

## Bölüm 13

# ENDODONTİK MİKROBİYOLOJİ

*Aydın M. Endodontik mikrobiyoloji. Ed Alaçam T. Endodonti Bölüm 13 Sa 313, Barış yayın evi , Ankara, 2000*

Enfekte kök kanalına ve periapexse girebilen ve hastalık yapabilen mikroorganizmaların büyük çoğunluğu bakterilerdir. Bu bakterilerin büyük bir bölümü ise, anaerobiktir. Bu nedenle endodontik mikrobiyoloji büyük ölçüde anaerobik bakteriyoloji üzerine kuruludur.

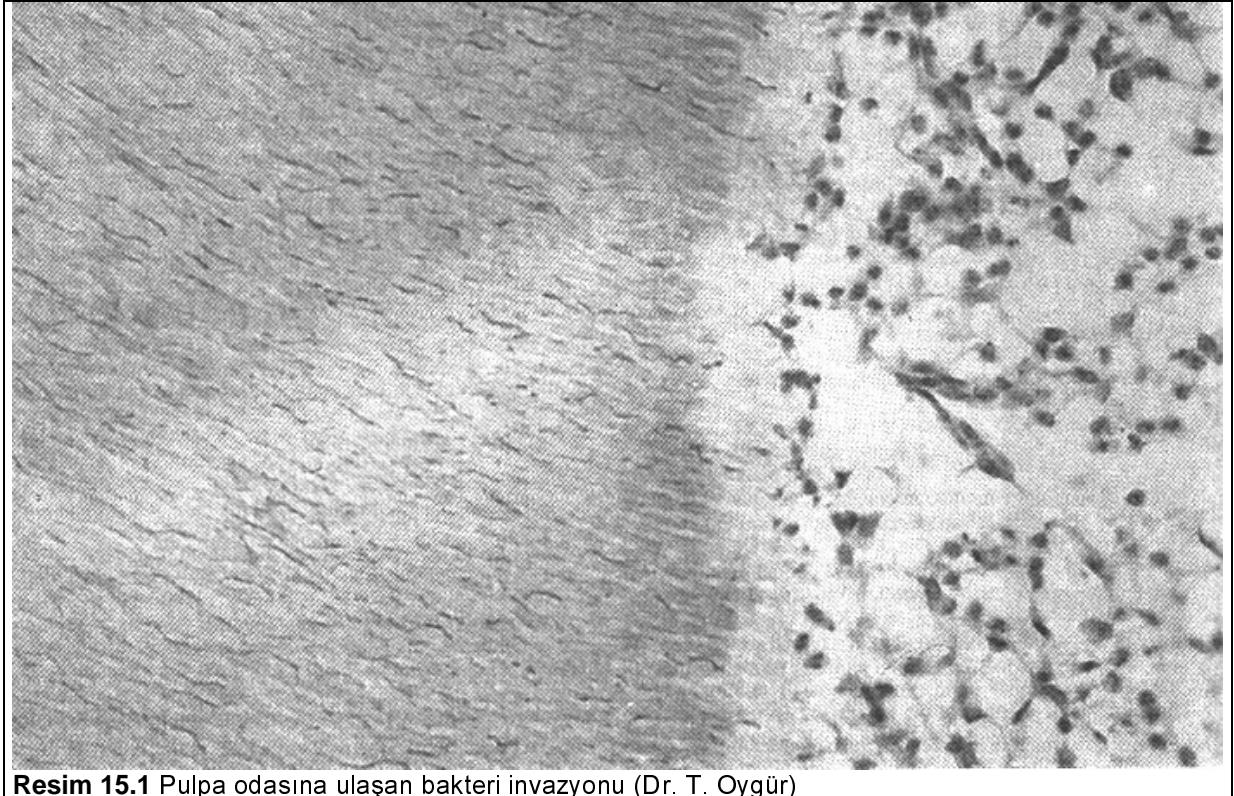
Ağız florasında bulunan ve üretilebilen her mikroorganizma kök kanal kültürlerinden izole edilebilir. Oral kavite nazofarenks ve gastrointestinal bölgedeki herhangi bir mikroorganizma kök kanalını enfekte edebilir. Bu karışık flora ağız içinde patojen olmasa bile, metabolizma ürünleri fizikimyasal değişimler ve virulans faktörleri ile kanal içinde belirgin doku değişimlerine neden olmaktadır. Bazı mikroorganizmalar

bu değişen çevrede aşırı çoğalma ortamı bulur. Tükürük ve plak orijinal pulpa enfeksiyonunun kaynağı olmasına karşın bölgedeki selektif gelişimle sınırlı sayıda olan bakteri türleri daha fazla çoğalma ortamı bulabilmektedirler.

### Bakterilerin pulpaya giriş yolları

**1. Koronal yol:** Pulpa dokusuna mikroplar en çok kron yoluyla invaze olmaktadır. Pulpa iritanlara karşı tersiyer dentin oluşumu ve dentin remineralizasyonu ile korunmaya çalışır. Bununla beraber çoğu defa tahribatın yayılması tamir olayından daha hızlı seyrettiğinden mikrobiyal yayılım pulpaya ulaşır. Tedavi ve kuron köprü işlemlerinde ve özellikle pulpanın açığa çıkma riski yüksek olan olgularda kontaminasyonu engelleyecek önlemler alınmalı ve işlemler sonrası koruyuculuk niteliği fazla olan ve doku dostu materyallerle pulpa korunmalıdır. Pulpanın açılması ve bakteriyel bulaşma iyatrojenik perforasyonlarda ve travma sonucu kırılan dişlerde de görülebilir. Operatif işlemlerde mikroorganizmalar tükürük kontaminasyonu veya çürük lezyonu vasıtasıyla pulpaya ulaşabilmektedir. Kavite preparasyonlarında pulpaya penetre olabilen mikroorganizmalar sayıca azdır ve ender olarak pulpitis neden olabilir. Asitleme işlemleri yoluyla smear tabakanın kaldırılması ve dentin ağzlarının açılması bakterilerin invazyonlarını kolaylaştırmaktadır. Ölçü maddelerinin, geçici dolguların ve simanların basıncı mikroorganizmaları preparasyonun yüzey bölümünden derinlere doğru gönderebilir. Yeni açılan veya kesilen dentin tükürükte bulunan veya bakteri plajından gelen bakteriyel elamanlara son derecede permeablir. Bakteriyel elamanların difüzyonu veya dentin sıvısındaki sinyal elemanların açığa çıkışıyla pulpada iltihabi reaksiyonlar başlayabilir. Derin çürüklü lezyonlarda çok sayıda mikroorganizma pulpa ekspozürü oluşarak veya oluşmadan pulpaya ulaşarak pulpitis geliştirebilir. Normal koşullarda pulpadaki fagositler az sayıdaki mikroorganizmaları ararak imha ederler.

Sayı, virulans ve direnç arasındaki denge bozulduğunda iltihabi reaksiyon ilerler. Pulpa dens in dente, dens evaginatus veya palatogingival oluk gibi gelişimsel anomaliler yoluyla da enfekte olabilmektedir.



**Resim 15.1** Pulpa odasına ulaşan bakteri invazyonu (Dr. T. Oygür)

**2.Retrograd yol:**Dişeti cep derinliğinin artması periodontal memrani bakterilerin geçişine uygun duruma getirebilir ve oral florayı oluşturan bazı bakteriler buradan foramen apikaleye ulaşabilirler .Spiroketler,Selenomonas sputigena ve Wolinella recta hareketli olup periodontal aralığı ilk geçebilen mikroorganizmalardır.Retrograd bakteri istilasına yatkınlık yaratan etkenler şunlardır:

- a) Periodontal harabiyet,
- b) Durmuş veya azalmış dişeti olugu sıvısı,
- c) Lokal veya genel immün defekler,
- d) Bozuk ağız hijyeni,bol bakteri plagi ve diş taşları,
- e) Bruksizm,
- f) Travma ve mikrotravmalar.

**3.Hemotejen yol (anachoresis):**Organizmanın herhangi bir yerinden tesadüfen kana veya lenfatik dolaşıma geçen bir bakteri buraya sürüklenerek gelebilir ve enfeksiyonu başlatabilir.Böyle enfeksiyonlar, bakteriyemiye takimen gelişen kök kanalı enfeksiyonları olarak düşünülebilir ve ender olarak görülür. Anamnezde çoğu defa sistemik sorunlar immün defektler ile birlikte.

Yapılan araştırmalar operatif işlemler uygulanan,fakat pulpanın perfore olmadığı dişlerde kan yoluyla enjekte edilen mikroorganizmaların pulpada yerleşebildiklerini göstermiştir. Fareler kan yoluyla verilen bakterilerin pek azının sağlıklı pulpa dokusundan izole edilebilmeleri hemotejen yol ile pulpitis oluşmasının ender olduğu gösterir(Burke Knighton,1960).Fakat travmaya uğramış,pulpası açılmamış dişler bakteriler için gayet cazip hedeflerdir. Koronal yolda olduğu gibi,hemotejen yol ile gelen mikroorganizmalar da fagositik hücreler tarafından elimine edilir. Bununla beraber travma ve operatif işlemler pulpada ileri derecede hasara neden olduğunda tamir hücreleri yetersiz kalır.Hasar gören pulpa mikroorganizmaların gelişmeleri için uygun bir besiyeri işlevi görür.

Bütün bu kontaminasyon yollarına ek olarak komşu dişten diğer bir dişe apikal enfeksiyonun bulaşabileceği net olarak gösterilememiştir. Enfekte kök kanalı florasının üyeleri genellikle ağız ve plak florasından gelir. Bakteri plagi varlığı kök kanalının florasının oluşumuna yardım eder.

### **Pulpitisin mikrobiyolojisi ve Enfekte kök kanalı florasının oluşması**

Mine çürüğü başladığında lezyonun yüzey ve derin tabakalarında bol miktarda streptokok (mutans grubu) ve laktobasil tespit etmek mümkündür. Fakat dentin dokusu henüz dekontamine vaziyettedir (Seppä, 1984). Minede tespit edilen bakterilerin ortak özellikleri Gram pozitif ve sakkarolitik olmalarıdır. Sakkarolitikler, flora daha baskındır. Mine dokusunda lezyon derinleştikçe, dentin kanalcıkları içerisinde bakteri ve bakteriyel ürünler tespit edilir. Dentin kanalcıklarına giren

bakterilerin iltahap başlatması için pulpaya ulaşmalarına gerek yoktur. Bakterilerin antijenik determinantlarından bir veya bir kaç tanesinin odontoblastik uzantılara veya dentin lenfine temas etmesi, pulpanın kimyasal irritasyonu ve iltahabi cevabın başlaması için yeterli sebeptir. Dentin kanalcıklarının içerisinde antijenler ilk defa tespit edildiği zaman henüz tanımlı bir pulpitisden de bahsedilemez. İlk gelişen reaksiyonlar nörojenik enflamasyona bağlı olan vazodilatasyon, serum diapedesinde ve immünglobulin sentezindeki artıştır (Bkz. Endodontik İmmünoloji). Polimorflar bölgeye kemotaksis ile göç ederler, pulpada aktif (bazen pasif) ödem vardır, histiyositlerin ve mast hücrelerinin bölgeye göç etmesi ile vazoaaktif mediyatörlerin (serotonin, bradikinin, histamin) dokudaki seviyeleri hafifçe yükselir. Bunlar basit anlamda bir 'alarm' durumu olup yalnız diş pulpasının değil genel anlamda, canlı bağ dokusunun savunma mekanizmalarının esasını teşkil eder. Bu dönemde, histiyositlerden ve mast hücrelerinden açığa çıkan ve çok hızlı bir immün cevabın belirtisi olarak tanımlanabilen IgE tipindeki antikorlar pulpa dokusunda tespit edilir. Pulpanın, antijenik uyarılara fevkalade hızlı cevap verebildiğini IgE nin mevcudiyetinden anlamaktayız.

Bu dönem reversibil pulpitis dönemidir. Dentin çürüğü kürete edilir, tamamen temizlenir ve pulpa, kuafaj maddeleri ile korunursa buraya kadar olan olaylar geri dönebilir. Buraya kadar olan dönemde floraya egemen bakteriler; Streptococcus, Lactobacillus, Bifidobacterium, Actinomyces, Rothia üyeleridir, bazen Peptostreptococcuslara da rastlanır (Hoshino, 1985). İlginçtirki, klinik şikayetler başlayıncaya kadar Porphyromonas ve Prevotella üyeleri dentin çürüğünün florasına katılmazlar. Mademki dentin çürüğü, semptomatik pulpitis dönüştüğünde Porphyromonas ve Prevotella üyeleri floraya eklenmektedir, acaba bu iki bakteri cinsi ile pulpitis semptomları arasında bir ilişki var mıdır? Bu haklı bir sorudur. Massey ve arkadaşları, (1983), ciddi bir ilişkinin varlığını ortaya koyamamıştır. Başka bakteriler de pulpada semptomların başlamasına sebep olmaktadır. Daha sonraki yıllarda, Hashino ve arkadaşları (1992), pulpitis geçerken çürük florasına Eubacterium ve Propionibacterium üyelerinin de eklendiğini ve Actinomyceslerin sayılarının arttığını göstermiştir. Pulpitis başladıktan sonra bu bakterileri pulpa dokusundan izole ederek, bakterilerin dentin kanalcıkları yolu ile buraya ulaştıklarını ispat etmiştir.

Kapiler harabiyet erken pulpitis döneminde başlar. Ancak, uzayan veya yavaş gelişen kronik pulpa tahrişlerinin son dönemlerinde, kompetan monoklonal T lenfositleri pulpa odasına girebilirler.

Pulpaya ilk ulaşan bakteriler, karyojenik bakterilerden herhangi birkaçı olabilir, genellikle streptokoklardır. Pulpitisin erken döneminde, pulpada rastlanan antikorların daha çok IgE, IgM ve daha az olarak IgG tipinde olduğu ve Actinomyces israelii, Actinomyces naeslundii, Eubacterium alactolyticum, Lactobacillus casei, Peptostreptococcus micros, Porphyromonas endodontalis, Prevotella intermedia, Streptococcus mutans, ve Veillonella parvuma özgül olduğu tespit edilmiştir. Bu florada streptokokların önemli olduğu ve lezyonun başından beri ayrı bir önemi bulunduğu gayet iyi bilinmektedir.

Pulpitisten izole edilerek saflaştırılan ve deney hayvanlarının steril pulpasına inoküle edilen streptokoklar periapikal lezyona sebep olmamaktadır (Sundqvist, 1994). Bu tespit, streptokokların pulpitis için yeterli sebep olmadığını gösterir. Periapikal lezyonun gelişebilmesi için, bu mikroorganizmanın partnerlerinin de florada bulunması ve pulpanın önceden enflamasyon mediyatörleri tarafından uyarılması, hatta pulpanın dekompoze olması gerekmektedir (Nair, 1997).

Tek başına iritasyonun, enflamasyona sebep olabileceği halde, tanımlı bir pulpitis sebepten olmayabilir, bakterilerin varlığının pulpitisin başlaması için şart olduğu gösterilmiştir. Bakterisiz ortama ekspoze edilen pulpa dokusunda ve periapikal dokularda enfeksiyona rastlanmamıştır (Nair, 1997). Pulpitisin sadece bakteriler veya sadece iritasyon ile geliştiğini söylemek doğru olmaz. Pulpitisin gelişmesi için her ikisinin bir arada bulunması gerekir.

Sağlıklı pulpada özgül olmayan T lenfositleri bulunur. Monoklonal T lenfosit serilerinin kana dökülmesi, IgG sentezlenmesi ve pulpa dokusuna ulaşması günler sonra olur, oysaki, pulpadaki kan dolaşımı bu kadar uzun süre devam etmeyecektir. Pulpaya bakteri istilası başladığında, pratik olarak kök pulpası da kontamine kabul edilir, fakat bakterilerin kök pulpasını fiilen istila etmesi bir kaç gün sonra tamamlanır. Bakteriler pulpada ilerlerken, tam merkezden gitmezler, dentin duvarlarını takip ederler. Çürük kavitesinden pulpa odasına girer girmez, pulpodental membranı izler ve kanal ağızlarına gelirler. Pulpa merkezi hala dekontaminedir, fakat pulpada iltihabi cevap, eksuda birikimi ve mikro apseler vardır. Dış kaynaklı antijenik veya fizikokimyasal uyarının giderilmesi mümkün olmazsa veya gecikirse, immün reaksiyon pulpanın alt tabakalarına doğru giderek yayılır, kök pulpası ve periapikal dokularda da kronik pulpasındaki benzer değişimler görülecektir.

Akut pulpitis dönemindeki bakterilerinin ortak özellikleri sakkarolitik olmalarıdır. Genellikle fakültatif ve kapnofilik olanlar floraya hakimdir. Proteolitik anaeroplardan henüz yoktur veya sayıca azdır, mevcut zorunlu anaeroplardan ise sakkarolitik olanlardır. Floraya Streptococcus ve Bacteroides genusunun üyeleri hakim bulunabilir.

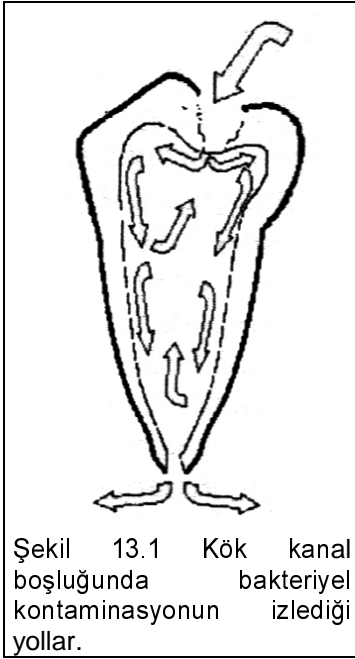
Akut pulpitis semptomları oluşmasında immün reaksiyonlar önde gelen bir sebeptir. Bakteriler önce kuron, sonra kök pulpasına yayıldığı sırada, immün cevaplar bütün pulpa dokusunu, hatta periapikal dokuları etkiler. Bu dönemde pulpada IgE ve IgM tipinde özgül antikorlar bulunur. Bu sırada pulpada bulunan T lenfositlerinin büyük kısmının kaynağı enfeksiyon öncesi döneme aittir, ilerleyen pulpitis kısıtlanan kan akımı yeni ve özgül savunma hücrelerinin buraya ulaşmalarını geciktirir. Vasküler defektler nedeniyle, yeni uyarılan monoklonal T lenfosit serilerinin pulpada görülmesi geç pulpitis dönemine rastlar. Patojen bakterilere karşı özgül selüler cevap başladığında pulpada genellikle dolaşım kısıtlanmış olacağından, özgül IgG antikorları ve T lenfositleri periapekte toplanırlar, kök kanalı içerisine en çok birkaç milimetre girebilirler. Bunlar kanal dışına sızan mikrop antijenleri ile reaksiyona girerler.

Pulpa dokusunun tümünde immün cevaplar devam ederken bakteriler pulpa elementlerini dekompoze etmeye başlar. Bağ dokusunun interselüler komponentleri ve karbonhidratlar bakteriler tarafından ilk önce parçalanan bağ dokusu elementleridir. Oligosakkaritler enfekte pulpanın florasında bulunan sakkarolitik bakteriler tarafından, önce disakkaritlere, sonra monosakkaritlere parçalanırlar ve daha sonra heksoz ve pentoz şekerlerine kadar ayrıştırılırlar. Bu sırada lipid komponenti ihtiva eden şekerli bileşikler (glikolipitler)in bakteriler tarafından parçalanması bir süre ertelenir, çünkü bakteriler, daha kolay enerji temin edebildikleri karbonhidratlar ortamda henüz mevcut iken, daha zor enerji temin edebildikleri glikolipitleri kullanmazlar. Bu dönem karbonhidrat fermentasyon fazı (1.inci faz) adını alır. Pulpada bu faz başladığında bakteriler kanal ağızlarına ulaşmamış veya henüz ulaşmış olabilir. En belirgin klinik şikayet ağrıdır. Ağrının kaynağı incinmiş bağ dokusundan ortyama sızan araziidonik asit türevleri ve doku aminleridir (histamin, prostoglandin, bradikinin, kallikrein, lökotrienler, serotonin gibi).

Kronofarmakolojik esaslara göre, histamin, gün içerisinde sinüzoidal bir salınım gösterir. Gündüz saat 11.00 de en az, fakat gece saat 03.00 de en fazla salgılanır (Esen, 1990). Bu maddenin en bilinen etkilerinden bir tanesi ağrı eşiğini düşürmek olduğuna göre, pulpitis ağrısının neden gece geç saatlerde daha fazla olduğunu, ama gündüz saatlerinde azaldığını açıklamak mümkün olur. Hem gündüz hem de gece saatlerinde aynı şiddette enflamasyon bulunmasına rağmen, gece saatlerinde histamin liberasyonundaki artış, bu ağrının geceleri daha fazla duyulmasını kolaylaştırır.

