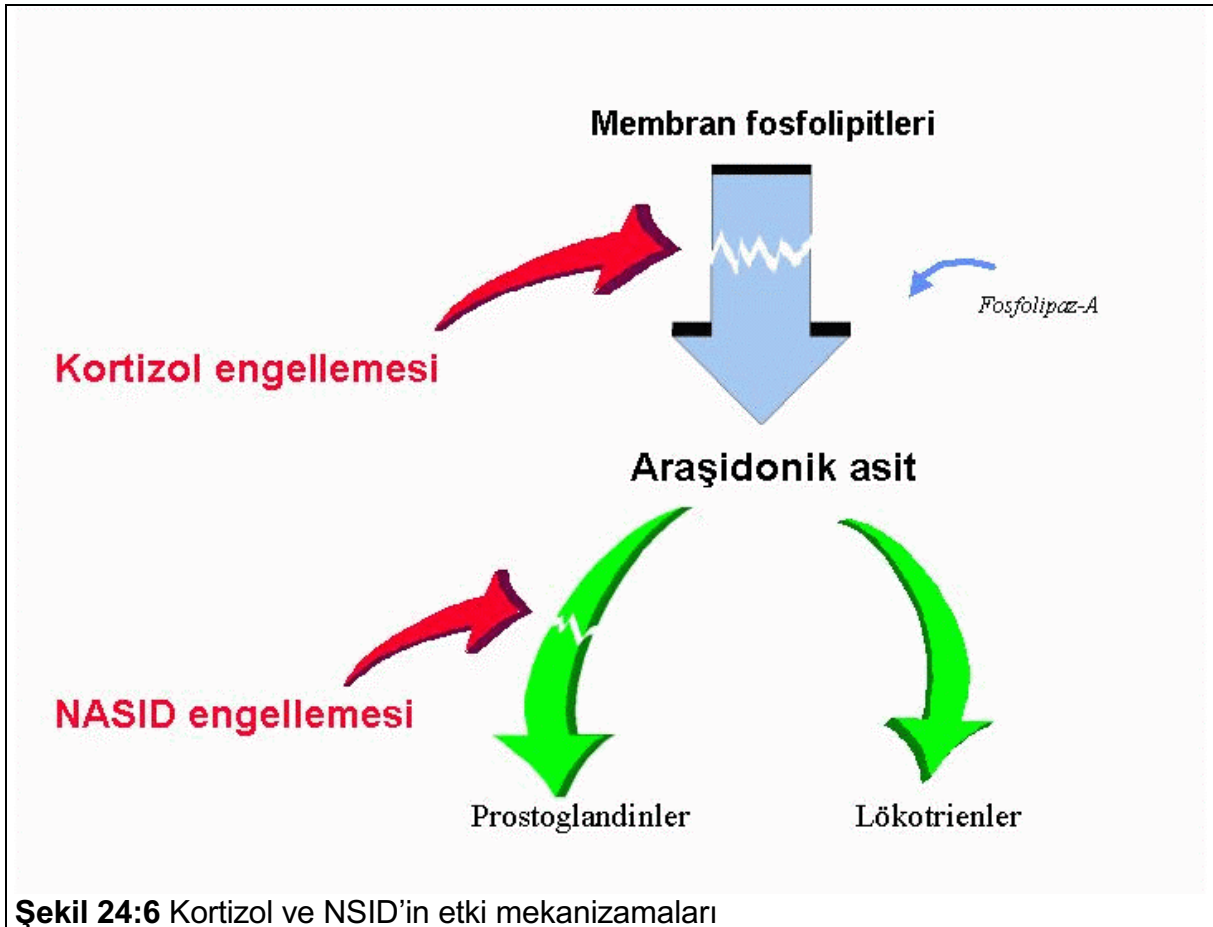
Nötrofillerin yüzeyinde bulunan fosfolipaz-A isimli enzim tarafından saniyeler içerisinde oksitlenerek 3 farklı tamir ve destek maddesine dönüştürebilir.

- 1) Siklooksijenaz yolu ile oksitlenirse prostoglandinler meydana gelir,
- 2) Lipooksijenaz yolu ile oksitlenirse lökotrienler meydana gelir,
- 3) Ayrıca bu arada tromboksan da sentez edilir.

Bu maddelerin hepsi ağrı verir, ödem yapar, ama dokuyu tamir ederler. İşte kortizol, fosfolipaz-A'yı bloke etmek suretiyle bu tamir mekanizmasını en üst seviyesinde kırar. Fosfolipaz-A bloke olunca araşidonik asit tamir için gerekli olan mediyatörlere dönüşmez. Ağrı ve ödemden sorumlu olan neprostoglandin ve ne de lökotrein sentez edilir. Kortizol, ayrıca IL-1'i de bloke eder ve periapikal dokulardaki fagositama savunma ve tamirde yoktur. (azalmıştır), infeksiyon bulunan dokuya kortizol uygulandığında inflamasyon sessiz bir gürültü haline gelir. Doku, büyük ölçüde bakterilere teslim olmaya hazır demektir.