Bu aşamada pulpada selüler yıkım başlar, ağrı pulsatif karakter kazanır. İlk harap olan hücreler odontoblastlardır, daha sonra pulpaya ait hücreler parçalanır. Yıkılan pulpa hücrelerinden artakalan likit artıklar ve serum diapedesi nedeniyle artan serum pulpa merkezinde mikroapseler oluşturur. Fibriler elementler, interselüler yerleşimli olmasına rağmen parçalanmaları ertelenir, çünkü proteinden zengindir, enfeksiyonun erken dönemlerinden itibaren giderek daha fibröz bir özellik kazanırlar. Bakteriler kanal ağız(lar)ına vardıklarında kuron pulpasında venöz staz başlar. Bu, birinci stazdır. İkinci bir venöz staz daha oluşacaktır. Bakteriler kanal ağızlarına ulaştıklarında, pulpa içerisindeki sayıları logaritmik olarak artar. Bu sırada, bakteriler en yoğun olarak kuron pulpasında bulunurlar. Kök pulpasındaki sayıları biraz daha azdır, çünkü kök kanalları içerisinde henüz kan dolaşımı ve bir önceki dönemden kalan immün hücreler bulunur. Kanal ağızları bakteriler tarafından istila edildiğinde, birinci venöz stazı hemen takiben, merkezdeki pulpa giderek nekroze olur. Bu, önce bir vasküler nekrozudur, sonra koagülasyon nekrozu gelişir.

Bu dönemde kuron pulpasında anaerob ekoloji gelişmeye başlar. Eh potansiyeli düşer. Bir yandan kök pulpasındaki bakteriler periferik 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 boyuncaadır. (Bu nedenle kanalın biyomekanik preparasyonu yapılırken, bilhassa bu duvarlar iyice kazınmalıdır). Bakteriler apekse doğru, pulpa odasında olduğundan daha hızlı ilerlerler. Apekse varıncaya kadar kanal duvarları boyunca ilerler, kanal pulpasının merkezi kısımları, henüz yoğun olarak bakteri istilasına uğramamış olabilir (Şekil.13.1).

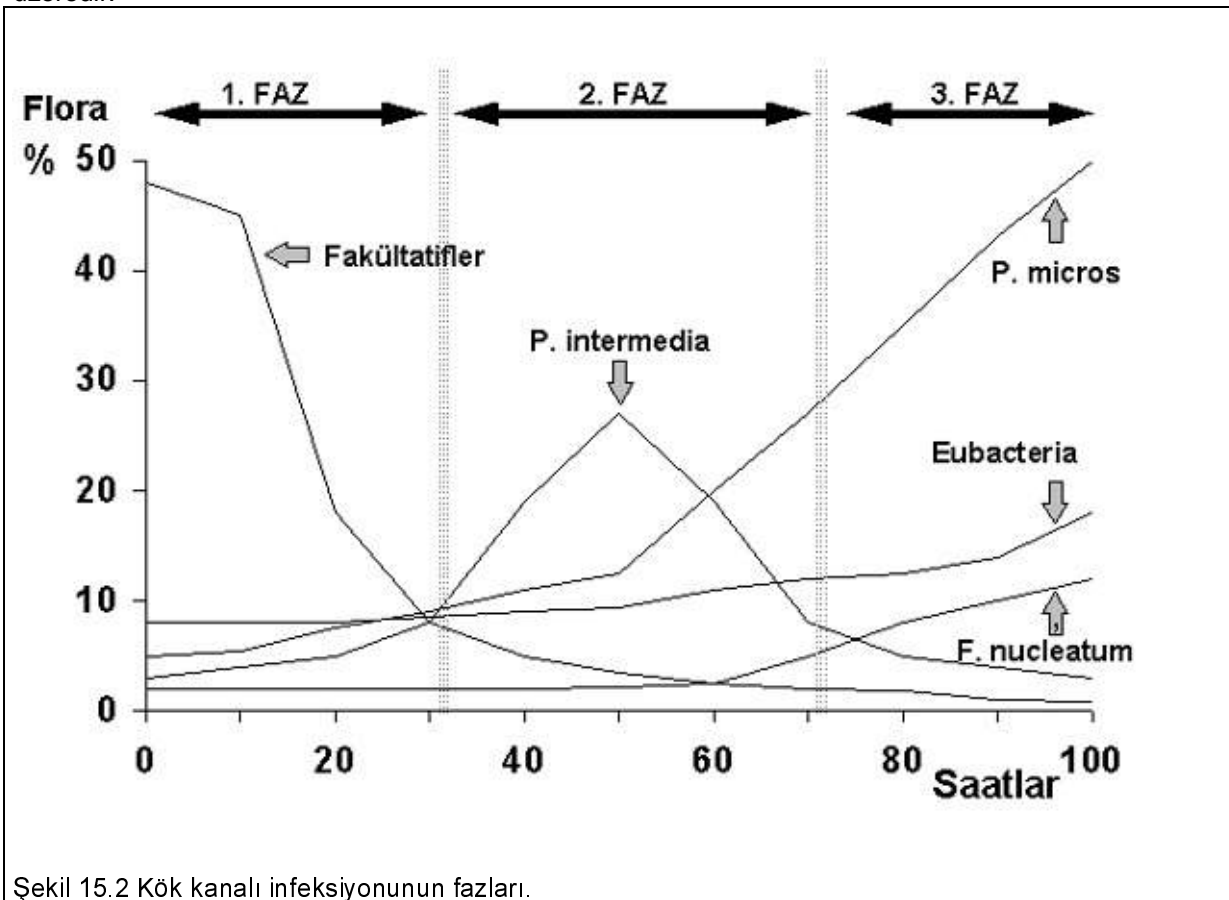


Birinci fazın sonuna doğru pulpa odasında karbonhidratlar tükenir veya iyice azalır. Geride kalan beslenme kaynaklarının başlıcaları, glikolipitlerdir ve proteinlerdir. Sadece sakkarolitik olan ve proteinleri kullanamayan bakteriler artık enerji temin edemezler ve ölere sayıca azalmaya başlarlar. Onun yerine, hem sakkarolitik ve hem de proteolitik bakteriler kuron pulpasında sayıca artmaya başlar. Bu diskordans, ikinci faza geçildiğini işaret eder. Bu faza glikolipit fermentasyon fazı (2.inci Faz) adı verilir.

Karbonhidratlar yerine pulpa hücrelerinde bulunan lipopolisakkaritler ve glikolipitler parçalanmaya ve bakteriler tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmaya başlanır. İkinci faz kuron pulpasında sadece protein fermente edebilen bakteriler baskın değildir ama vardır (Fusobacterium, Peptostreptococcus gibi). Bu dönemin en baskın bakterileri Prevotella genusuna aittir (Şekil.13.2). Daha sonra, birinci fazda yer alan bir kısım bakterilerin ölmelerinin veya kök pulpasına göç etmelerinin sebebi ekolojiktir. Ölü bakterilerden açığa çıkan bakteriyel artıfaktların çoğu konak doku için antijeniktir ve pulpa odası boyunca yayılır, kanal ağızlarından sızarak periapikal dokulara ulaşır. Canlı dokular için ayrı bir antijenik uyarı sebebi oluşturur. İkinci dönem bakterileri Bacteroides pneumosintes, B. ureolyticus, Prevotella denticola, P. buccae ve bazı Eubacterium türleridir, bunlar ilk önce kuron, sonra kök pulpasında sayıca artmaya başlar (Sundqvist,

1992A).

Bu sırada kök pulpasındaki enfeksiyon da ikinci faza ulaşır ve bakteriyel toksinlerin kanal içi konsantrasyonu giderek artar. Kanaldaki toksin kümülasyonu, bu maddelerin osmoz ve difüzyon yolu ile periapikal dokulara ulaşması ile sonuçlanır. Periapiksin tahrişi giderek artar. Bakteri toksinleri ve antijenik determinantlarının periapikse yayılmasında, pulpanın venöz ve lenfatik dönüş yolları minör rol oynar, çünkü, bu dönemde kök pulpasında kan sirkülasyonu büyük ölçüde durmuştur veya durmak üzeredir.



Şekil 15.2 Kök kanalı enfeksiyonunun fazları.

Kök pulpası enfeksiyonun ikinci fazına girdiğinde, pulpada bazı ekolojik dengeler değişmeye başlar. Kuron pulpasında tamamen durmuş olan kan akımı nedeniyle Eh potansiyeli giderek düşmektedir. Organizmanın canlı dokularında (doğru deyim ile oksijenizasyonun devamlı olduğu dokularda), kan akımının mevcudiyeti nedeniyle Eh potansiyeli yüksektir. Arteriyel kanda biraz daha yüksektir ve yaklaşık +150 mV civarındadır. Venöz dönüş sırasında biraz düşer. Kan akımının tamamen durduğu dokularda Eh voltajı -250 mV'a kadar düşebilir. Dolaşımı deprese olan kök kanal(lar)ında da Eh voltajı düşmeye başlar. Bu durum anaerob bakterilere bir davetiyedir. Artık ortam proteolitik-anaerob bakteriler için gayet caziptir. Diğer bakteriler (sakkarolitik ve fakültatif olanlar) floradan silinirken onların yerine protein kullanma yeteneği olan anaeroplarda gelir. Bu sırada bakteriler, bakteri ürünleri ve immün cevaplar foramen apikaleden kanala giren kan damarlarının dekompoze olmasına sebep olur. Klinik apekte ikinci bir venöz staz daha oluşur. Kök pulpası teslim olmuştur. Şimdi sıra, kök pulpasında aynı kuron pulpasında olduğu gibi lizis olmasına gelmiştir. Kök kanalı enfeksiyonunun üçüncü ve son dönemi başlamıştır.

Bu dönem protein fermentasyon fazı (3.üncü Faz) olarak bilinir. 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.

Üçüncü faz kalıcıdır. Artık diş periapikal lezyonlu olarak tanımlanabilir. Bakterilerin sindirebilecekleri pulpa ve hasarı iletebilecek sinir lifleri kalmadığı için ağrı kaybolur. Klinik yakınma olmadığı için hasta halinden memnun olabilir, fakat bu durum, dişin tedavi edilmesini engellememelidir. Kliniği sükunet halinde olsa bile, kronik apikal apsede bazı olaylar sürer. Bunlar "immün cevaplar" ve "sızıntı" şeklinde özetlenebilir (Bkz. İmmüoloji, Apikal Sızıntı).

Bakteri çeşitliliğinde azalma olurken, sadece ekolojisi müsait olan bakterilerin sayıları artar. Bu dönemin en belirgin bakterileri Actinomyces, Bacteroides, Eubacterium, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Selenomonas, Veillonella, Wolinella genuslarının üyeleri ve spiroketlerdir. Fakat halen anaerobik bakterilerin total floraya oranı sadece %24.3'tür, Gram negatiflerin oranı %24 tür (Stahenko ve arkadaşları, 1994). Bu oran hızla artacaktır. Bu bakteriler daha sonra kendi aralarında etkileşerek belirli bir oranda sabit kalırlar (Sundqvist, 1992B). Her bakterinin total floraya oranı o enfeksiyon için küçük değişimler göstererek tedavi edilinceye kadar devam eder.

Enfekte kök kanalı içerisinde bulunan 3.üncü faz bakterileri belirli bir sayıyı korurlar. Bu sayı yaklaşık olarak  $10^{11}$  ile  $10^{17}$  CFU (CFU= Colony Forming Unit, yani 1 ml'deki bakteri hücreleri) arasındadır. Onbeşinci günden sonra anaerobik bakterilerin oranı %47.3'e, Gram negatiflerin oranı %46.9'a çıkar (Stahenko ve arkadaşları, 1994). Üçüncü ay dolduğu zaman sabit orana ulaşılmış olur, anaerobik bakterilerin oranı %90 dan fazladır (Sundqvist, 1994).

Bu dönemde pulpadaki proteinler yıkıldığı için tirnerf ile tutulabilecek bir pulpa dokusu yoktur. Onun yerine lizis olmuş bağ dokusu kalıntıları, eksuda ve serumdan ibaret müköz bir yapı vardır. İleri dönemler de bu da bulunmaz. Eğer dişhekimi kök kanalı tedavisine başladığında, kanal içerisinde pulpa dokusu yerine sümüksü bir yapıya rastlamışsa muhtemelen henüz 3.üncü faza girmiş bir dişe müdahale ediyor demektir. Bu dönemde pulpa odasında bol bakteri vardır. Dentin kanalcıkları tamamen kontamine edilmiştir. Bakteriler sement altına kadar ulaşarak odontoblastik uzantıların protein artıklarını degrade ederler. Bakterilerin katabolik atıklarından olan hidrojen, metan, hidrojen sülfid ve volatil (uçucu) yağ asitleri, gaz fazında olan aromatik (kokulu) bileşiklerdir. Bunlar, (pulpa odası kapalı ise) basıncı atıran sebeplerden bir tanesidir. Bakterilerin volatil olmayan ve aromatik artıkları da vardır ve bu kimyasal maddeler kök kanalı boşluğu içerisinde kanal duvarlarına sıvanmış olarak bulunabilir. Kök kanalı tedavisi sırasında pulpa odası açıldığında duyulan çirkin kokunun kaynağı bu aromatik ürünlerdir. Dişhekiminin, kanaldan çıkan meçi koklayarak enfeksiyonun mevcudiyetine karar vermesi doğru değildir. Hatta, böyle bir davranış tıbbi ve sosyal bir hatadır. Çünkü, koku bulunmasa da enfeksiyon bulunabilir ve pek az sayıda hasta böyle muayene olmayı doğal karşılar. Kök kanalı patojenleri anlatılırken, hangi bakterilerin böyle aromatik gaz ve volatil asitleri ürettiklerini ifade edilmiştir. Aslında, bakterilerin ürettikleri ortamda ortaya çıkan bu ürünlerin konsantrasyonlarındaki artış, bakteri üremesini olumsuz etkiler. Bakteriyel artıklar kanal içerisinde belirli bir konsantrasyona ulaştıklarında, bakteri üremesini durduran bir feed-back mekanizma oluştururlar.

Apikal deltanın bakteri kontaminasyonunu hemen takiben, periapekte başından beri bulunan immün cevap, kompetan hücrelerin periapekse kemotaksisi ile artarak devam eder. Bakterilerin toksinleri ve periapikal dokularda oluşan antijen-antikor kompleksleri periapekteki damar endotelinde birikir. Pulpadaki olaylar periapikal dokulara kayar.

### Enfekte kök kanalının ekolojisi

**1. Düşmüş veya düşmekte olan oksijen basıncı:** Kök kanalı enfeksiyonu, kurondaki bir çürükten kaynağını alıyorsa, bu durumda, kuron pulpasındaki oksijen basıncı kök kanalındakinden

biraz daha fazladır. Kök kanalı enfeksiyonu bazen aseptik pulpa nekrozu veya periodontal afetten kaynağını alıyor da olabilir (retrograt yol). Bu durumda bakterilerin giriş kapısı periodontal membran olur ve pulpa odası kapalı olabilir. Genişleyen periodontal aralık sebebiyle kök kanalının oksijen basıncı pulpa odasındakine oranla bir miktar artmış olabilir. Her iki durumda da en az oksijen dentin kanalcıkları içerisinde bulunur. Oksijen sınırlı her ortam anaeroplara davet eder.

**2. Azalmış veya hiç olmayan bir kan dolaşımı:** Pulpitin hiperemi ve seröz pulpitin erken fazında bir miktar kapiller dilatasyona rastlanabilir (aktif hiperemi). Ayrıca, venöz staza bağlı olarak kan akımı bir miktar artar (pasif hiperemi). Her iki yol ile birden (hem aktif hem pasif) hiperemi de görülebilir (mikst hiperemi). Ancak enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde damar harabiyeti sebebiyle kan akımı giderek azalır ve en çok 2-4 gün içerisinde bütünüyle durur. Bu durum pulpa nekrozunun başladığını ve enfeksiyonun kronik safhaya doğru ilerlediğini gösterir. Bozulan kan akımı ortamın redüksiyon potansiyelinin (Eh) düşmesi ile sonuçlanır. Düşük redüksiyon potansiyeli enfekte kök kanalının en belirleyici ekolojik determinantlarından birisidir (Bkz. Redüksiyon potansiyeli). Bu durumdan hoşlanan bakteriler anaeroplardır. Bu durumda özellikle zorunlu proteolitik anaeroplara gelişir.

**3. Nekrotik bağ dokusu (pulpa):** İskemik pulpa nekroze olur. Bu sırada kök kanalının içerisinde nekrotik bağ dokusu kalıntıları bulunur ve Eh voltajının daha da düşmesini sağlar.

**4. Dentin lenfi:** Pulpa periferinde bulunan odontoblastlar ve dentin kanalcıkları içerisinde bulunan hücre uzantıları lizise uğrar. Dentin lenfi denatüre olarak proteolitik grup bakteriler için iyi bir besin kaynağı oluşturur.

**5. Periapiksten kanal içerisine serum sızıntısı:** Periapikte biriken serum, bir süre sonra, foramen apikale yolu ile kanala girer. Hastanın kendi serumunda bulunan serum albuminleri kök kanalındaki proteolitik anaerop bakteriler için bir başka besin kaynağı oluşturur.

**6. Kök kanalı duvarına bakteriyel adezyon:** Bakterilerin kalsifiye dentin yüzeyine adezyon kabiliyetleri kök kanalı ekolojisi için ancak bir minör faktör olarak değerlendirilebilir (Sundqvist, 1992B). Buna rağmen, bir bakteri türünün ağız sert dokularına tutunması tesadüfi değildir. Bakterilerin mine ve dentine yapışmasında iki faz ayırdedilir. 1. fazda, Van Der Waals kuvvetleri ve yüzey şarjları rol oynar, zayıf bir tutunma vardır ve geri dönüşümlüdür. Bu fazda salya ve mekanik kuvvetler ile bakteriler kolayca yerlerinden ayrılabilirler. 2. fazda ise bakteriler tarafından ekstraselüler polimerik materyaller sentez edilir ve bağlanma, adsorpsiyon şeklinde tanımlanır. Yapışan bakteriyel materyal yüzeyden kolayca uzaklaştırılmaz (diş plağı gibi). Bakteriler oral epitele aynı mekanizma ile tutunurlar (Gibbons, 1971).

**a) Direkt tutunmalar:** Direkt tutunmada bakteri ve konak dokusu doğrudan temas durumundadır ve tutunma için bir başka bakteri veya kimyasal madde aracılık yapmaz. Fakat hangi bakterilerin o dokuya tutunabileceği "konak seçiciliği" ile belirlenir. Bir bakteri, kendi hücrenin dış duvarında bulunan kimyasal yapıların stereokimyasının komplementeri olan moleküllere tutunabilir. Konak doku yüzeyinde böyle moleküller bulunuyorsa, tutunma direkt tutunma şeklinde gerçekleşir. Bu tip tutunmalar seçici ve ısrarlı bir tutunmadır. Bakteriler konak dokuya direkt tutunabilmek için bazen fimbrialarını kullanırlar. Bu durumda sadece böyle direkt tutunmalar için, fimbriyalar o bakterinin virülans faktörüdür. Diğer tutunmalarda durum biraz farklıdır. Bazı bakteriler için kapsül ve kapsül polisakkaritleri bir tutunma aracı, dolayısı ile de bir virülans faktörüdür. Böyle bakteriler solunum yolunun tek katlı silyalı epiteline tropizm gösterirler fakat enfekte kök kanalında bulunmazlar (Gibbons, 1971).

**b) İndirekt tutunmalar:** Bu tutunmada, bakteri hücresi konak dokuya tutunabilmek için bir aracı kullanmak zorundadır, çünkü yüzey moleküllerinin yapısı konak yüzeyindeki moleküllerin yapısı ile komplementer değildir. Ancak, bakteri hücresi ile konak doku arasında 'adaptör' rolü üstlenen bir kimyasal madde veya hücre bulunduğu, bu bakteriler sert dokuya tutunabilirler. Bu aracı yapılar şunlar olabilir:





I- Adezin bağlayarak tutunma: Adhesin olarak bilinen proteinler, bakteriler tarafından salgılanabilir. Bu maddeler konak dokusuna sıkıca tutunurken, bakteri hücresi de bu adezin tabakaya tutunur. Aracı kimyasal maddeler ya ortamda zaten vardır, veya tutunacak bakteri tarafından bilhassa bu amaç ile sentez edilirler, veya, bazen de ortamdaki başka bir mikroorganizma tarafından sentez edilir. Ağız ve enfekte kök kanalı florasını oluşturan pek çok bakteri adhesin yapabilir ve hücre yüzeyinde biriktirebilir.

II- Kriptitop aracılıklı tutunma: Salyanın bileşiminde çeşitli proteinler bulunur. Fakat, «Acidic proline-riched-protein» (PRP) ve statherin salyadaki yegane fosfoproteinlerdir ve salya proteinlerinin yaklaşık %30-40' ını oluşturur. PRP'ler, 150 aminoasitten oluşurlar ve PRP1 den PRP6'ya kadar tipleri vardır. Genellikle bu iki grup fosfoproteine, topluca, histatinler adı verilir. Hepsi de mineralize diş yüzeyine asidik amino terminal ucundan kuvvetle yapışabilir ve 1mm<sup>2</sup>'ye ~10<sup>4</sup> tane histatin molekülü bağlanabilir (Sugiyama ve Ogata, 1993). Yüzeyde oluşan bu protein film, aslında, ağız sert dokularının bir savunma mekanizmasıdır. Bilinen üç görevi vardır, ancak, henüz açıklık kazanmamış görevlerinin de bulunabileceği düşünülmektedir: 1. Antimikrobialdir, Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan Lipit-A parçasını bağlar (Sugiyama, 1993), 2. Mast hücrelerinden histamin ve diğer vazodaktif mediatörlerin salınımı için, uyarı-eşik-değerini düşürür (kolaylaştırır), 3. Non-immün savunma bariyeri oluşturur. Ağız dokularının yüzeyini örten bu protein film, bakteriler tarafından parçalanırsa, birbirlerinden ayrılan her amino asitin serbest kalan ucu, bakterilerin yapışabilmesi için fevkalade uygun uçlar oluşturur. Bu uçlara kriptitop adı verilir (cryptitope= cryptic, gizli kalmış; tope, yer, lokalizasyon anlamındadır). Bu protein tabakanın parçalanması, bakteriler tarafından üretilen proteaz ve nöraminidaz isimli enzimler vasıtası ile olur. Bu enzimler enfekte kök kanalı içerisinde, bakteriler tarafından ortama salınır. Bu sebeple, pulpa odası uzun süre açık kalan (veya açık bırakılan) dişlerin dentin duvarları yüzeyine olan bakteri tutunması bu yol ile olur. Ayrıca, ağız hijyeni zayıf olan kişilerin dişeti ve ağız mukozasında da belirgin bir nöraminidaz ve proteaz aktivitesi tespit edilmiştir (Gibbons, 1989). Bu enzimatik faaliyet çok sayıda kriptitopların oluşmasını sağlar ve bakteriyel kolonizasyonu modüle eder. Aslında bir savunma ögesi olarak konak tarafından üretilen histatinler, bakteriyel enzimler tarafından denatüre oldukları zaman, mikroorganizmaların tutunabilecekleri merkezler oluşturmaktadır. Diğer yandan, Actinomycesler (*A. israelii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*), Tip 1 fimbriyaları ile (mannoz duyarlı) bu proteinlere tutunabilirler. Böyle bakteriler için kriptitop bulunması birinci derecede gerekli değildir. Fakat bakteriler Tip 2 fimbriyaları ile bu tutunmayı temin edemezler. Ayrıca *S. mutans*, *P. melaninogenica*, *P. loeschii*, *P. gingivalis*, *S. sanguis*, PRP ve statherini kolayca kullanarak mine ve dentine yapışabilirler. Bazı Actinomycesler

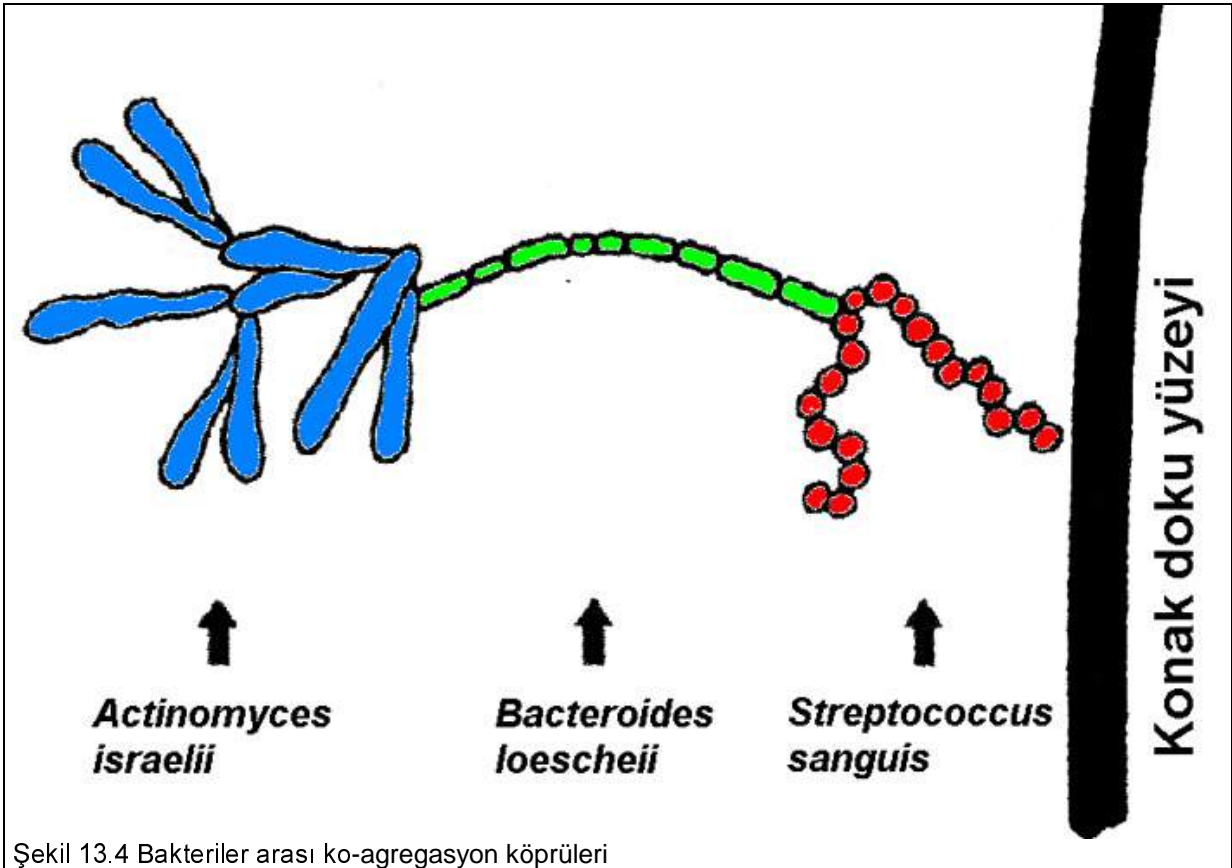


nöraminidaz sentez ederek tutunabilmeleri için gerekli olan kriptomları kendileri hazırlarlar. Ancak, *A. naeslundii*, *S. sobrinus* ve *P. intermedia*, diş yüzeyinde kriptom bulunsun bile buna gerek duymadan fimbriaları ile tutunurlar (Gibbons ve arkadaşları, 1988).

Son yıllarda septik endokarditin oluşum mekanizmasında kalp kapağında hasar görmüş proteinlerin özel bir kriptom oluşturduğu, dolaşıma geçmesi muhtemel az sayıda oral bakterinin bu odaklara tropizm gösterdiği ve sonuçta böyle proteinlere bağlanmaya istekli oral flora üyelerinin bu hastalığı başlatabileceğine dikkat çekilmektedir. Bu görüşe göre, kalp sarkolemması, oral bakteriler için bir kriptom özelliği taşımaktadır (Lamont, 1997).

**III- Glukan bağlayarak tutunma:** *Bilhassa*, *S. mutans* türleri ortamdaki sukrozdan glukan adı verilen bir karbonhidrat sentez edebilirler ve glukanı bir eksoenzim gibi hücre dışına salarlar. Glukan sert dokuya yapışmaya fevkalade meğilli olup, ağız ortamında bulunan sert dokuların yüzeyini ince bir tabaka şeklinde örtebilir. Bakterilerin kolay tutunabilecekleri bir örtü oluşturur. Bakterilerin hücre yüzeyinde bulunabilen glukan-binding-protein (GBP) bu glukan tabakaya kolayca tutunabilir (Gibbons, 1989). Böylece bakteri diş sert dokusuna glukan aracılığı ile tutunmuş olur.

**IV- Koagregasyon köprüleri:** Bakterilerin ağız dokularına tutunabilmelerinin dışında birbirlerine tutunabilmeleri de mümkündür (ko-agregasyon). Konak dokuya iyi tutunabilen bir bakteri kendisine uyan bir konak doku yüzeyine direkt tutunma ile yapışır, bu bakteriye de diğer bakteriler tutunurlar (Şekil.6). Bu durumda aracı rol oynayan bakteri patojen olmayabilir, asıl patojen olan, zincirinin sonundaki bakteri olabilir, fakat aracı bakterinin ortadan kaldırılması patojen olan mikroorganizmayı da floradan uzaklaştıracaktır. Bazen de aracı rol oynayan bir bakteri değil, *P. gingivalis*in ekstra selüler vezikülleridir. *P. buccae*, *P. gingivalis*, *P. melaninogenica* ve *P. oralis* hiçbir Gram pozitif bakteri ile ko-agregasyon gösteremezler. Bunun sebebi bakteri hücrelerinin yüzey şarjlarıdır. Buna karşılık *B. veroralis*, *P. buccalis*, *P. denticola*, *P. intermedia*, *P. loescheii* ve *P. oris* gibi bakteriler ise *S. sanguis* ve *Actinomyces* ile kuvvetli bir ko-agregasyon gösterebilirler (Gibbons, 1977). *P. loescheii* ve *A. viscosus* ikilisi, *S. sanguis* ile tutunabilmek için birbirleri ile yarışır. Her ikisi birlikte yapışabileceği gibi, hepsi ucucu tutunmuş halde bulunabilirler. Bu durumda diş yüzeyine en iyi bağlanabilen *S. sanguis* daima sert doku yüzeyine yakın konumlanır. *S. sanguis* tutunan *P. loescheii* arada bulunurken, en dışta ise diş yüzeyine tutunamayan ama *P. loescheii*ye kolayca ko-agrege olabilen bir başka bakteri bulunabilir (Gibbons ve Houte, 1971). Zincirin sonundaki bakteriler koagregasyon yapmakta beceriklidir, genellikle daha patojendir. Enfekte kök kanalında hepsi bulunur.



Şekil 13.4 Bakteriler arası ko-agregasyon köprüleri

**7. Konak cevabı:** Sağlıklı pulpa dokusunda kan dolaşımı olduğunda T lenfositleri ve IgG nin bulunabildiği gösterilmiştir. IgM, IgA ve B lenfositleri de tespit edilir. Pulpitisin erken dönemlerinde akut konak cevabı bulunsa bile ilerleyen dönemlerde damarsal yetersizlikler sebebiyle immün cevap sınırlıdır. Bu sebeple, konak cevabı genellikle periapikal hastalıklar için enfeksiyon prognozunu belirleyebilir, ama kök kanalının kalıcı florası ve ekolojisi üzerine çok az etkisi vardır.

#### **8. Bakteriler arasındaki etkileşimler:**

**a. Antagonist ilişkiler:** Kök kanalı florası üzerine oldukça belirleyicidir. *Porphyromonas endodontalis* bakteriyosinleri ile *Prevotella intermedia*yı kuvvetle inhibe eder. *Capnocytophaga ochracea*, *Veillonella parvula* ve *Propionibacterium propionicum* genellikle bir arada bulunmazlar. Halbuki streptokok üyelerinin hiç biriyle belirli bir geçimsizliği yoktur (Sundqvist, 1992A). Antagonist olanlar ya beslenme ihtiyacı aynı olan bakterilerdir ve birbirlerinin besin maddelerini azaltmaktadır, veya saldıkları bakteriyosinleri ile birbirlerine zarar vermektedir.

**b. Kommensal ilişkiler:** Aynı florada bulunan iki bakteri, birbirleri ile çıkar çelişkisi içerisinde değillerse kommensal ilişki içerisinde dirler. Kommensallik, iki bakterinin birbirlerine olan üç farklı ilişkisini tanımlar (Singleton ve Sainsbury, 1978):

Tip 1 kommensalizm: İki bakteriden birincisinin ikincisine faydası vardır, ama ikincisinin diğerine ne faydası ne de zararı vardır. Enfekte kök kanalında en sık rastalanan ilişki budur.

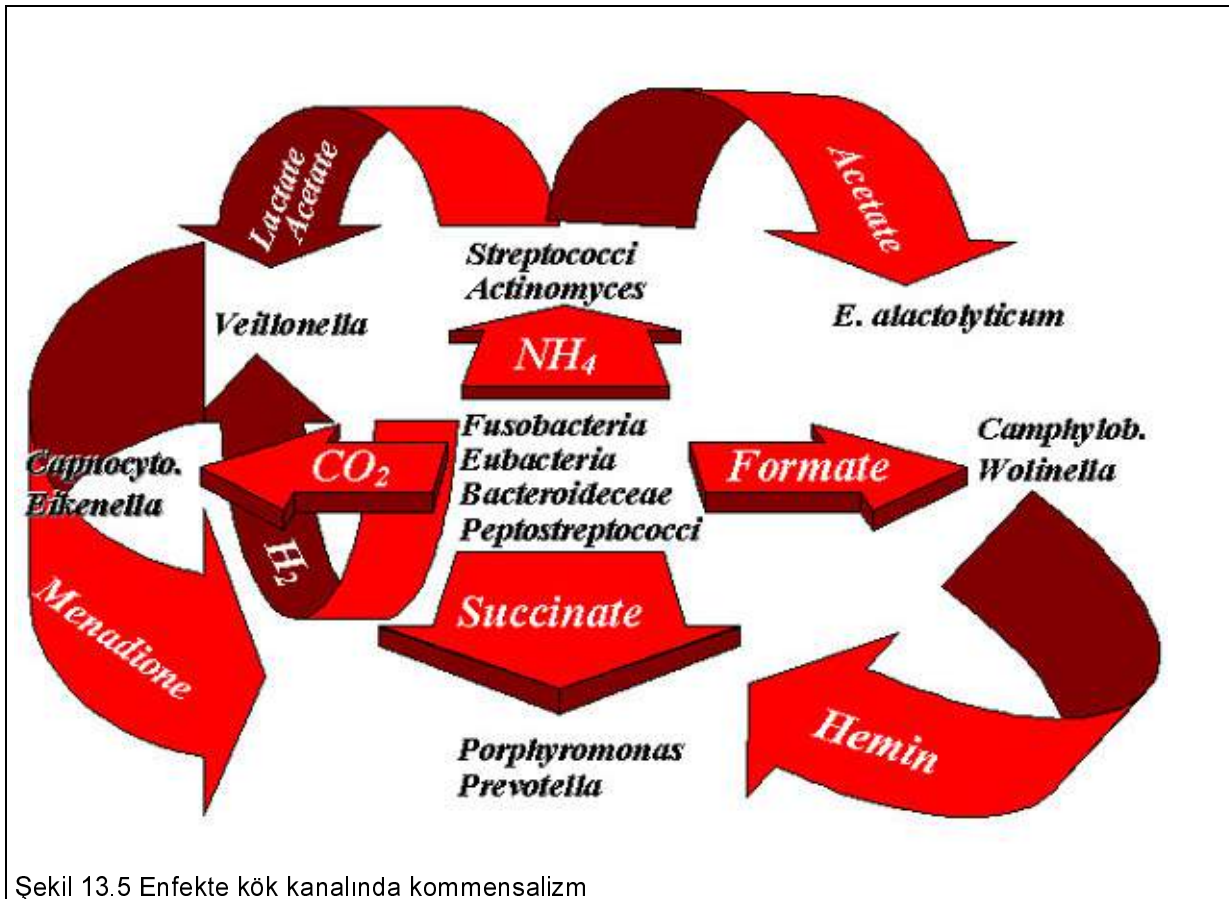
Tip 2 kommensalizm: İkisi de birbirine fayda temin etmektedir. Bu ilişkinin diğer adı symbioizmdir. Enfekte kök kanalında böyle ilişkiler vardır.

Tip 3 kommensalizm: Ne birincisi ve ne de ikincisi diğerine, ne fayda ve ne de zarar vermektedir. Bu bakterilerin neden bir arada buldukları açıklanamamıştır. Enfekte kök kanalında bu ilişki nadirdir.

Proteinler, proteolitik grup bakteriler (*Eubacterium*, *Peptostreptococci*, *P. intermedia*) tarafından peptitlere dönüştürüldükten sonra bundan karboksilik asit, H<sub>2</sub>, amonyak ve H<sub>2</sub>S oluşturulur. Amonyak yüksek konsantrasyonda toksik olmasına rağmen *Actinomyces*lerin en önemli azot kaynağını oluştur (Sundqvist, 1992B) (Tip 1 kommensalizm). *P. endodontalis*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis* hemine bağımlı mikroorganizmalardır ve bu ihtiyaçlarını en başta *Veillonellalar* karşılar (Tip 1 kommensalizm). Enfekte kök kanalı içerisinde *P. gingivalis* eğer fazla sayıda üremişse, *Veillonellalar* üzerine metabolik baskı uygular. Böylece *Veillonellaların* sayısı azalır. Dolayısıyla *P. gingivalis*, kendisine hemine verecek kaynağı ortadan kaldırmış olur. Bu, nankörce bir ilişkidir. Bu durumda kendi hemine kaynağını, kendisi ortadan kaldırdığı için *P. gingivalisin* de sayısı giderek azalmaya başlar.

Tip 1 kommensal ilişkisi olan bakteriler (Sundqvist, 1992A):  
*P. anaerobius* ile *P. intermedia*,  
*E. lentum* ile *P. anaerobius*  
*P. intermedia* ile *P. micros* ve *P. anaerobius*  
*F. nucleatum* ile *P. micros*, *P. endodontalis*, *S. sputigena*,  
*Eubacteria* ile *Peptostreptococci*,  
*P. endodontalis* ile *F. necleatum*, *E. alactolyticum*, *W. recta*,

Şekil 13.5 incelendiğinde, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Bacteroides* ve *Peptostreptococcus* genusunun üyelerinin anahtar bir rol oynadığı görülür. Bu dörtlü, bir yandan *Porphyromonas* ve *Prevotella* genusuna succinate temin ederken, diğer yandan *Camphylobacter* ve *Wolinella* üyelerine formate temin eder. Aynı dörtlü, *Streptococcus* ve *Actinomyces* üyelerine azot, *Capnocytophaga* ve *Eikenella* üyelerine karbon kaynağı oluştururken, bir yandan da *Veillonella* üyelerine H<sub>2</sub> verir. Floradaki pekçok bakteri bunlara muhtaç olduğu halde bunlar sadece pulpa bakiyeleri ile beslenirler ve diğerlerini yaşatırlar. O halde bir kök kanalı enfeksiyonunda patojen mikroorganizma hangisi olursa olsun, dişhekiminin hedefi bu dörtlünün ortadan kaldırılması olmalıdır. Örneğin *Wolinella rectanın* sorumlu olduğu veya *Eikenella corrodensin* sorumlu olduğu bir enfeksiyonda bu dörtlü grubun hedef seçilmesi etkin bir strateji olacaktır.



Şekil 13.5 Enfekte kök kanalında kommensalizm

c. Metabolik etkileşimler: Kök kanalı florasında bulunan bazı Streptokoklardan metabolik ürün olarak açığa çıkan peroksidad, ortamın Eh voltajını yükselterek bazı narin mecburi anaeroplara üzerine engelleyici etki gösterir (Sundqvist, 1992B). Ayrıca kuvvetli asidojen olan Leptotrichia ve Laktobasil genusunun üyeleri pH'ı 4 seviyesine kadar düşürebilir. Bu durum bazı narin mikroorganizmaların üremelerini engeller (Otto ve Norbert, 1986).

Bu etkileşimlerin sonucu olarak enfekte kök kanalı florasında iyi tanımlanabilen bir denge oluşur. Bir yandan, mevcut sınırlı ekoloji nedeniyle buraya yerleşebilecek bakteriler seleksiyona uğrarken, diğer yandan, mevcut bakterilerden bazıları kommensal, bazıları antagonistik ilişkiler ile birbirlerini desteklemeye veya engellemeye başlarlar. Aralarında çok sayıda metabolik ve ekolojik feedback mekanizmalar oluşur. Bu denge öylesine dinamik ve kararlıdır ki, enfekte kök kanalından izole edilen mikroorganizmalar eşit konsantrasyonlarda karıştırılarak bir başka dişin kök kanalına inoküle edilseler bile, deneysel enfeksiyonda yeniden orijinal oranlarına dönmektedirler (Sundqvist, 1992B). Tedavi edilmemiş bir enfekte kök kanalındaki bakterilerin birbirlerine olan oranları, konak ve mikrop ilişkisinde olabilecek değişimlerin gereği olarak küçük salınımlarla devam eder. Bu bakteriler genellikle aralarına bir başka bakteriyi almazlar. Bu durum, endodontistin sınırlı ve tanımlı bakteriler ile mücadele etmesi gibi bir kolaylık getirir.