Kök kanalı dolgu maddelerinin birçoğunun (Ledermix, Spad, Endomethazone vs.) yapısına üretici firmalar tarafından kortizol (Dexamethasone-Na) ilave edilmektedir. Bunlar üretici firmanın uzun vadede ticari, dişhekiminin kısa vadede klinik başarısına yol açar, ama dişin sağlığını ipotek eder. Kortizol içeren kuafaj preparatları da vardır.

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), dokudaki ağrının kaynağı olan prostoglandinlerin sentezini siklo oksijenaz yolunda durdurur. Fakat siklooksijenaz yolu açıktır ve lökotrein sentezi devam etmektedir.



**Şekil 24:6** Kortizol ve NSID'in etki mekanizmaları

Dokuda prostaglandin yoksa ağrı olmaz. Ama bu ilaçlar lipooksijenaz yoluna etkilemedikleri için dokuda lökotrein birikir. Hatta dokuda biriken lökotrein sistemik dolaşıma sızarak bronkospazm sebebi bile olabilir. Zaten bu sebeple (NSAID) ilaçlar

astım ve akciğer hastalarına verilmezler.NSAID grubu ağrı kesici ilaç (Naproksen\_Na) kullanlarda lökotrein birikmesi 2 sebeple olur.

1. Dokuda prostaglandin sentez edilemediği için mevcut araziidonik asit büyük ölçüde lökotreinelere dönüşmek zorunda kalır,çünkü prostoglandin yolu kapalıdır ve dönüşebileceği yegane mediyatör budur (yani lökotriendir).

2. Normal koşullar bulduğunda prostoglandin sentezlenebildiğinde, dokudaki prostaglandin seviyesi yüklenince fosfolipaz 'ın sentezini durdurmak sureti ile bir feed-back mekanizması vardır. Halbuki NSAID bulunan dokuda prostaglandin seviyesi hiç yükselmediği için,fosfolipaz'ı engelleme şansı yoktur.Böylece araziidonik asit üretimini durduracak bir feed-back mekanizma da yoktur.Dolayısıyla lökotrein uzun sürelidir ve yüksek seviyelere ulaşır.Daha fazla araziidonik asit ve fosfolipaz A,daha fazla lökotrein demektir.

ZOE veya silikon esaslı kök kanal dolgu maddeleri kortizollü olanlara alternatifler. NSAID gurubu analjeziklerin ise daha fazla alternatifi vardır. Kök kanal dolgu maddelerine kortizol ilave eden firmaların ve bunları kullanan diş hekimlerinin düşüncesi şöyledir:'kortizol ilave ediliyor ama yanında antimikrobiyal maddelerde bulunuyor, bu sebeple yalnız iltihap mediyatörlerini değil,beraberinde kök kanalındaki bakteriler de ortadan kaldırıldığı için güvenlik sağlanabilmektedir'diye savunmaktadırlar.

Halbuki biz biliyoruzki,infekte kök kanalını tamamen sterilize edecek ve kalıcı olarak bakterilerden tamamen arındıracak bir antiseptik yoktur.

Diş hekimi kök kanalına kortizolü pat kullanacağında veya hastasına nonsteroid antiinflatuvar analejezik vereceğinde bu kimyasal maddelerin olumsuz immün etkilerini hatırlamalıdır. Belkide NSAID ilaçların yegane endikasyonları noninfeksiyöz periapikal inflamasyonlardır.

#### KAYNAKLAR:

1. Asikainen S, Alaluusua S. Bacteriology of dental infections. *Eur Heart J*, 1993; 14: 43-50.
2. Aydın M. Diş apselerinde gümüş anot uygulaması. Doktora tezi. Adana, 1997.
3. Aydın M. Endodontik mikrobiyoloji. *In: Alacam T. eds. Endodonti. Ankara: Barış Yayınları 2000:313-385.*
4. Aydın M, Günay İ, Pelit A. *et al.* The deposition profile of antibacterial anodic silver in the root canal systems of teeth. *J Biomed Mater Res*, 1997; 38(1) : 49-.
5. Aydın M, Serin MS, Pelit A. *et al.* Silver anode-induced phenotypical changes in bacteria. *Ann Med Sci*, 1997; 7:15-.
6. Aydın M, Serin MS, Yarkın F. Antibiotic susceptibility in anaerobic bacteria which are most frequently isolated from infected root canals. *Ann Med Sci*, 1998; 7(1) : 35-.
7. Aydın M, Yarkın F, Serin MS. *et al.* Morphological changes in *Candida albicans* induced by silver anode. *Ann Med Sci*, 1997;7 : 23-.
8. Nair PNR. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. *J Endodon*, 1987; 13 : 29-.
9. Nair PNR. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology 2000*, 1997;13: 121-.
10. Sundqvist G, Figdor D, Persson S. *et al.* Microbiological analysis of teeth with failed endodontic treatment and outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*, 1998;85 : 86-.
11. Sundqvist G. Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol Immunol*, 1992; 7 : 257-.
12. Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *J Endod*, 1992;18 : 427-.
13. Sundqvist G. Taxonomy, ecology and pathogenicity of the root canal flora. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol*, 1994;78: 522-.
14. Torabinejad M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. *Oral Surg. Oral Med Oral Pathol*, 1994;78:511-.
15. Wu MK, De Gee AJ, Wesselink PR, *et al.* Fluid transport and bacterial penetration along root canal fillings. *J Int Endod*, 1993 ; 26 : 203-.