Bir başka ilişki kök kanalı enfeksiyonunun çapı ile bakteri çeşitliliği arasındadır ( $r=0.50$ ). Radyolojik çapı küçük olan kök kanalı enfeksiyonlarında daha az çeşitlilikte mikroorganizma bulunurken, geniş çaplı enfeksiyonlarda daha fazla mikroorganizma bulunur (Sundqvist, 1992B)

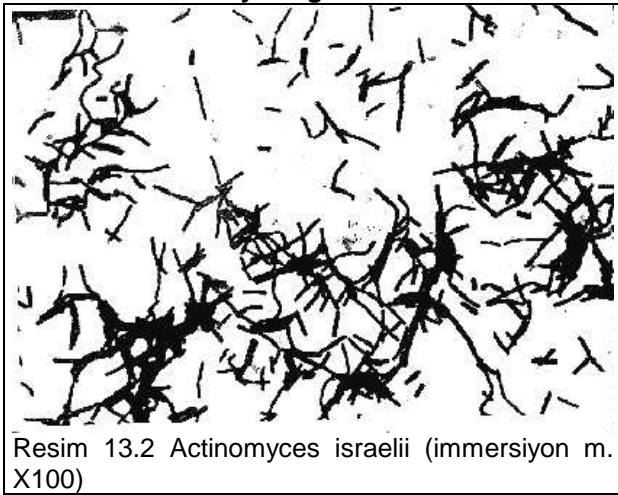
### **KÖK KANALI PATOJENLERİ**

Yukarıda anlatılan ekolojik determinantların gereği olarak kök kanalından ancak 10-12 genus izole edilebilir (Sundqvist, 1992B). Bu genoslara ait sık rastlanan bakteriler aşağıda verilmiştir. Enfekte bir kök kanalında (veya dokuda), asıl patojen bakteri bir tane olabileceği gibi birden fazla da olabilir. Öte yandan, enfekte bir dokudan izole edilen her mikroorganizma, o enfeksiyonun sebebi olmayabilir. Bu bakterilerin buraya geldikleri ana rezervuar yerli ağız florası olduğuna göre ağız florasının herhangi bir üyesi enfekte kök kanalında bulunabilir. Eski yayınlarda, enfekte kök kanalında Bacillus, Corynebacterium, Neisseria, Micrococcus türlerinin bulunabileceği yazmaktadır. Bugün, bunların birer kök kanalı patojeni olamayacağını bilmekteyiz. Çünkü Bacillus, Micrococcus, Neisseria üyeleri üreyebilmek için oksijen gereksinirler (Balows ve arkadaşları, 1985) ve enfekte kök kanalında oksijen pek azdır. Öte yandan Corynebacteriumlar hücre duvarında bulunan mycolik asit ve

fosfolipitleri sentezleyebilmek pyridine diphosphate gereksinir (Akan, 1993), enfekte kök kanalında bunlar yoktur veya azdır. Hedman, 1951 yılında kök kanalından yaptığı kültürlerde anaerobik üremeyi sağlayamayacak kültür vasıtası kullanarak 82 periapikal lezyonun %68'inde Streptococcus ve Staphylococcus izole edilmiştir. Dikkat edilirse bunlar fakültatif ve o yılların anaerobik bakteriyoloji teknikleri ile tespit edilebilecek bakterilerdir. Bu gün Staphylococcusları kök kanalı patojeni olarak tanımlamamaktayız, fakat C ve D grubu Streptococcuslar doğru bakterilerdir. Mycoplasmacatae familyası ve hücre duvarı bulunmayan diğer bakterilerin L-form'larına topluca Pleuropneumonia benzeri organizmalar (PPLO) adı verilir. PPLO'lar, ağızda daima, fakat kök kanalında ise nadiren bulunabilirler. Kök kanalı enfeksiyonlarında primer rolleri olduğu kesinlik kazanmamıştır (Serene ve Anderson, 1967). Candidaların ancak bir kontaminasyon sonucu veya uzun süre ağız florası ile irtibat halinde kalmış kök kanallarında bulunabilmektedir. (Sundqvist, 1997). Bazen seanslar boyu uzayan kanal tedavilerinde rastlanmaktadır.

Enfekte kök kanalında gerçek kök kanalı patojenleri aşağıda alfabetik sırada verilmiştir.

#### Actinomyces genusu:



Bazıları zorunlu anaerop, bazıları mikroaerofilik, bazıları da aerotoleran veya kapnofilik olan, genellikle hareketsiz çomaklardır. Hücreler 5-50 µm'ye kadar uzayabilir. Ayırıcı olarak bir hücrenin dallanabildiği görülür. Gram pozitifdir, fakat, düzensiz boya aldığından granüler görünebilir. Mikroskopik tetkiklerinde T, Y, V harfleri gibi dizildikleri görülür. Genellikle hem karbonhidratları hem de proteinleri iyi kullanırlar, propiyonik asit yapmazlar. Bazılarının katalazları vardır, H<sub>2</sub>S yaparlar, β-hemoliz yaparlar, bazıları indol ve üreaz yaparlar. Alkaline phosphatase, C8 esterase, arylamidase, condritin sulphatase sentez ederler. Ayrıca, Ekstraselüler sümüksü polisakaritler (levan, dextran) sentez ederler, bu maddeler konak sert dokusuna tutunmaya yardım eder. Bu

amaçla kullandıkları fimbriaları da vardır. Streptokoklarla koagregasyon köprüleri kurarlar (Gibbons ve arkadaşları, 1988). Bazıları ise, levan yerine, benzer yapıda olan inülin sentez ederler (Gibbons, 1977). Nöraminidazları vardır bilhassa A ve B grubu insan eritrositlerini kolayca hemolize ederler. Hücre duvarındaki peptidoglikan dizileri arasında, interpeptid köprüleri arasında lysine, aspartic acid ve ornithine bulunur, hücre ekstraktlarında tetradecanoic, hexadecanoic, octadecanoic asitler bulunur, ayrıca polar lipitler (galactosyl diglyceride, phosphatidylcholine, cardiolipin, phosphatidylglycerol, phosphatidylinositol) vardır. Bunların hepsi konak doku için antijeniktir ve ısı ile bozunurlar. Fimbrialarında bulunan aspartic acid, threonine, glutamic acid ve alanine antijeniktir ve ısı ile bozunmaz. Diğer Actinomyces üyeleri genellikle kuralları bozmadıkları halde, sadece A. bovisin hücre duvarında, alanin ve glutamic acidin L- izomeri vardır. Daha sert kliniği olan A. pyogenesin hücre duvarında ise glutamic acidin D- izomeri vardır. A. naeslundii'nin hücre duvarında 6-deoxytalose ve fucose bulunur.

Actinomyceslerin agardaki kolonileri 4-7 gün sonra aeromiçelyal gelişim gösterebilir. Sadece mantarlarda görülen bu kolonial formasyon nedeniyle, bu grup bakteriler, bakteri ve mantarlar arasında taksonomik bir köprü oluşturur (Streptomycesler de böyledir). İlerleyen pasajlarında bu miçelyal koloni morfolojisi kaybolur ve oksijeni tolere ederler. Bu bakterileri izole etmek için anaerop buyyon veya anaerop kavanoz tekniği yeterlidir. B, K vitaminleri, toprak veya domates ekstratı ve hemin üremelerini stimüle eder. Man-Ragosa jelozunda, KBI agarda, bifazik Castenada besiyerinde bol ürerler.

Actinomycesler genellikle tonsiller üzerinde, ağız, barsak, göz ve vajina florasında bulunur. İş plağının oluşumunda ve kök kanalı enfeksiyonlarının patogeneğinde rol alır. Sıklıkla alt çenenin bazal kemiğini içerisine alan odontojen enfeksiyonlar yaparlar (aktinomikoz apsesi). Aktinomikoz vakalarının %50 si alt çene bazal kemiğinde lokalize olur (geri kalanları torasik ve abdominal yerleşimlidir). Bu bakterinin yaptığı apikal apseler yumuşak dokuda ve lokalize şekilde başlar. Hemen daima spontan olarak yanak derisine fistülize olur. Zannedildiği gibi, fistülün ağzından, sarı renkli kükürt granülleri içeren bir pü gelmesi ile şart değildir ama kısmen identiktir. Bu granüller, (önceden zannedildiği gibi) enfeksiyonun bir katabolik ürünü değil, birbirlerine sıkıca yapışmış saf bakteri kolonilerinden ibarettir. Fistülün iyileşmesini takiben yanak derisi üzerinde bir skar oluşur.

Aktinomikozlar, kendi kendisini sınırlayan, tahta sertliğinde enfeksiyonlar olup yayılmaya değil, kronikleşmeye eğilimlidir.

Bu bakteriler aminoasitlerden amonyak üreterek ortamı bazik hale getirirler. Böylece kalsiyum tuzlarını çöktürebilirler. Actinomyceslerin katıldıkları enfeksiyonlarda zamanla dokuda kalsiyum birikir. Bu sebeple yaptıkları apseler gittikçe sertleşir ve yayılamaz. Zaten bu özellikleri nedeniyle, Actinomycesler dışta oluşumuna da aktif olarak katılırlar, plakta kalsifikasyonu ilk başlatan bu bakterilerdir. Kronik apikal apsedden diğer anaeroplara birlikte elde edilebilirler veya tek başlarına bulunabilirler. Buna rağmen her konakta mutlaka hastalık oluşturmayabilirler. Patogenlik mekanizması hakkında halen kesin bilgiler yoktur. Deney hayvanlarına enjekte edilen *A. israelii* tek başına enfeksiyona sebep olmamaktadır. Muhtemelen travmatik bir giriş kapısı, piyojenik sekonder enfeksiyonlar veya mikroorganizmaya karşı konağın duyarlı olması gibi faktörler patojenitede rol oynayabilmektedir (Akan, 1993). Daha çok penicillin ve  $\beta$ -lactam grubu antibiyotiklere duyarlıdır. Sodyum floride (1000 ppm), silver nitrate (30 ppm), strontium chloride (10.000 ppm) ve diğer metaller üremesini engeller. Aminoglikozitlerin hepsine dirençlidir. Göz, kalp, rahim, akciğer, sinüs, dişeti ve diş enfeksiyonlarından izole edilebilir. Tekrarlayan kök kanalı tedavilerinden Candidalar ile birlikte izole edilmiştir (Sundqvist ve arkadaşları, 1998). Actinomyces genusu üyelerinin enfekte kök kanalında bulunma sıklığı %15'tir, tek başına *A. israelii*'nin bulunma sıklığı %11'dir (Sundqvist, 1994). Enfekte kök kanalından dışarı çıkarak periapikal dokulara geçerler ve burada agreve olurlar. Böylece fagositozdan korunarak dirençli ekstradiküler periapikal lezyonlar yaparlar (Nair, 1997). Enfekte kök kanalı florasında en sık rastlan Actinomycesler şunlardır: *A. denticolens*, *A. israelii*, *A. meyerii*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. pyogenes* ve *A. viscosus*.

#### **Bacteroides genusu:**

Bu genus zorunlu anaerop, Gram negatif, hareketsiz, bazıları ovoid kokobasil bazıları ise uzun çomaklar halinde yüzlerce bakteriyi içerisine alır. Hemen daima bakterinin uçları yuvarlak sonlanır. Elektron mikroskopunda bir dış duvar tespit edilemediği halde Gram negatif boyanabilirler. Üreyecekleri ortamda Vit K1 ve kan bulunması gerekir. Ayrıca Eh potansiyelinin -100 mV dan daha düşük olmasını isterler. Sakkarolitik olanları, genellikle şekerleri kuvvetli asitlere dönüştürürler. Hücreleri fusobakterilere oranla kısa ama iridir. Süksinat, format  $H_2$  ve  $CO_2$  oluştururlar. Bu özellikleri nedeniyle kök kanalı ekolojisinin idamesinde önemli yer tutarlar. Bazıları ise sadece aminoasitleri fermente edebilirler, açığa çıkardıkları amonyak ve  $H_2S$  kök kanalındaki diğer bakteriler için azot ve karbon kaynağı oluşturur. Son yıllarda *Megamonas*, *Mitsoukella*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Ruminobacter*, *Sebaldella*, *Tsieraella* gibi alt genoslara bölünmekle kalmamış, aynı zamanda, içerisine aldıkları bakterilerin spesifik epitetleri de değiştirilmiştir. Bu sebeple bu genera ait bakteri isimlerinin farklı kaynaklarda farklı yazılmış olması beklenmelidir. Bacteroides ailesinin üyelerinin 16S ribozomal ünitindeki baz sıralamasına bakılarak yapılan sınıflama en çok taraftar bulmuştur (Paster ve arkadaşları, 1994). Buna göre Bacteroidesler içerisinde cophaga ve flavobacter genusu çıkarılmış kalanlar 3 gruba ayrılmıştır. 1.inci gruba, *Prevotella*, *Bacteroides* ve *Porphyromonas* genusunun toplam 36 üyesi yerleştirilmiştir. Bunlardan *Prevotella* genusu 16 kişilik bir ailedir, bunlara *P. melaninogenica*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* ve ruminal türler (*P. ruminicola*) dahildir. 2. gruba, *P. zoogloformans*, *P. heparinolytica*, *B. fragilis* Tip-II ve 6 tane daha Bacteroides yerleştirilmiştir. 3.üncü gruba, *Porphyromonas gingivalis*, *P. endodontalis*, *P. asaccharolytica*, *P. circumdentaria*, *P. salivosa*, *Bacteroides levii*, *B. macacae*, *B. forsythus* ve *B. distasonis* yerleştirilmiştir. Bacteroides splanchnicus henüz hiç bir gruba sokulamamaktadır. Her üç grubun üyeleri de gerçek birer kök kanalı patojenidir.

Herhangi bir kaynaktan, siyah pigmentli Bacteroides terimi telafuz edilmiş ise, aralarında yakın bir DNA homolojisi bulunmayan şu bakteriler kastedilmiş olabilir: *Bacteroides levii*, *Bacteroides macacae*, *Bacteroides salivus*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella corporis*, *Prevotella denticola*, *Prevotella loescheii*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella nigrescens* ve belki başka bazı türler.

*B. eggerthii* boyları 6mm ye kadar uzayabilen diplobasillerdir, sakkarolitikdir. Üremeleri için Vit K1 ve hemin şart değildir, fakat ortamda varsa daha bol ürerler. Malat, laktat ve süksinat üretirler. Enfekte kök kanalı dışında dışkıdan da izole edilebilirler. Chloramphenicol (12  $\mu$ g/ml), clindamycin (1.6mg/ml), penicillin G (2IU/ml)'ye duyarlı, tetracycline (6mg/ml)'e dirençlidir.

*B. gracilis* 0.4-0.6  $\mu$ m kadar incedir, 4-6  $\mu$ m kadar uzayabilir. Flajeli yoktur, titreşim şeklinde hareketleri vardır (twitching motility). Oksijen (%5) tolere edebilir. Kök kanalı içerisinde az miktarda Vit K1 sentezleyerek ihtiyaç duyan bakterilerin ekolojilerine katkıda bulunurlar. Diş plağı ve diş apsisi dışında dışkıdan izole edilebilirler.

*B. levii* boyları 7  $\mu$ m ye kadar uzayabilen streptobasillerdir. Hücre duvarında meso-diaminopimelic acid bulunur, sakkarolitikdir, üredikleri ortamda pH'ı 5.5 e kadar düşürebilir. Üremek için

Vit K1 ve hemin gereksinir. Enfekte kök kanalı dışında, dışkıdan, mastitisten ve derin apselerden izole edilebilir.

*B. nodosus* (*Dichelobacter nodosus*) kötü boya alan, ortası şişkin, 3-6 µm boyunda, hareketsiz çomaklardır. Çok sayıda pilileri ve geniş bir kapsülü bulunur. Bunlar bu bakteri için virülans faktörleridir. Asit ortamda daha bol ürerler (pH=6.4), fakat pH 8-9'u tolere ederler. Enfekte kök kanalı dışında, rektal fistüllerde, abdominal yaralarda bulunabilir. Lincomycin'e duyarlıdır, metronidazol (1.6 µg/ml)'e duyarlıdır.

*B. ovatus* boyları 5mm ye kadar uzayabilen oval çomaklardır. Üremek için hemin gereksinirler. Katalaz ve H<sub>2</sub>S üretirler. Dışkı orijinlidir.

*B. pneumosintes* boyutları 0.2-0.4 x 0.3-0.6 µm kadar küçüktür ve her bir hücrenin morfolojisi bir diğerinden farklıdır, bu sebeple mikroskopta kolayca gözden kaçır. Solunum yolunun ve dişeti oluşunun doğal florasında bulunur. 25-30 °C de yaşamaya alışkındır. Streptokokların sebep olduğu beyin apselerine katılır, ko-enfeksiyon sebebidir. Enfekte kök kanalı ve periodontitten izole edilebilir.

*B. uniformis* boyları 11mm ye kadar uzayabilir. Hücre içerisinde vakuoller bulunabilir. β-hemolitik ve sakkarolitik, pH'ı 5.0-5.5 'a kadar düşürebilir. Siyah pigment yapan türleri vardır. Katalaz yapmazlar, bakteriyosinleri vardır. Lağım ve dışkıdan izole edilebilirler. Sosyal stresler ve bu bakterinin dışkıdaki konsantrasyonu arasında ilginç bir ilişki tespit edilmiştir.

*B. ureolyticus* 4 µm boyunda atipik morfolojiye sahip çomaklardır. Üreyi parçalayan enzimleri (urease) bulunur. Flajelleri yoktur, fakat titreşim hareketi yaparlar. Pilileri vardır. Oksijeni (%1) tolere ederler. Hemin, üremelerini artırır. H<sub>2</sub>S yaparlar DNaz yapmazlar. Ürogenital kanal, üst solunum yolu, barsak, ağız ve enfekte kök kanalı florasından izole edilebilir. Endokardit etkeni olabilir.

Yukarıda sayılanların dışında kalmasına rağmen herhangi bir *Bacteroides* üyesinin enfekte kök kanalında bulunması sürpriz değildir. Daha pekçok *Bacteroides* kök kanalı patojeni olabilir.

#### **Bifidobacterium generi:**

Gram pozitif, hareketsiz, dallanabilen, zorunlu anaerob çomaklardır. Spatül veya ayakkabı çekeceği görüntüsü verecek şekilde bir uçları şiştir. Ortamda fazla CO<sub>2</sub> bulunduğunda O<sub>2</sub>'i daha fazla tolere ederler, ilerleyen pasajlarında aerobik üremeye alışabilirler. Karbonhidratları özel bir yol (fructose-6-phosphate kısa yolu) ile kullanırlar, bu nedenle üredikleri ortamda daima transaldolase, transketolase ve xylulose-5-phosphate phosphoketolase bulunur, hücre lipitlerinde poligliserol ve fosfolipitler bulunur, bunlar konak doku için toksiktir. Katalaz negatiftir. Genellikle barsak, vajina ve göz florasında bulunmasına rağmen derin dentin çürüklerinden de izole edilir. *Lactobacillus* ve *Actinomyces*ler ile akrabalıkları vardır (her ikisinin de hücre duvarlarında 'murein' bulunur). Kök kanalında pek sık olmamakla birlikte bulunabilecek *Bifidobacterium*lar şunlardır: *B. bifidum*, *B. dentium*.

#### **Camphylobacter generi:**

8 µm ye kadar uzayabilen spiral şeklinde, Gram negatif, hareketli çomaklardır. Tek kutupta flagelleri bulunur, hareketlidir. Proteinleri trikarboksilik asit siklusu ile kullanır fakat, karbonhidratları kullanamaz, bu nedenle, üredikleri ortamda pH 8.5-9.0 olarak bulunur. Mikroaerofiliktir, ancak %3-6 O<sub>2</sub>'i tolere edebilir. Eğer, ortamda ferrous sulfate ve/veya sodium metabisulfite bulursa oksijen toleransı %15-20'ye kadar artar. Protein manüplasyonu marifetlidir, gerek duyarsa ferrous sulfate'ı konak eritrositlerinden hemin elde ederek kendisi de sentezleyebilir. Buna rağmen narin bir bakteridir, enfeksiyon odağına uygulanabilecek % 0.00124 lük oksijenli su (hidrojen peroksit) bile *Camphylobacter* suşlarını kolayca öldürür. Hücre duvarında değil ama, hücre ekstraktlarında meso-diaminopimelic acid, bipolar lipitler, arylsulfatase, metylpentose bulunur, bunlar antijeniktir. *C. fetus* subsp. *fetus* koyunda, inekte ve insanda düşüklere sebep olur, *C. jejuni* ve *C. coli* koyunda ve insanda ateşli yaz ishaline sebep olur. Diş ve dişeti enfeksiyonlarından daha çok *C. concisus* ve *C. sputorum* subsp *mucosalis* izole edilir. Bu son iki bakteri, ailenin diğer üyelerinden daha anaerobiktir ve üredikleri ortamda fumarat, süksinat, asetat, H<sub>2</sub>, format biriktirirler. Bunlar, enfekte kök kanalındaki başka bakterilerin ihtiyaç duyduğu maddelerdir. *Camphylobacter* üyeleri genellikle penicillin'lere dirençlidir. Chloramphenicol (4 µg/ml), clindamycin (2-4 µg/ml), colistin (0.5-1 µg/ml), erythromycin (4 µg/ml), gentamicin (2-4 µg/ml), kanamicin (1-2 µg/ml), metronidazol (0.5-2 µg/ml), minocycline (2 µg/ml), nalidixic asit (64-129 µg/ml), neomicin (16-32 µg/ml), streptomycin (1-2 µg/ml), tetracycline (1-2 µg/ml)'e duyarlıdır.

*Camphylobacter pylori* (diğer adı ile *Helicobacter pylori*) gastrit etkeni olabilmektedir. Bu bakterinin diştaşlarında zaten bolca bulunuyor olması ve gastritli hastaların tedavi edilmelerine rağmen kısa bir süre sonra mide yıkama suyunda tekrar ve bol miktarda bu bakteriye rastlanıyor olması, bu

bakterinin dıştaşlarından salyaya karıştığı, yutulduğu ve mide mukozasını yeniden enfekte ettiğini ve gastriti böylece başlattığını telkin etmektedir (Karabiber ve arkadaşları, 1992), (Türet ve arkadaşları, 1994).

#### **Capnocytophaga genusu:**

0.42-0.6 x 2.5-5.7 µm büyüklüğünde, Gram negatif, mikroaerofilik veya fakültatif çomaklardır. Kayar şekilde hareketlidir (gliding motility). Karbondioksitli ortamda üreyebilir (capnophilic= karbondioksit seven). Sürekli pasajlanırsa oksijeni tolere edebilir ve normal atmosfer koşullarında bile üremeye alışabilir. Kök kanalı enfeksiyonlarında rol alır. Ekstraselüler dekstran sentez ederler. Katalaz negatiftir. Bakterinin selüler ekstraktları içerisinde phosphoenolpyruvate carboxykinase (bu madde hücrenin CO<sub>2</sub> tutmasını sağlar), alkaline phosphatase, phosphatidylethanolamine bulunur. Bunlar saflaştırılarak deney hayvanlarına enjekte edildiğinde, enjeksiyon bölgesinde yaygın kemik erimesi gözlenir. Apikal lezyonlarda radyolusensten sorumlu tutulmaktadır. Enfekte kök kanalında sıklıkla *C. gingivalis*, *C. ochracea* ve *C. sputigena* bulunur. Bu bakteriler göz, vajina, balgam ve boğaz florasında da bulunabilir. Daha çok yumuşak doku enfeksiyonlarına sebep olur. Sıklıkla juvenil periodontitten izole edilir. Aminoglikozitler hepsine dirençlidir. Daha çok clindamycin'e, daha az da penicilin'ler, erythromycin ve tetracyclin'lere duyarlıdır.

#### **Eikenella genusu (Akan, 1993), (Unat, 1987):**

Gram negatif, fakültatif, hareketsiz kokobasillerdir. Karbonhidratları asitlere parçalayarak enerji temin eder. İlginçtir ki, kök kanalı enfeksiyonuna sadece *E. corrodens* katılır. Başka *Eikenella* üyelerine rastlanmaz. Üretildiği agar yüzeyinde çukurlaşmalara sebep olduğundan bu isim verilmiştir (*corrodens* = oyan, aşındıran, delen). Daha çok pulpa odasının açık olduğu enfeksiyonlarda bulunur.

#### **Enterobacter genusu:**

0.6-1.0 x 1.2-3.0 µm büyüklüğünde, Gram negatif, fakültatif, hareketli çomaklardır. Karbonhidratları kullanabilir, kök kanalı enfeksiyonunda asit üretimine katılır. DNaz, lipaz yapmaz. β-galactosidase, β-xylosidase üretirler, jelatini sindirebilirler. Üriner enfeksiyonlar, balgam ve solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilebilir, son zamanlarda hastahane enfeksiyonlarına da sebep olmaktadır. Kök kanalı içerisinde çok sayıda ve her zaman bulunmazlar. Ampicillin'e duyarsızdır, tetracycline, aminoglikozit ve sülfanomidlere dirençlidir, carbenicillin'e duyarlıdır. İlginçtir ki, sadece *E. cloacae*, *E. intermedium* ve *E. agglomerans* kök kanalı enfeksiyonlarından izole edilebilir (Sundqvist, 1997). Bunların ortak özellikleri ise sarı renkli bir pigment yapabilmeleri ve daha anerobik olmalarıdır.

#### **Eubacterium genusu:**

Bu grup bakteriler Gram pozitif, zorunlu anaerop ve genellikle hareketsiz çomaklardır. *Actinomyces*, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* genusundan uzak ama *Clostridium* genusuna çok yakındırlar, fakat asla *Clostridium*lar gibi spor yapmazlar. Bu özellik, iki genus arasında oldukça keskin bir sınır oluşturmasaydı, iki genusun üyelerini birbirlerinden ayırd etmek mümkün olmazdı. *Eubacterium*lar gerçek birer kök kanalı patojeni olmalarına rağmen, *Clostridium*ların enfekte kök kanalında varlıkları dahi tartışmalıdır. *Eubacterium*lar, Kopeloff's modifikasyonu ile boyanmamışlarsa yanlışlıkla Gram negatif bulunurlar. Sürekli pasajlanırsa oksijeni tolere edebilir ve normal atmosferde üremeye alışabilirler. Birkaç tanesi hariç, diğerlerinin karbonhidrat kullanma yetenekleri yoktur. Ancak aminoasit fermentasyonu ile enerji sağlayabilirler. Proteinleri önce koagüle eder sonra denatüre ederler. Enfekte kök kanalında bulunma sıklıkları %33'tür (Sundqvist, 1994).





**Resim 13.3** *Eubacterium alactolyticum* (immersiyon m. X100)

*E. alactolyticum* 0.3-0.6 x 1.6-7.5 µm büyüklüğünde kümeler yapan, hafif eğri çomaklardır. Çin alfabesinin harfleri gibi V ve Y harfleri oluşturabilir. Karbonhidrat kullanamaz, pH'ı en çok 5.0'a kadar düşürebilirler. Aminoasitleri fermente edebilir, H<sub>2</sub> yapar, H<sub>2</sub>S yapmazlar. Hücre duvarında meso-diaminopimelic acid bulunur ve antijenik tabiattadır. Beyin ve akciğer apseleri, barsak florası, cerrahi yaralar, dişeti oluşu ve diş apselerinden izole edilir. Chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6

µg/ml), erythromycin (3 µg/ml), tetracycline (6 µg /ml), penicillin (2IU/ml)'e duyarlıdır.

*E. brachy* 1.0-3.0 µm uzunluğa erişebilen çomaklardır fakat kalınlıkları 0.4-0.8 µm arasındadır olduğundan mikroskopta kolayca gözden kaçabilir. Zaten soluk renkli boyanırlar. Karbonhidratlardan hiçbirisini kullanamaz. Strickland reaksiyonu da pozitif olduğundan üredikleri ortam bazik olur. H<sub>2</sub> gazı ve volatil yağ asitleri üretir. Akciğer apselerinden izole edilebilirse de, en bilinen rezervuarı dişeti oluşudur. Chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml), erythromycin (3 µg /ml), penicillin (2IU/ml) ve tetracycline (6 µg/ml)'e duyarlıdır.

*E. budayii* 0.8-1.7 kalınlığında düzgün çomaklardır. Organizmada iken boyları yaklaşık 3 µm dir, sıvı besiyerinde 78 µm ye kadar uzayabilir. Karbonhidratları kısmen kullanabilir. H<sub>2</sub>S yapmaz, volatil yağ asitleri üretir. Nekrotik dokulardan sıklıkla izole edilebilir. Genellikle kadavra, gangrenli doku, cerrahi malzemeler ve absede merkeze yakın bölgelerde bulunur.



**Resim 13.4** *Eubacterium lentum* (immersiyon m. X100)

*E. lentum* 0.2-0.4 x 0.2-2.0 µm büyüklüğünde, ovoid, diplokoklardır. Katalazları vardır. H<sub>2</sub> değil ama, H<sub>2</sub>S üretir. Strickland reaksiyonu pozitifdir. Ürettiği ortamın pH'sı değişmez veya artar. Aminoasit fermente ederek enerji sağlar. ortikosteroidleri parçalayan enzimleri vardır (3a-OH oxidizing faktör). Dışkıdan, beyin, rektal, skrotal, çene ve pelvik apselerden izole edilebilir. Enfekte kök kanalı florasında bulunur. Chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml)'e duyarlı; erythromycin (3 µg/ml), penicillin G (2

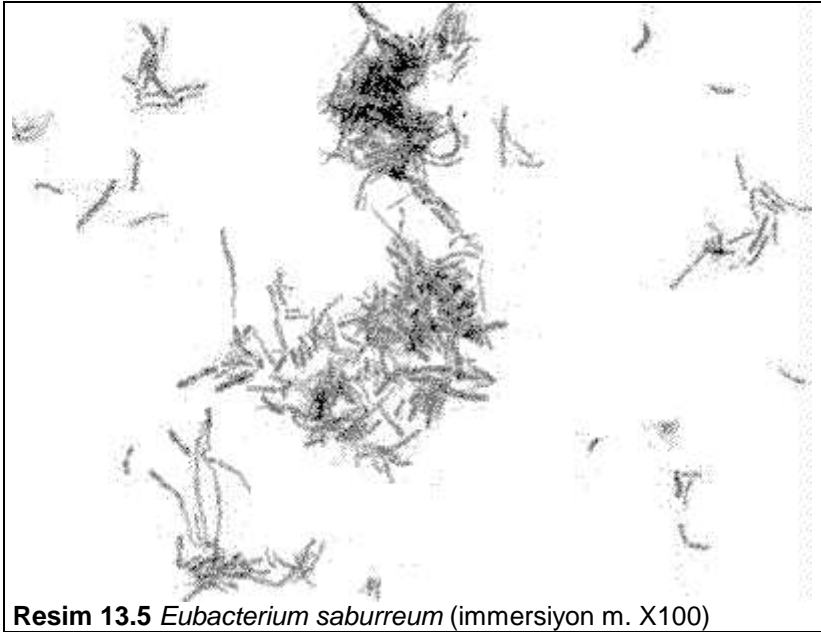
IU/ml), tetracycline (6 µg/ml)'e dirençlidir.

*E. limosum* 0.6-0.9 x 1.6-4.8 µm büyüklüğünde çomaklardır. Bir uçları şişkindir. Bu görüntüsü Bifidobacterium üyelerine benzer, üstelik her ikisinde Gram pozitifdir ve karbonhidrat kullanır. Ayırımları için ileri testler gerekir. *E. limosum*, volatil yağ asitleri ve H<sub>2</sub> üretir, H<sub>2</sub>S üretebilir, katalaz ve üreazları yoktur. Karbonhidratlar dışında amino asitleri, karbonmonoksiti ve hatta basit alkollerini enerji kaynağı olarak kullanabilir. Strickland pozitifdir, elde ettiği amonyağı bir azot kaynağı olarak kullanır. Aminoasit degradasyonundan sonra açığa çıkardığı yağ asitleri dallanan zincirlidir ve antijeniktir. Dışkı, fare ve kokuşmuş balık, lağım suları, serebral, vajinal, rektal ve dental apselerden izole edilebilir.

Chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml)'e duyarlı, erythromycin (3 µg/ml), tetracycline (6 µg/ml) ve penicillin (2IU/ml) 'e dirençlidir.

*E. nodatum* 0.5-0.9 x 2.0-12.0 µm büyüklüğünde, kıvrık ve ipliksi çomaklardır. Kendi genusunun ortak özelliği olarak uçları yuvarlak değil iğne ucu gibi sivri olabilir. Bu özellikleri nedeniyle Fusobacterium üyeleri ile karışabilir. Karbonhidratları asla kullanamaz, H<sub>2</sub>S ve NH<sub>3</sub> yapar, H<sub>2</sub> yapmaz. Sadece dışkıdan ve dişeti olduğundan izole edilebilmiştir. Chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml), erythromycin (3 µg/ml), penicillin (2IU/ml), tetracycline (6 µg/ml)'e duyarlıdır.

*E. rectale* 0.5-0.6 x 1.7-4.7 µm büyüklüğünde sosis şeklinde hafif kıvrık diplobasillerdir. Gram negatif boyanmaya meğillidir. Karbonhidrat ve proteinleri kullanır, ürettiği ortamdaki pH'ı 4.7-5.5'e kadar düşürür. Katalaz ve H<sub>2</sub>S yapmaz, H<sub>2</sub> yapar. Dışkı, peritoneal, rektal ve dental apselerde bulunabilir.



Resim 13.5 *Eubacterium saburreum* (immersiyon m. X100)

*E. saburreum* 0.7-1.1 x 6-18 µm büyüklüğünde, Gram negatif boyanmaya meğilli çomaklardır. Mikroskopta birbirlerine paralel dizilirler. Karbonhidratları zayıf kullanır ve ortamdaki pH'ı 5.1'in altına düşürmezler, asıl enerji kaynağı proteinlerdir. Üreaz ve H<sub>2</sub>S yapmazlar, H<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> üretirler. Majör antijenleri heptose ve o-acetyl'dir. Diş apselerinden, diş plağından ve dışkıdan izole edilebilir. Chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml), erythromycin (3 µg/ml) ve penicillin (2IU/ml)'e duyarlıdır. Tetracycline (6 µg/ml)'e dirençlidir.

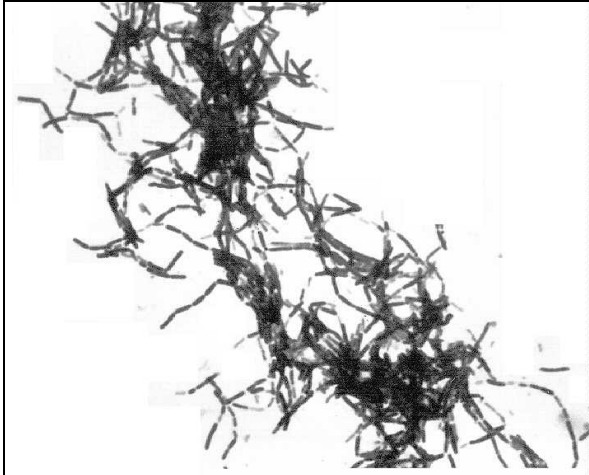
*E. timidum* 0.8-1.6 x 1.6-3.1 µm büyüklüğündedir. Yanyana duran hücrelerden bazıları kokobasil gibi görünürken, bazıları zincir yapabilir veya tek tek durabilir, kümeler yapabilir ve hatta her bir hücre komşu hücreden farklı büyüklükte bile olabilir. Birbirinden farklı, birden fazla cins bakteri topluluğu gibi görünürler. Üstelik Gram negatif boyanmaya da meğillidir. Karbonhidratları kullanamaz, aminoasitlerden NH<sub>3</sub> ve H<sub>2</sub> oluşturur. Dişeti oluşu ve diş apselerinden izole edilebilirler.

Enfekte kök kanalında bulunabilecek diğer bazı Eubacteriumlar şunlardır: *E. biforme*, *E. contortum*, *E. fissicatena*, *E. moniliforme*, *E. multiforme*, *E. plautii*, *E. ramulus*, *E. ruminantium* ve *E. tortuosum*.

### Fusobacterium genusu:

Gram negatif, zorunlu anaerop, hareketsiz, sivri uçlu çomaklardır. Bacteroideslerden ilk ayırımı uçlarının sivri olması ile yapılır. Hiçbir şekeri kullanamaz veya kullanmayı tercih etmezler. Yüzlerce Fusobacterium üyesi içerisinde pek azı karbonhidratları fermente eder, genellikle proteinleri ve aminoasitleri kullanırlar. Ürettikleri ortamda çirkin bir koku bulunur. Bu kokunun kaynağı proteinlerin putrifikasyon ürünleri olan kükürtlü-volatil bileşiklerdir. Enfekte kök kanalında en büyük sıklıkla *F. nucleatum* bulunur (Sundqvist, 1992A). Fakat buna rağmen başka Fusobacteriumlar da enfekte kök kanalında bulunabilir.

*F. nucleatum* (*Fusiformis fusiformis*) ismi ile kastedilmek istenen bakteriler aslında 3 tanedir: 1. *Fusobacterium nucleatum*, 2. *Fusobacterium polymorphum*, 3. *Fusobacterium vincentii*. Fakat üçü birden *F. nucleatum* diye anılır (Sundqvist, 1994). Bu bakteri, 0.4-0.7 µm inceliğe rağmen, 10 µm ye kadar uzayabilir. Hücrenin uçları iğne şeklindedir. Merkezde şişlik veya kötü boya alan yerler bulunabilir. Nonhemolitik ve hareketsizdir. H<sub>2</sub>S ve DNaz yapar, hemagglütinini vardır. Bekleyen kolonileri renk değiştirir, bu, siyah pigment değildir. İlerleyen pasajlarda %6 oksijeni tolere eder, atmosfer koşullarında 100 saat canlı kalabilir. Majör antijeni hücre duvarında bulunan lanthioninedir. Plörüt, üst solunum yolu, dişeti oluşu ve enfekte kök kanallarından izole edilebilir. Vincent anijini (Vincent stomatiti)'nin etkenlerinden birisidir. Erythromycin (3 µg/ml)'e dirençlidir. Lincomycin ve ampicillin (1 µg/ml)'e duyarlıdır. Cepholithin, tetracycline, cefoxitin, chloramphenicol, metronidazol (1 µg/ml)'e ve carbenicillin (8 µg/ml), penicillin G (2 IU/ml)'e duyarlıdır.



Şekil 13.6 *Fusobacterium nucleatum* (immersiyon m. X100)



Şekil 13.7 *Fusobacterium necrophorum* (immersiyon m. X100)

### Lactobacillus genusu:

Bu genusta yer alan bakterilerin ortak özellikleri şunlardır: Gram pozitifdir. Uzun silindirik şekilde, zincir yapabilen çomaklardır. Nadiren bazı türleri hareketlidir. Karbonhidratları kolayca sindirebilirler. Son ürün olarak daima lactate açığa çıkarırlar (Embden-Meyerhof Pathway). Hem üredikleri ortamda asit oluştururlar ve hem de asit ortamda daha kolay (ve bol) ürerler (hem asidürik hem de asidofiliktir), ortamdaki pH'yı 4.0'ün altına düşürebilirler. Sukrozdan ekstraselüler dekstran sentezlerler. Katalaz, indol, H<sub>2</sub>S yapmazlar. Kazeini sindiremezler. Üredikleri ortamda amino, yağ ve nükleik asitler, mineraller ile bilhassa B vitaminleri bulunmasını isterler. Domatesli besiyerinde daha kolay ürerler (Man-Ragossa jelozu gibi). Sağlıklı insanların dahi barsak, ağız ve vajina florasında daima bulunurlar. Diş çürüğünden birinci derecede sorumludur. Bu bakteriler tükürükteki laktobasidin enzimi tarafından engellenirler. Hepsinin hücre membranında glycerol teichoic acid (GTA), hücre duvarında ribitol teichoic acid (RTA), D-glucosyl (Glc), L-Rhamnose (Rha), D-Galactosyl (Gal), meso veya L-diaminopimelic acid bulunur ve bunların hepsi antijeniktir.

*L. acidophilus* 0.6-0.9x1.5-6.0 µm büyüklükte çomaklardır. 45 °C de üreyebilir, Nişastayı sindirebilir. Diğerlerinden farklı olarak, hücre ekstraktlarında L- lactic acid dehydrogenase bulunur. Puberte sonrasında menapozaya kadar olan dönemde vajina florasının daimi üyesidir (Döderlein basili). Ürettiği asit sebebiyle vajinanın pH sından ve buna bağlı olarak da mevcut vajina floranın oluşumundan sorumludur. Östrojen aktivitesine bağlı olarak genital mukozada glikojen depolanması ile özlemlenebilecek spesifik bir ödevleri vardır. Zannedildiği gibi ağızda en sık rastlanan laktobasil, bu değildir. Diş çürüğünün sebeplerinden bir tanesidir (kariyojeniktir), endokarditin sebeplerinden birisi olabilir.

*L. casei* 0.7-1.1x2.0-4.0 µm büyüklüğünde çomaklardır. Sütü peynirleştirdiği için 'casei' ismi verilmiştir (caseification = peynirleştirme). Vit B12 değil ama niacin, folik acid, calcium-pantothenate gereksinir. Süt, süt ürünleri, barsak, ağız, ve vajina florasında bulunur. Ağızda en sık rastlanan laktobasil budur. Endokardit sebebi olabilir.

*L. salivarius* 0.6-0.9x1.5-5.0 µm büyüklüğündedir. Tek veya farklı uzunlukta zincirler halinde bulunabilir. 45 C de üreyebilir, tavuklardan da izole edilebilir. Kuvvetli asidojenidir, çürük kavitesinde bulunur, zaten kariyojeniktir.

Ağızda ve enfekte kök kanalında rastlanabilecek diğer laktobasiller şunlardır: *L. amylophilus*, *L. brevis*, *L. cateniforme*, *L. coryniformis*, *L. curvatus*, *L. delbrueckii*, *L. fermentum*, *L. gasserii*, *L. halotolerans*, *L. helveticus*, *L. jensenii*, *L. plantarum*, *L. minutus*, *L. viridescens*, *L. yamashiensis* ve diğerleri.

### Mitsoukella genusu:

Gram negatif, hareketsiz, zorunlu anaerobik çomaklardır. Yakın tarihlere Bacteroideslerden ayrılarak yeni bir genus adı altında toplanmıştır. Enfekte kök kanalında en sık olarak *M. multiacidus* ve nadiren diğerlerine rastlanır. *M. dentalis*, bu genusun en yeni üyesidir.

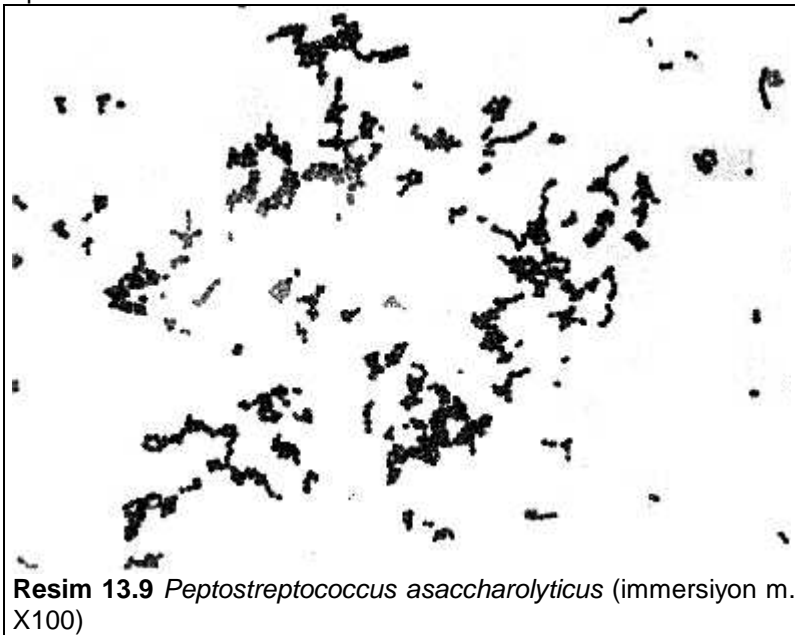
*Mitsoukella multiacidus* (*Bacteroides multiacidus*) boyları 3-20 µm'ye kadar uzayabilen, düzensiz gruplar oluşturan, homojen kalınlıkta çomaklardır. a-hemolitiklidir. Üredikleri ortamda pH'yı 4.1'e kadar düşürebilirler. Periapektteki radyolusensten sorumlu tutulmaktadır. Rifampicin (10 µg/ml)'e

dirençli, kanamicin (100 µg/ml), polymixin 10 µg/ml), colistin (10 µg/ml)'e duyarlıdır. Bazıları penicillin ve erythromycin'e dirençlidir.

#### **Peptostreptococcus genusu:**

Gram pozitif, zorunlu anerop, gayet uzun kok zincirleridir. *P. productus*un bazı türleri hariç hiçbirisi karbonhidratları kullanamaz. Enerjilerini ancak proteinlerden ve aminoasitlerden temin edebilirler, bu sebeple kök kanalı içerisinde asit üretmezler, aksine baz üretirler, çoğu Strickland pozitifdir. Enfekte kök kanalında en baskın bakterilerdendir.

*P. anaerobius* 0.5-0.6 µm çapında ve birbirlerine eşit büyüklükte olmayan hücrelerden oluşan uzun zincirler yapar. DNaz, RNaz, serbest hidrojen, CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>S yapar. Daha bir çok volatil asitler üretir. Katabolik artıkları arasında p-hydroxyhydrocinnamic, 4-methylvalerate, a-ketoisocaproate, butyrate esterase, caprylate esterase, β-galactosidase bulunur ve bunlardan caprylate esterase hariç diğerleri toksiktir. Ayrıca ürettiği ortamda NADH-oxidase tespit edilmiştir. Bu enzim ile ortamdaki oksijen suya indirgenir ve bakteri oksijenden korunur. Böylece kendisi için gerekli olan anaerobik atmosferi kendisi temin edebilir. Komplemanın C4 ve C8 parçalarını esterleyerek inaktive edebilen enzimleri vardır. Bu suretle konak dokudaki immün sistemin 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.

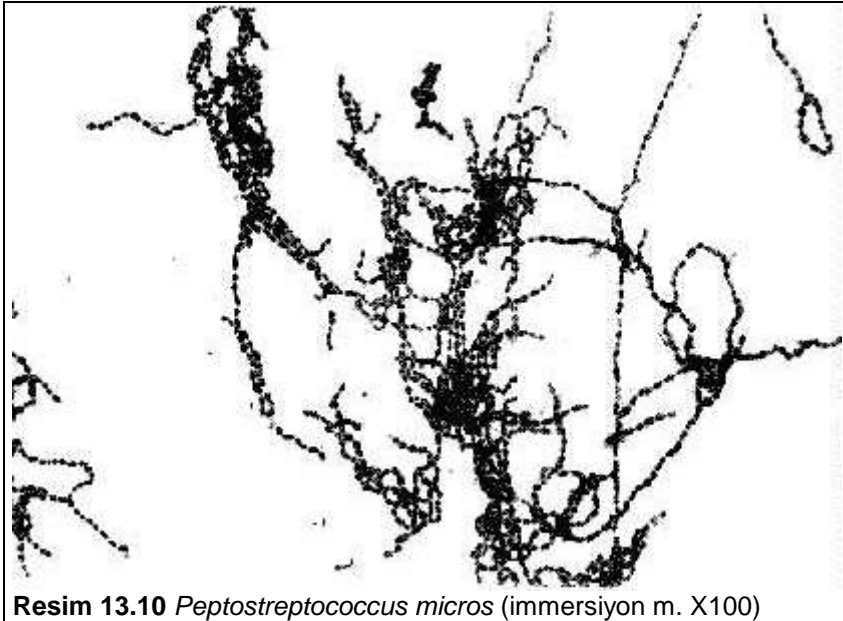


**Resim 13.9** *Peptostreptococcus asaccharolyticus* (immersiyon m. X100)

*P. asaccharolyticus* türleri dağınık kümeler oluşturan koklardır. Bu görüntüleri ile mikroskopik olarak stafilokok kümelerine benzerler. Gram negatif boyanmaya meğillidir. Hücre duvarında peptidoglikan üzerine bağlı olarak L-ornithin-D-glutamic acid, alanine, muramic acid ve glucosamine bulunur. Bunlar antijeniktir. Zayıf katalaz aktiviteleri vardır. C4 ve C8 esterazları ve koagülazları bulunmaz. Hemoliz yapmaz. Şekerlerin hiçbirisini kullanamaz. H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> ve volatil yağ asitleri üretir. C18:1 yağ asitleri ve C18:1 aldehitler, major selüler antijenlerdir. Penicillin (2IU/ml), chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml),

tetracycline (6 µg/ml), erythromycin (3 µg/ml)'e duyarlıdır. Cilt apseleri, peritonal apseler, beyin apselerinden, vajinal akıntılar ve normal dışkı florasından izole edilebilir.

*P. indolicus*, 0.5-0.6 µm çapındadır, kısa ve dallanan zincirler yapar. Nonhemolitik veya a-hemolitikdir. Hücreye bağlı koagülazları (peptocoagulase) vardır. Hücre duvarında bulunan peptidoglikan zincirleri arasında L-Orn ve D-Glu dizileri vardır. Bazı varyantlarında L-Lys-L-Thr-Gly veya sadece L-Lys-L-Ala köprüleri bulunur. H<sub>2</sub>S, H<sub>2</sub>, volatil yağ asitleri ve indol yapar, zayıf DNazları vardır. Glucosidase, lipase, aminopeptidase, β-galactosidase, C4 ve C8 esterazları yoktur. En önemli selüler yağ asiti C18:1 dir. Bütün bu yapılar insan organizmasına yabancı moleküllerdir. Dışkı, tonsil ve kapalı organ apselerinden izole edilebilir. Neomicin, polymixin gibi aminoglikozitlere duyarsız, streptomisine dirençlidir. Penicillin, bacitracin, tetracycline, chloramphenicol'e değişen konsantrasyonlarda duyarlıdır.



**Resim 13.10** *Peptostreptococcus micros* (immersiyon m. X100)

*P. micros*, 0.3-0.7 µm çapında düzenli zincirler oluşturur. Her bir zincir en az 6 en çok 20 hücre ihtiva eder. Karbonhidrat kullanamaz. Leucine arylamidase, C4 ve C8 esteraz yapar. DNaz, H<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S, volatil yağ asitleri ve β-galactosidase yapmaz. Strickland reaksiyonu pozitif bulunur. Hücrenin C18:1 yağ asitleri major antijendir. Abdominal, beyin ve çene apselerinden izole edilmiştir. Periodontal hastalığı olmayan sağlıklı kişilerin dişeti oluşunda nadiren bulunur, fakat u bakteriyi kök kanalı enfeksiyonlarında bulmak hemen daima mümkündür.

Yüz civarında fenotipik varyantı vardır, hepsi de clindamycin (1.6 µg/ml), chloramphenicol (12 µg/ml), erythromycin (3 µg/ml)'e duyarlı bulunmuştur, 18 tanesi minocycline ve tetracycline (6.25 µg/ml)'e duyarlı bulunmuştur.

*P. prevotii*, 0.6-0.9 µm çapında koklardır, nadiren 6-8 üyeli zincir yaparlar, genellikle kümeleşirler. Karbonhidratları çok zayıfça fermente edebilir, asıl enerji kaynağı proteinlerdir. Volatil yağ asitleri yapabilir. Selüler yağ asitleri C18:1 dir, diğerleri, 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. Deri (koltuk altı, göbük çukuru, deri kıvrımlarında), vajina, tonsil, dışkı ve ağız florasından izole edilebilir.

*P. productus* 0.6-0.9x0.8-0.2 µm büyüklüğünde kayıksı görünümde (scaphoid form) kokobasillerdir. Yaklaşık 10 üyeli zincirler yaparlar. Peptostreptokoklar için kural dışı davranarak karbonhidratları kullanabilirler, pH'ı 4.9-5.3'e kadar düşürebilirler. Amonyaktan üre oluşturamaz ama ortamda hazır amonyak bulursa azot kaynağı olarak kullanırlar. H<sub>2</sub>, acetate, β-galactosidase, lipase, α-glucosidase, C4 ve C8 esteraz üretir. Ruminococcus genusuna taksonomik yakınlığı olan 3 alt gruba ayrılır.

*P. tetradius* 0.8-1.8 µm çapında olup, zincirler değil, tetratlar oluşturur. Nonhemolitik, bazen pigment oluşturur. Strickland reaksiyonu pozitifdir. Karbonhidratları zayıfça kullanabilir. Asıl enerji kaynağı proteinlerdir. Leucine arylamidase, lipase, katalaz ve C8 esterazları vardır. β-galactosidase ve C4 esteraz bulunmaz. Vajinal akıntidan ve pek çok süpüratif kapalı organ apselerinden izole edilebilir.

### **Porphyromonas genusu:**

Gram negatif, zorunlu anaerop, hareketsiz çomaklardır. Bazıları dağınık dizilmiş ovoid koklar şeklinde görünür, bazıları ise farklı büyüklükte çomaklardır. Bu genusta Bacteroideslerin sakkaroklastik türleri bulunur. Karbonhidrattan asit yaparlar, β-lactamase oluştururlar. Üredikleri ortamda Vit K1 ve hemin bulunması hem üremelerini hem de bakterilerin virülansını artırır. En sık rastlanan kök kanalı patojenleri *P. asaccharolytica*, *P. endodontalis* ve *P. gingivalis*dir. İlginç bir görüşe göre, *Porphyromonas endodontalis* ile *Prevotella intermedia* ikilisi apse oluşumundan sorumludur. Bu iki bakterinin bir araya gelmesi ve floranın diğer bakteriler ile desteklenmesi apse oluşumu için yeterli bir koşuldur. *P. endodontalis*in enfekte kök kanallarında görülme sıklığı %53, *P. intermedianın* %63'tür. İkisinin birlikte görülme sıklığı %30'dur (Sundqvist, 1994).

*Porphyromonas asaccharolytica*: 0.8-1.5 µm ile 1.0-3.5 µm büyüklüğünde olup kokoid zincirler oluşturur. Ağardaki kolonileri 0.5-1.0 µm çapında, yuvarlak, konveks, opak ve parlak gri renklidir. 6-14 gün sonra siyah pigment oluşturur. Tavşan kanını hemolize edebilir. Hücre duvarında lizin bulunur, fakat diaminopimelik asit bulunmaz. %0.5 NaCl ilavesi üremeyi artırır. Bakterinin enzimlerinin fibrinolitik bir aktivitesi vardır. Şekerlerden pekçoğunu fermente etmez. Metronidazol (5 µg/ml), safra, kristal viyole (1:80.000), jansiyen moru (1:100.000), brilant yeşili (1:80.000) üremeyi inhibe eder. Çoğu suşları penicillin, cephalopirin, bacitracin, chlorotetracycline, chloramphenicol,

erythromycin ve rifampicin'e duyarlı, kolistin ve kanamicin'e dirençlidir (MIC > 10-100 µg/ml) (Holdeman ve arkadaşları, 1986).

*P. gingivalis* son on yıl içerisinde üzerinde en fazla çalışma yapılan iki oral patojenden birisidir (diğeri *Actinobacillus actinomycetemcomitans*dır). Gerek beslenme ihtiyacı, gerek konaktaki davranış biçimi ve gerekse pekçok diş ve dişeti enfeksiyonunda rol alması sebebiyle, bu bakterinin endodontide ayrı bir önemi vardır.

Boyu 0.5 µm ile 1.2 µm arasında olup kokobasil görünümündedir. Bu morfoloji besiyerinin özelliklerine göre değişir. Ürettiği ortamın viskozitesine bağlı olarak 5 µm ye kadar uzayabilirler. Agar kolonileri 1-2 µm çapında ve konvektir. Besiyeri uygunsa, 7-10.uncu günde pigment yaparlar. Bu pigment siyah olmayabilir. Hücreye bağlı ve oksijene duyarlı kollagenazları vardır. Bu maddenin eskiden sistin benzeri bir yapıda olduğu düşünülmüş iken bu gün 'sistein proteinaz' olduğu ortaya konmuştur ve gingivain adı verilmiştir. Hücre duvarındaki peptidoglikan zincirleri lyzin ihtiva eder. Hücre dışına salgıladıkları ve koyun eritrositlerini aglutine eden 'fosfolipaz A' isimli baska bir ekzoenzimi daha vardır. Daha bir çok antijen taşır. Antijenik determinantlarının sayısı 100'e yakındır.

*P. gingivalis* ağız içerisinde, daha çok dişeti oluşunda kolonize olur. Enfekte kök kanalında rastlanma sıklığı %12'dir (Sundqvist, 1994). Periodontitin erken dönemlerinden itibaren periodontal dokuların derin tabakalarından izole edilebilir. Bakteri hücresinin bağ dokusuna infiltre olabildiği gösterilmiştir. Kalsiyum ihtiva eden sert dokulara tutunabilmesinde yüzey elektrik yüklerinin rolü vardır (Yamashita ve arkadaşları, 1991). Enfekte kök kanalında benzer özelliğe sahip başka bakteriler de bulunmasına rağmen hastalık yapabilme kabiliyeti en fazla olan bakteri budur. Konak dokudaki beslenme ihtiyaçları karmaşıktır. Üreyebilmek için değil ama hastalık yapabilmek için en az 0.5 µg/ml konsantrasyonda hemin (ferriprotoporphyrin IX)e ihtiyaç gösterir. Heminden zengin besiyerinde üretilen *P. gingivalis*, hücreleri hapsüllü, kirpikli ve dolgun bir görünüm alır, bu hücrelerin hastalık yapabilme kabiliyetleri fazladır. Bu bakteri, heminden yoksun bir besiyerinde üretildiği zaman, daha küçük ovoid kokobasil şeklinde görünür, kapsül ve kirpiklerini de kaybeder, böyle hücrelerin hastalık yapabilme yeteneği azdır veya yoktur (Parent ve arkadaşları, 1986).

*P. gingivalis* özellikle hemin bulduğunda hastalık yapabilmektedir.

Ağız boşluğu içerisinde, ağızın doğal sıvı ve sekresyonlarında serbest olarak hemin ve vit K1 bulunmamaktadır. *P. gingivalis* konak dokusunda periodontiti ve/veya apikal enfeksiyonu başlatabilmek için kendisine hemin temin edebilecek iki kaynağı vardır. Floradaki başka bakteriler *P. gingivalis*e hemin temin edebilirler. Bunlar, *Camphylobacter* türleri, *Veillonella*, *Wolinella recta* üyeleri ve bazen de *Bacteroides gracilis*dir. *P. gingivalis*in hastalık yapabilmesi için gerekli olan hemin, aslında bu bakterilerin katabolik atıklarıdır ve *P. gingivalis* bu bakterilerle Tip II kommensal ilişki içerisinde. *P. gingivalis* enfekte florada hemen daima hemin verici bakterilerden en az birisi ile birlikte bulunur. *P. gingivalis*in ikinci hemin kaynağı ise konak dokusunun kendisidir.

*P. gingivalis* hemin fakir konumda iken ekstraselüler veziküller oluşturur. Her bakteri hücresi, çevresine yaklaşık 100 civarında ekstra selüler vezikül salabilir. Bu veziküllerin çapları, yaklaşık olarak 20-30 nm dir ve içleri konak doku için fevkalade toksik enzimler ile doludur. Bu veziküllerin bilinen görevleri şunlardır: 1. konak immün sisteminin duyarsızlaştırılarak, bakterinin fagositozdan korunması, 2. konak eritrositlerinin hareketsizleştirilmesi, 3. konak eritrositlerinin parçalanarak hemin elde edilmesi (Daniel ve Mayrand, 1987).

Böyle ekstraselüler vezikül oluşturma özelliği sadece *P. gingivalis*e ait değildir. *Actinobacillus*, *Bacteroides gracillis*, *Capnocytophaga*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Pseudomonas* türü bakterilerin de sınırlı miktarda vezikül oluşturduğu bilinmektedir. Ancak bu veziküllerin oluşum mekanizmaları ve yapıları *P. gingivalis*inkilerden farklıdır. Elektron mikroskopunda incelendiğinde, *P. gingivalis*in oluşturduğu ekstraselüler veziküllerin çeper yapısının, Gram negatif bakteri hücrelerinin dış duvar yapısının aynısı olduğu görülmüştür. Bu sebeple açıkça bellidirki bu veziküller, bakteri hücresinin dış duvarından tomurcuklanma ile meydana gelirler (Boyd ve arkadaşları, 1984). Bakteri hücresi hemin yönünden sınırlı ortamda bulunuyor iken bu vezikülleri salıyor olmasına rağmen heminden zengin ortamda ekstraselüler vezikül oluşumu gözlenmez.

Hem periodonsiyum, hem kalsifiye sert doku ve hem de çevre bağ dokusunda interselüler yapı taşlarının en önemli maddesi Tip I kollajendir. Bakterinin veziküler enzimleri kollajeni hızla parçalayabilir ve plazma fibronectin'ini depolimerize edebilir. Bu mekanizmada rol alan spesifik bir proteaz gösterilememiştir, ama ekstraselüler veziküller konakta en fazla hasarı bu proteolitik özellikleri ile oluştururlar. Dişetin submüköz bağ dokusunda ve periapekte bulunan, bağlayıcı protein yıkıldığında, dokuda ciddi hasarlar ortaya çıkar. Periodontit ve perapikal apse tablosunun sadık belirtileri olan kapiler harabiyetine bağlı damar içi kanamalar, osteolizis, serum diabetesine bağlı ödem, periodontal ligamanların kaybına bağlı olarak diş mobiliteleri ortaya çıkar. Bu belirtiler için efektif komponent Lipit-A dır. Alveol kemiğinin erimesinde bu enzimlere karşı oluşan spesifik antikorların oluşturduğu immün komplekslerin de rolü vardır.

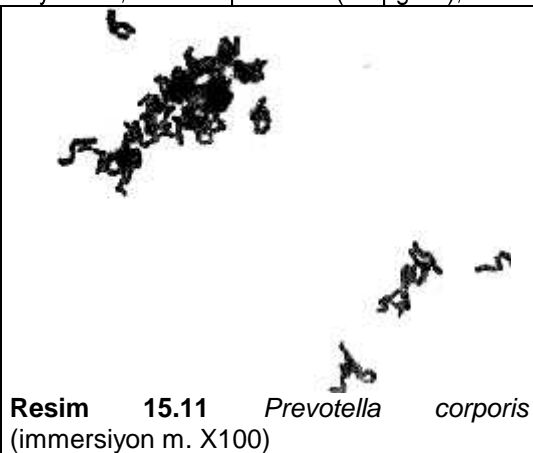
Yukarıda anlatılanların dışında lökositlerin fagositozunu engelleyen ve immün defansı baskılayan daha pekçok enzimin bu bakterinin selüler ekstraktlarında bulunduğu gösterilmiştir. Pek çoğu birbirine yakın görevler üstlenir. Birbirlerinin etkilerini artırır (sumasyon). Eldeki bilgiler göstermektedir ki aslında ağız florasının doğal bir üyesi olan *P. gingivalis*, uygun ortamda baş dokusu yıkımının başta geldiği olaylar dizisini başlatabilmektedir. *P. gingivalis* pekçok anaerob enfeksiyonlar ve endokarditten izole edilebilir. Kolistin (10 µg/ml), kanamicin (1000mg/ml)'e dirençlidir. Üremeleri metronidazol (5 µg/ml), safra (% 0.1-0.5), jansiyen moru (1:100.000), brilant yeşili (1:80.000) tarafından engellenir.

#### **Prevotella generi:**

Bu bakteriler *Bacteroides* genusundan sonradan ayrılmıştır. Bu genusta *Bacteroides*lerin nonsakkarolitik türleri bulunur. Karbonhidratları ya hiç kullanamazlar veya beslenme sıkıntıları olmadıkça karbonhidrat kullanmayı tercih etmezler. Bazıları hem proteinleri ve hem de karbonhidratları iyi kullanır. Gram negatif, zorunlu anaerob, hareketsiz, bazıları zincir şeklinde ovoid koklar bazıları ise ucuca dizilen farklı büyüklükte çomaklardır. Düzensiz zincirler de oluşturabilirler.

*P. bivia* (eski adı *Bacteroides bivius*) aslında 2-3 µm boyunda ovoid diplobasillerdir fakat bazıları 5 µm ye kadar uzayabilir. Hücre duvarında meso-diamonipimelic acid bulunur. β-lactamase yapar. Ortamda karbonhidrat varsa üredikleri ortamın pH sınırı 4.7-5.0 a kadar düşürebilir, hemin gereksinir. Kazeini sindirebilir. Derin apseler, ürogenital enfeksiyonlardan izole edilebilir. Cephalotin, cephalozin, cefaclor gibi cephalosporin'lere ve penicillin G, ampicillin gibi antibiyotiklere dirençlidir. Chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml), erythromycin (3 µg/ml) ve tetracycline (6 µg/ml)'e duyarlıdır, β-lactamase aktivitesi nedeniyle ancak 32 µg/ml konsantrasyonda carbenicillin'den etkilenirler, halbuki aynı suşlar 0.25 µg/ml konsantrasyonda clindamycin'e duyarlıdır.

*P. buccae* bazı hücreleri kok, bazıları flaman şeklindedir (0.5-0.7 x 0.8-8.0 µm). Nonhemolitik, hemin gereksinir. Diş taşı temizlemede kullanılan sonik titreşimlere duyarlıdır. Bazı varyeteleri pH'yı 4.5-5.0'a kadar düşürebilirken bazıları hiç karbonhidrat kullanamaz. 20-25 C de (oda sıcaklığında) üreyebilir. Phosphatase, α-glucosidase, β-glucosidase, leucyl-glycine- deaminase üretir. Ayrıca ekstraselüler sümüksü bir tabaka oluşturarak B lenfositlerinden korunabilir. Enfekte kök kanalı, periodontitis, mandibüler apse ve sinüzitten izole edilebilir. Penicillin ve tetracyclin'lere kısmen duyarlıdır, chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml) ve erythromycin (3 µg/ml)'e duyarlıdır.



**Resim 15.11** *Prevotella corporis* (immersiyon m. X100)

*P. corporis* 0.6-1.6 x 1.6-4 µm büyüklüğünde tombul kokobasil kümeleri oluşturur. pH'yı 4.8 e kadar düşürebilir, hemin, serum ve vit K1 gereksinir. Penicillin ve tetracyclin'lere dirençli, chloramphenicol (6 µg/ml) ve clindamycin (1.6 µg/ml)'e duyarlıdır.

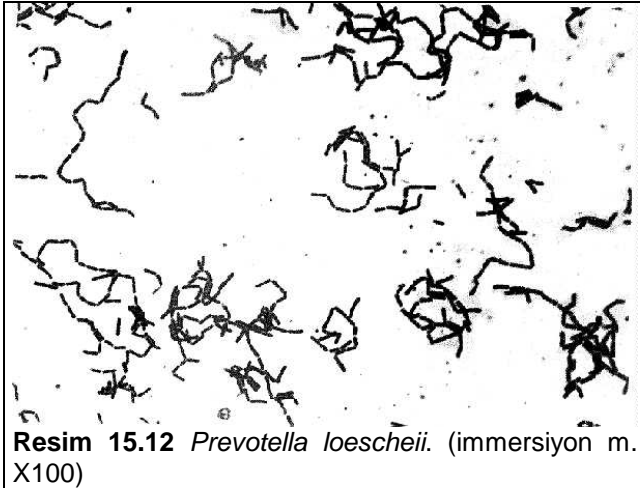
*P. denticola* bir peptostreptokok kadar düzenli zincirler yapabilir, fakat zincir içerisindeki her bir hücre farklı büyüklüktedir (0.5-0.7 x 0.7-6.0 µm). Vit K1 değil ama hemin gereksinir. pH'yı 4.8 e kadar düşürebilir. Hücre duvarında sfingolipitler bulunur. Hücre ekstraktlarında bulunan en önemli antijenik yağ asiti 12-methyltetradecanoic acidtir, ayrıca izo-metil yandalları veren uzun yağ asiti zincirleri vardır. Malate dehydrogenase, glutamate dehydrogenase, β-galactosidase ve β-glucosaminidase bulunur. Bunlar periapikal dokular için tahriş edicidir. Bu bakterinin en yaygın rezervuarı dişeti oluşudur. Enfekte kök kanalında %6-10 sıklıkla bulunur (Sundqvist, 1994). Penicillin ve tetracyclin'lere kısmen dirençlidir, chloramphenicol (6 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml)'e duyarlıdır.

*P. disiens* 7mm ye kadar uzayabilen diplobasil veya streptobasil görünümündedir. Karbonhidratlardan zayıf asitler yapar (pH=5.9-6.1). Sütü, kazeini ve eti sindirir, hemin gereksinir. Hücre duvarında meso-diamonipimelic acid bulunur. Enfekte kök kanalı dışında, vajinal florada bulunur. Ürogenital enfeksiyonlar, abdominal yaralardan ve derin apselerden izole edilebilir. Chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (0.125 µg/ml), erythromycin (3 µg/ml), metronidazol (4 µg/ml)'e duyarlı, penicillin ve cephalosporin'lerin çoğuna dirençlidir. Tetracyclin (6 µg/ml)'e de dirençlidir.

*P. intermedia* 0.4-0.7 µm ile 1.5-2.0 µm büyüklüğündedir. Sıvı besiyerinde üretildiğinde zincir yapmaya meğillidir. Hücre bazen 12 µm ye kadar uzayabilir. Kolonileri hemolitik ve eskidikçe opaklaşır. İnkübasyonun ikinci gününden sonra koloniler kırmızı, kahverengi veya siyah renk alabilirler. Bilinen suşların sadece üçtebiri tavşan kanı içeren agara ekildiğinde ikinci gün siyah pigment oluşturur. Geri kalan üçte ikisi ise 7. veya 14.üncü günlerde kahverenkli pigment yapar. Nadir suşlar 14 ve 21.



günden sonra zayıfca siyah pigment yapar. Bazı suşları ise hiç pigment yapmaz. Daha identik olarak, hepsinin kolonileri 2 ve 4. üncü günlerde kırmızı floresan vermeye başlarlar. Floresans genellikle pigmentasyondan öncedir ve pigmentasyondan daha sadık bir özelliktir. Hücre duvarında yegane dibasik aminoasit olarak meso-diaminopimelik asit bulunur. Pekçok suş hemine ihtiyaç gösterir. Vit K1 üremeyi stimüle eder. Üreme %6.5 tuz konsantrasyonunda inhibe olur. 25 C ve 45 C de ürerler. Dextranı hidrolize etmez, süperoksit dismutazları vardır. Başlıca diş, dişeti ve ağız mukozası ile ilgili enfeksiyonlardan, bazen plörit ve abdominal enfeksiyonlardan izole edilebilirler. Enfekte kök kanalında bulunma sıklığı %63'tür (Sundqvist, 1994).

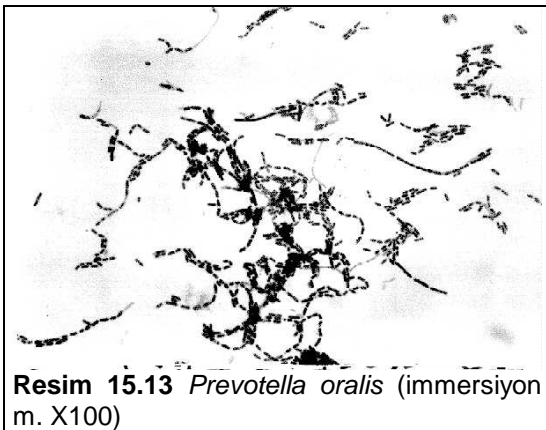


**Resim 15.12** *Prevotella loescheii*. (immersiyon m. X100)

*P. loescheii* 15 µm ye kadar uzayabilir ve zincir yapmaya meğillidir. β-hemolitiklidir. Siyah pigment yapması için en az 21 gün canlı olarak bekletilmelidir, buna rağmen bilinen 6 tane varyantı hiç pigment yapmaz. Hemin ve serum gereksinir. Hücrede sfingolipitler vardır. H<sub>2</sub>S yapmaz, ekstraselüler phospholipase-A, dekstran ve inülin yapar. En yaygın rezervuarı dışkı ve dişeti olduğudur. Enfekte kök kanalında bulunma sıklığı %6'dır (Sundqvist, 1994). Chloramphenicol (6 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml), penicillin (2IU/ml) ve tetracycline (6 µg/ml)'e duyarlıdır.

*P. melaninogenica* 0.9-2.5 µm uzunluğunda çomaklar olup, zincir yapmaya meğillidir. Bu bakterinin ismi, yaptığı siyah pigmentten gelir.

En erken ikinci haftada pigment yapabilir, (veya hiç pigment yapmayabilir). Tavşan kanı pigment gelişimini artırır, buna rağmen, bu şekilde pigment yapabilen suşlar, at veya koyun kanında hiç pigment yapmaz. Kolonileri kırmızı floresans verirler. β-hemolitiklidir, 25 C de üreyebilir, hemin (1 µg/ml) ve vit K1 (0.1 µg/ml) gereksinir. pH 8.5 ta üreyebilir. Hücre duvarında lizin ve diaminopimelik asit bulunur. Hücre gövdesinde sfingolipitler vardır. Enfekte kök kanalı ve periodontal ceplerden izole edilebilir.



**Resim 15.13** *Prevotella oralis* (immersiyon m. X100)

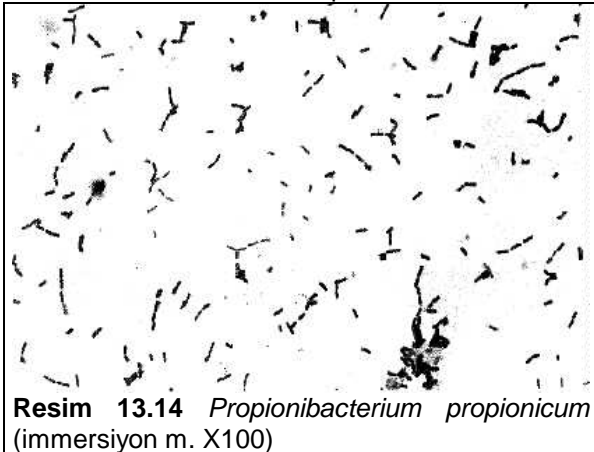
*P. oralis* zincir yapmaya meğilli kokobasillerdir (0.5-0.8 x 1.0-5.0 µm). %3 oksijeni tolere ederek yaşayabilir, atmosfer koşullarında 80 dakika canlı kalabilirler. İlerleyen pasajlarında atmosfer koşullarına daha da alışabilir. Hemin ve vit K1 gereksinmez. Jelatin sindirebilir. H<sub>2</sub>S yapmaz, β-lactamase üretir. Ağız ve enfekte kök kanalı florasının üyesidir. Ürogenital kanaldan, üst solunum yolundan ve dışkıdan da izole edilebilir. Üzerinde az çalışma yapılmış olup antibiyotik duyarlılığı gayet değışkendir.

*P. oris* bazen bir bazen iki ucu şiş çomaklardır, 8 µm ye kadar uzayabilir. Kısa zincir veya diplobasil kümeleri yaparlar. Üredikleri ortamda pH'yı 4.5-4.9'a kadar düşürebilir. 25 -45 C de üreyebilir. Hemin gereksinmez ama bulursa üremesi artar. Phosphatase ve α-glucosidase yapar fakat β-glucosidase yapmaz. Ağız, dışkı, periton apselerinden izole edilebilir. Endokardit yapabilir. Penicillin ve tetracycline direnci değışkendir, chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml) ve erythromycin (3 µg/ml)'e duyarlıdır.

#### Propionibacterium generusu:

Gram pozitif, anaerop, sakkaroklastik ve hareketsiz çomaklardır. Mikroskopisi, çin alfabesindeki harflere benzer, V ve Y harfini andıran şekillerde görülürler. Bu özelliklerine bakılarak, bu bakteriler ilk önceleri Corynebacterium generusu içerisine dahil edilmiştir. Sonraları Arachnoidea generusuna alınmıştır. Daha sonra kuvvetli propionic asit oluşturmaları nedeniyle ayrı bir generus adı altında toplanmıştır. Bu bakteriler, klasik olarak "propionobakteri grubu" ve "akne grubu" olarak ikiye ayrılır. Bu grup bakteriler, genellikle, kapalı, vezikülöz ve bağı dokusu yıkımı ile seyreden lokalize enfeksiyonlardan izole edilebilirler. Her iki grup da enfekte kök kanalında bulunabilir. Hepsisi, anaerobiktir, propionik asit üretir, hücre duvarında L-DAP bulunur, karbonhidrat yapıda ekstraselüler

bir salgıları vardır, mycolic asitleri yoktur, hücre lipitlerine bağlı olarak C15iso- ve anteiso asitleri bulunur. Genellikle katalaz pozitif bulunurlar.



**Resim 13.14** *Propionibacterium propionicum* (immersiyon m. X100)

Efekte kök kanalı içerisinde, genellikle *P. propionicum* ve *P. acne* türlerine rastlanır. *P. acne* aslında yüz derisi üzerinde görülen aknelere de sebebidir. Bakterinin ürettiği lipaz, bağ dokudaki iritasyonun major sebeplerindendir. Komedon oluşumunu provoke eder. Sağlıklı deri yüzeyinde  $10^2$ - $10^6$  /cm<sup>2</sup> bulunabilir. Kan alınırken veya enjeksiyon yaparken kana karışması en mümkün bakteriler bunlardır. İlerleyen pasajlarında aerotoleran olduğu için anaerobik kavanozda üretilebilir. Üreyebilmek için aminoasit ve B vitaminleri gereksinir. Hemolizinerleri her zaman bulunmaz, ama, ribonükleaz, nöraminidaz, hyalüronidaz, asit fosfataz, lesitinaz ve lipaz üretir. Kök kanalı enfeksiyonlarında bulunur. Tekrarlayan kök kanal tedavilerinin en inatçı bakterilerinden birisidir (Sundqvist ve arkadaşları, 1998). Başka literatürler de bu tespiti doğrulamaktadır. Tronstad ve arkadaşları (1986), 6 haftada endodontik tedavi ile iyileşemeyen asemptomatik lezyonları incelemişlerdir. Aseptik cerrahi teknikle periapikal lezyonlardan yumuşak doku ve kök ucu yüzeyinden kazıyarak alınan örneklerde *Propionibacterium acnes*, *Porphyromonas gingivalis* ve *Porphyromonas endodontalis* rastlamışlardır.

#### **Selenomonas genusu:**

3.0-6.0 µm uzunluğunda, Gram negatif, zorunlu anaerop, hareketli çomaklardır. Selüller morfolojisi böbrek şeklindedir, konkav (çukur) tarafta yaklaşık 16 tane flajel bulunur. Hareketlidir. Karbonhidratları, aminoasitlerden daha kolay ve hızlı kullanır. Katalaz, indol ve H<sub>2</sub>S negatiftir. Jelatini sindirmez. Bu genusun üyeleri su birikintileri, lağım, nehir suyu ve toprakta bulunabildiği halde, kök kanalı enfeksiyonlarına genellikle *S. sputigena* katılır. Selenomonaslar deney hayvanlarına enjekte edildiğinde sadece *S. sputigena* ölümle biten enfeksiyonlara sebep olmaktadır.

#### **Spirochaeta genusu (Canale, 1986):**

Spirochaetaceae ismi, onların tümen ismidir. Bu bakterilerin endoplazmik flajelleri vardır ve çok hareketlidirler. İki familyaya ayrılırlar. Birinci familyada Spirochaeta, Treponema, Cristispira ve Borrelia genusları bulunur. İkinci familyada sadece Leptospira genusu bulunur. Bu bakterilerin gövdesi sert ve sarmal olabileceği gibi, ağaç vidası gibi 'yiv'li bir görünümde olabilir. (bilhassa Cristispiralar böyledir, (Crista = çıkıntı, ibik). Bu bakterilerin hepsi fevkalade hareketlidir. O kadar hızlı hareket ederler ve o kadar incedirlerki, mikroskopta asılı damla tekniği ile hareketlerini farketmek zordur, hareket muayenesi için karanlık saha mikroskopunda incelemek gerekli olabilir. Veya materyali buzdolabında bekletip hareketlerinin yavaşlamasını sağlamak gerekir. Bir hücreyi mikroskop sahası boyunca göz ile takip etmek zordur. Bu bakterilerin 3 türlü hareketi vardır: 1. bir uçlarından tutunarak pandül gibi sallanabilirler, 2. kasılıp gevşeyerek herhangi bir yöne doğru aniden fırlayabilirler, 3. uzun eksenini etrafında rotasyon yapabilirler. Birinci familya saat istikametinin tersine döner ve mikroaerofiliktir. İkinci familyada ise saat istikametine dönerler, fakültatiflerdir. Konuşma dilinde 'spiroket' terimi ile kastedilmek istenen genellikle birinci familyanın ilk iki genusudur (Spirochaeta ve Treponema genusları). Ortak özellikleri hücre duvarında di-amino-pimelik asit bulunmasıdır. Ayrıca hücre duvarlarında acylglucosamine, acylmuramic acid, L-alanine, D-gluthamic acid, L-ornithine, D-alanine bulunur, bunlar antijeniktir. Spiroketler Gram metodu ile boyanamazlar çünkü 0.1-0.4 µm kalınlıktadır, boya alıp almadıklarını ışık mikroskopu ile görmek zordur. Boyanabilselerdi Gram negatif hücre duvarına sahip olduklarını elektron mikroskopu incelemelerinden anlamaktayız. Hareketlilikleri ve ince gövdeleri nedeniyle kök kanalı içerisine ve periodonsiyuma diğer bakterilerden daha önce ve erken dönemde yerleşebilirler. Hareket üstünlükleri onlara, periodontal ataşmanı daha kolay aşmaları avantajını temin eder. Dişplağı, diştaşı ve enfekte kök kanalı florasının erken üyeleridir. Karbonhidrat ve H<sub>2</sub>S bulunan bölgeye doğru belirgin bir kemotaksis gösterdikleri tespit edilmiştir. Hücreler ince olduğundan kan-beyin seddi ve plasenta gibi pek çok bariyeri kolayca aşabilirler. Hatta travmatize olan ve olmayan deriden penetre olabilirler. Ağızda ve enfekte kök kanalında daha çok *T. denticola*, *T. macrodentium*, *T. orale*, *T. paraluisancuniculi*, *T. scoliodontum*, *T. vincentii* bulunur. Bunlara oral Treponemalar da denir. Oral Treponemalar diğerlerinden biraz daha anaerobiktir, ve karbonhidratlara biraz daha düşkündür. Treponemaların çoğu genital flora, kaplıca suları, lağım suları, dışkı, kirli su

birikintilerinden izole edilebilir. Frengi etkeni olan *T. pallidum*, hastalığın şankr döneminde ağızda bulunduğu ve bu lezyonların enfektif olduğu bilinmektedir, fakat kök kanalında bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Bu dönemde kanda bakteri bulunabileceğine göre muhtemelen pulpa dokusunda da bulunabilir.

Enfekte kök kanalına girebilen spiroketler şunlardır: *T. macrodentium*, *T. minutum*, *T. orale*, *T. paraluis-cuniculi*, *T. refringens*, *T. scoliodontum*, *T. vincentii*.

### **Streptococcus generisi:**

Streptokoklar, Gram pozitif, hareketsiz fakültatif kok zincirleridir. Bu genus, hemolitik sınıflamaya göre; koyun kanını kuvvetle hemoliz edenler ( $\beta$  hemolitik), zayıf hemoliz edenler ( $\alpha$  hemolitik) ve hiç hemoliz etmeyenler (nonhemolitik) streptokoklar olmak üzere üçe ayrılırlar. Ağızda ve kök kanalı enfeksiyonunda rastlananlar genellikle  $\alpha$  hemolitik streptokoklardır.

Sherman'a göre, 1. Piyojenik (*S. agalactiae*, *S. equi*, *S. iniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), 2. Viridans (*S. cricetus*, *S. ferus*, *S. milleri*, *S. mitior*, *S. mutans*, *S. rattus*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. sobrinus*), 3. Laktik (*S. lactis*, *S. raffinolactis*) ve 4. Enterokok (*S. avium*, *S. faecalis*, *S. faecium*, *S. gallinarum*) olmak üzere sınıflanırlar.

Daha aktüel bir sınıflama 1933 yılında Rebecca Lancefield tarafından hücre duvarındaki C karbonhidratlarına göre yapılmıştır. Lancefield sınıflamasına göre, streptokoklar A, B, C, ....T şeklinde (I ve J harfleri atlanarak) gruplara ayrılır. Klinik önemi olan ilk 4 tanesidir (A,B,C ve D). A grubu streptokok terimi günlük kullanımda sadece *S. pyogenes* ifade eder. Bu bakteri  $\beta$ -hemolitik, üst solunum yolu, farenks ve tonsillerin en popüler patojenidir. *S. pyogenes* sitoplazmik zarında çok özel bir M proteini bulunur. Bu protein başka streptokoklarda bulunmaz veya çok nadir olarak N grubunda bulunur. A grubu  $\beta$ -hemolitik streptokokların (*S. pyogenes*) M proteinin organizmada sebep olduğu immün karmaşa kalbin dejeneratif hastalıklarına öncülük eder. Ayrıca bu bakterinin M proteini konak dokuya tutunabilmesinde ve virulansta önemli rol oynar (Ellen ve Gibbons, 1972). Bu bakteri ekolojisi uymadığı için genellikle kök kanalına girmez.

B grubu streptokoklar terimi ise *S. agalactiae*'i ifade eder. Kadın genital organı ve yeni doğanın ağız, boğaz, göz florasında bulunur, hippurati hidrolize etmek gibi ayırıcı bir özelliği vardır.

C grubu streptokokların içerisinde oral streptokoklar da girer. *S. mitior*, *S. mitis*, *S. morbillorum*, *S. sanguis* gibi türler bu gruptan olup alfa hemolitik ve oluşturdukları zincirler kısadır.

D grubu streptokoklar terimi ile genellikle barsakta yaşayan (enterik) türler kastedilir. Ayırıcı özellikleri safraya tolerans göstermeleridir. Buna rağmen, safraya duyarlı bazı streptokoklar da bu gruba dahil edilmektedir. Bunlara non-enterik D grubu streptokoklar adı verilir. Streptokoklar içerisinde özel bir yeri olan streptokok ise *S. pneumoniae*dir. Zincir yapmazlar, %9-11 lik safrada lizis olurlar, lanset şeklinde diplokoklardır. Pnömonik adı da verilir. Pnömoni etkenidir, üst solunum yolu ve boğaz florasının doğal üyesidir. Buna rağmen enfekte kök kanalında genellikle rastlanmaz.

Endodontinin ilgi alanı içerisinde giren ve kök kanalı patojeni olan streptokoklar ise: *S. anginosus*, *S. mitior*, *S. mitis*, *S. morbillorum*, *S. mutans*, *S. sanguis* ve diğer C grubu streptokoklardır. *S. anginosus* ismi ile 3 tane streptokok kastedilir: *S. constellatus*, *S. intermedius* ve *S. milleri* (Sundqvist, 1994). D grubundan olup kök kanalı patojeni olan sadece *Streptococcus faecalis* (sinonimleri: *Enterococcus faecalis* veya Enterokok). Tekrarlayan kök kanalı tedavilerinde %37.5 oranında rastlanır (Sundqvist, 1998).

### **Kök kanalındaki Oral streptokoklar:**

*S. faecalis* (*Enterococcus faecalis*) fakültatif ve D grubu streptokoklardır, zincir yapmayabilirler. Karbonhidratları asitlere dönüştürürler, ortamın pH sınırı 4.1-4.6 ya kadar düşürebilirler. Hücre içerisinde ve sitoplazmik zara bağlı olarak glycerol teichoic acid yapısında genel grup antijenleri vardır. Bu antijenin konak dokuya temas etmesi için hücrenin protoplast haline dönüşmesi veya parçalanması gerekir. Hücre duvarında ise hepsi de NAGA ihtiva eden 11 farklı türden antijen bulunur. Bunlardan başka, hücre içerisinde di-methyl quinonlar ve hücre duvarında L-Ala, D-Ala, D-Glu ve L-Lys bulunur. 60 C sıcaklıkta 30 dakika canlı kalabilir. Asıl rezervuarı dışkı ve ağızdır. Kök kanalı enfeksiyonunun ilk fazlarında bulunabilir. Subakut endokardit ve üriner sistem enfeksiyonuna da sebep olabilirler.

*S. faecium* (*Enterococcus faecium*) hareketsiz, ovoid, kısa zincirler yapabilen D grubu streptokoklardır. Karbonhidratları asitlere dönüştürürler. Üredikleri ortamda pH, 4.0 - 4.4'e kadar düşer. 60 C'de 30 dakika canlı kalabilirler. Fakültatif olmasına rağmen zorunlu anaerob türleri bulunur ve bu türler aerobik üremeye zamanla alışabilirler. Antijenik yapıları *S. faecalis* ile aynıdır. Asıl rezervuarı dışkı ve ağızdır, besin zehirlenmesi sebebi olabilirler, dış plağından, hayvan ve böceklerin gastroenteral kanalından izole edilebilirler.

*S. milleri* ismi altında *S. anginosus* ve *S. constellatus* da bulunur. Bu bakterileri farklı mikrobiyologlar, yakın tarihlerde tespit etmişlerdir, fakat sonradan, bunların aynı bakteri olduğu

anlaşılmıştır. Bunlar aynı bakteri olmasına rağmen, değişik kaynaklarda başka isimleriyle ifade edilmiş olabilir. Sferik veya ovoid hücreleri olan kısa kok zincirleridir. Üredikleri ortamda mutlaka %10 CO<sub>2</sub> bulunmasını gereksinirler (kapnofilik). 346 farklı suşu tespit edilmiştir, bunların %56 sı nonhemolitik, %19 u  $\alpha$ -hemolitik, %25 i  $\beta$ -hemolitikdir. Sukrozdan ekstraselüler polisakkarit yapmaz. Nitrofurazon, bacitracin ve tetracycline grubu antibiyotiklere dirençli, sülfanomit grubu antibiyotiklere duyarlıdır. %40 safraya, %4 NaCl'e dirençlidir, 45 C de üreyebilir. Hücre duvarındaki antijenik yapılar: glucosyl-N-acetyl-D-galactosamine, N-acetyl-galactosamine, ve galactosaminedir. Ağız ve enfekte kök kanalı florasında fırsatçı patojen olarak bulunur. Diş, beyin, karaciğer absesinden, apandisit, farenjit, vajinit, tonsillit, diş plağı, çürük tabanı ve dışkıdan izole edilebilir.

*S. mitior*, çapları 1  $\mu$ m den küçük, mikroskopta kısmen dağınık dizilen, en çok 100 üyeli zincirler yapabilen fakültatif koklardır. Sakkaroklastiktir. Sukrozdan ekstraselüler glucaan sentezleyebilir. Hücre duvarlarında L-lysin, neuraminidase ve ribitol teichoic acid bulunur, bunlar antijeniktir. Selüler protein paterni farklı olan ortak özellikleri bozan bazı suşlarının *S. oralis* adı ile ayrı bir isim altında toplanması teklif edilmektedir. Salya, diş plağı, balgam, lağım suları ve dışkıdan izole edilebilir. Bu bakteri, bakteriyel endokarditin bilhassa sebebidir.

*S. mutans* 0.5-0.75  $\mu$ m çapında fakültatif koklardır, zincir yapmaya meğilli değildir, bilhassa ilk izolasyonlarında kapnofilik davranırlar. İlk izolasyonlarında anaerobik atmosferde daha bol ürerler. Sonraki pasajlarında daha problemsiz ürerler. Karbonhidratları asitlere dönüştürerek enerji temin ederler. Üredikleri ortamda pH 4.0 - 4.3 e kadar düşer. *S. mutans*, kendisi için gerekli olan asit vasatı kendisi hazırlayabilir. Genomik DNA'sı üzerinde bulunan *hrcA*, *grpE* ve *dnaK* genleri ile asit şokuna direnebilen ve asit üreten enzimler kodlayabilirler (Jayaraman ve arkadaşları, 1997). Sukrozdan ekstraselüler polisakkarit sentez ederler (hem glucaan hem de fructan). Çürük yapıcı özelliği fevkalade yüksektir. Diş sert dokularına rahatça tutunabilir. Mutacin adı verilen bir bakteriyosin salgılayarak florada bulunan diğer bir çok bakteriyi ortadan kaldıracırlar. Kendi genusundan olan bakteriler mutasin'den daha az etkilenirken diğer bakteriler bu maddeye daha duyarlıdır (*Streptomyces globisporus* tarafından salınan mutanolysin isimli bakteriyosin ise bu bakteriyi ortadan kaldıracırlar). Hücre duvarında galactose ve rhamnose yapısında polisakkarit antijenler bulunur. Ayrıca peptidoglikan tabaka üzerinde NAMA ve NAGA dan başka, glutamic acid, alanine, lysine, glucosamine ve muramic acid bulunur. Bazı suşlarında membran üzerinde lipoteichoic acid ve threonine bulunur, bütün bunlar antijeniktir. Genellikle penicillin türevi antibiyotiklere ve halojenli antiseptikler (klor, iyot ve flor içerenler)e duyarlıdır. Ağız, dişplağı ve dışkı florasında bulunur, endokardit etkeni olabilir.

*S. salivarius*, oksijenin varlığında da üreyebilir. Ortamda sukroz bulursa bir ekstra selüler polisakkarit olan 'levan' ve 'dextran' oluşturur. Başka ekstra selüler polisakkarit sentezi yapabildiğine dair yayınlar vardır (Gibbons, 1977). Ortamdaki üreyi amonyağa parçalayabilir ve amonyağı da bir azot kaynağı olarak kullanabilir. Pek çok şekeri kullanarak asitlere dönüştürebilir, böylece, ürettiği ortamın pH sını 4.0-4.4'e kadar düşürebilir. 10 C ve 45 C ler arasında üreyebilir. Dil üzerinde, salyada ve dışkıda bol miktarda bulunur. Bakteriyemi yaptığıında enfektif endokardite sebep olabilir.

*S. sanguis*, aerobik atmosferde inkübe edildiğinde 1-2  $\mu$ m uzunluğunda çomaklar şeklinde tespit edilirler. Sukrozdan ekstraselüler polisakkarit sentezleyebilirler. Karbonhidratları parçalayarak asit oluştururlar, üredikleri ortam pH sını 4.6-5.2 ye kadar düşebilir. 45 C de zorlukla ürerler. Bakterinin kirpiklerine ait H antijenleri vardır, bu antijenler ayrıcalıklı olarak glycerol teichoic acid ihtiva eder. En bilinen bir başka antijeni glycerol phosphate'tır. Diş plağı, diş çürüğü, apikal lezyon, dışkı ve lağım sularında bulunabilir. Kalp kapağı enfeksiyonlarından izole edilmiştir. Bu bakterinin L-formlarının tekrarlayan aftöz stomatitlere sebep olduğunu ifade edenler vardır (Charles, 1997).

#### **Kök kanalındaki laktik streptokoklar:**

*S. lactis* Bu grubun 10 C de üreyebilen fakat 45 C de üremeyen iki üyesi vardır. Sütün içerisinde üreyebilirler, CO<sub>2</sub> yapabilirler. *S. lactis* 0.5 - 1  $\mu$ m çapında mikroaerofiliktir. N grubu bir streptokok olmasına rağmen, hücre duvarında, A grubu streptokokların atijenik yapısı olan M proteini bulunur. Hücre duvarında, ayrıca, glycerol teichoic acid ve galactose phosphate gibi başka antijenler de bulunur. Sütün peynirleşmesine (caseification) sebep olur. Nisin adı verilen bir bakteriyosin salgılar ve floradaki başka Gram pozitif bakterileri baskılar. Bu sebeple genellikle florada Gram negatif bakteriler ile birlikte bulunur. Karbonhidratları bilhassa lactoseu kullanarak ortam pH sını 4.0-4.5'e kadar düşürür. Süt çocuklarının ağız florasında, çürük tabanında ve dondurma gibi dondurulmuş sütürünlerinde bulunur.

*S. raffinolactis* ise diğerine benzer, fakat sütü pıhtılaştırır (coagulation), rafinozu da kullanabilir. Antijenik determinantları aynıdır.

#### **Kök kanalındaki anaerobik streptokoklar:**

Gerek metabolizmaları ve gerekse G+C/DNA oranları bu grup bakterileri Peptostreptococcus genusu altında incelemeye müsait değildir. Streptokoklar genel olarak fakültatif olmasına rağmen bu grup tamamen zorunlu anaerop streptokoklardan oluşur:

*S. hansenii* zorunlu anaerop ve hareketsizdir, kısa zincirler yapar. Oksijene çok duyarlı olduğundan anaerobik kavanoz yöntemi ile üretilemez. Bilhassa sıvı besiyerinde hücreler 2.3 µm ye kadar irileşebilir. Bazı şekerleri kullanamazlar, diğer streptokoklara göre daha zayıf asit yaparlar (pH, 4.9-5.2). 25-45 C ler arasında üreyebilirler. Dışkı ve kapalı organ apselerinden izole edilir.

*S. morbillorum* 1.4 µm ye kadar uzayabilen, hareketsiz, çok kısa zincirler yapabilen, zorunlu anaerop koklardır. İlerleyen pasajlarında, aerotoleran hale dönerler ve her bir hücre diğerinden daha farklı büyüklükte görünür. Karbonhidratları rahat kullanırlar, bilinen asit ve alkoller dışında succinic acid de oluştururlar. Bu asit, kök kanalı florasındaki Porphyromonas ve Prevotella genusunun azot kaynağıdır.

*S. parvulus* zorunlu anaeroptur, 0.3-0.6 µm büyüklüğündedir ve kısa zincirler oluşturur. Oksijene çok duyarlıdır, anaerobik kavanozda üremez. 25-45 C ler arasında üreyebilir, pek çok karbonhidratı kullanabilir ve pH'ı 4.0-4.2 ye kadar düşürebilir. Uygunsuz koşullarda pH'ı ancak 5.8 e kadar düşürebilir. DNase, lipaz, lesitinaz aktiviteleri yoktur. Chloramphenicol (12 µg/ml), clindamycin (1.6 µg/ml), erythromycin (3 mg/ml) ve penicillin G (2 IU/ml)'ye duyarlıdır.

*S. pleomorphus* zorunlu anaerop, şekilsiz kok çiftleri veya kısa zincirleri şeklindedir (pleomorphic = değişken şekilli). Oksijene çok duyarlıdır. Bütün streptokoklar gibi Gram pozitifdir, fakat Gram negatif boyanmaya kuvvetle meğillidir. Kopeloff's modifikasyonu ile boyandığında Gram pozitif bulunur (Bkz. Gram boyama). Pek az karbonhidratı kullanabilir, buna rağmen pH'ı 4.4-5.0 e kadar düşürebilir. Neomycin ve kanamicin gibi aminoglikozitlere duyarlıdır. Kapalı organ apselerinden, insan ve tavuk dışkısından izole edilebilir.

#### **Veillonella genusu:**

Eskiden, Acidaminococcus ve Megasphaera genuslarında bu isim altında incelenirken daha sonra bu iki genus ayrılmıştır. Veillonellalar 0.3x0.5 µm kadar küçük, Gram negatif, hareketsiz, zorunlu anaerop koklardır. Çiftler, kümeler yapabildiği gibi tek tek de bulunabilirler. H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> ve 2-6 karbonlu volatil asitler yaparlar. Agar kolonileri pembe-kırmızı floresans verir. Nonhemolitik ve katalaz negatiftir. Jelatini sindirmez. Fevkalade müşkülpesent ürerler, oksijene son derece duyarlıdır. Üremek için vitamin ve fenollü katkı maddeleri gereksinir. Basit şekerleri dahi kullanmaz, fakat, aminoasitleri kullanabilirler. Üredikleri ortamda pH 6.5-8.0 arasındadır. 40 °C de ve oda ısısında üremez. Havanın temasına dakikalarca dayanabilir, 60 °C de 30 dakikada ölür. Doğumdan itibaren dil papillalarının arasında bulunurlar, kök kanalı enfeksiyonlarında rol alırlar. Genellikle V. parvula en bilinenleridir. V. Parvula türleri, enfekte kök kanalında bulunan Fusobacterium ve Eubacteriumlardan H<sub>2</sub> alırlar, Porphyromonas ve Bacteroideslere menadione verirler. Ayrıca V. atypica ve V. dispar ağızda ve enfekte kök kanalında bulunabilirler. Bunlar başta laktat olmak üzere karbonhidratlar üzerine biraz daha etkilidir. Veillonella üyeleri, genellikle, penicillin G (0.4-3.1 IU/ml), chloramphenicol, chlorotetracycline, axytetracycline, polymixin (<1.0 µg/ml) ve erythromycin (1.3-5.0 µg/ml)'e duyarlıdır. Streptomycin (>25 µg/ml) ve vankomicin (500 µg/ml)'e dirençlidir.

#### **Wolinella genusu:**

Gram negatif, zorunlu anaerop, flajellalı (hareketli) çomaklardır. Sakkaroklastik tipleri bulunmasına rağmen daha çok proteinleri bir enerji kaynağı olarak kullanabilirler. Ayrıca format'ı CO<sub>2</sub>'e çevirerek de enerji elde ederler. Gereksindikleri format ise, enfekte kök kanalı florasında bulunan Fusobacterium ve Peptostreptococcuslardan alırlar. Formate dehydrogenase, fumarate reductase gibi enzimleri antijeniktir. Porphyromonas ve bazı Bacteroideslere hemin temin ederler. İntraselüler sitoplazmik granüller bulunabilir, bunların çapları 5-45 nm dir. Bu bakteriler %2-5 kadar oksijeni tolere edebilirler. Periodontal cep ve enfekte kök kanalı içerisine daha çok W. recta ve W. curva yerleşir, nadiren W. succinogenes bulunabilir. Periodontitlere de sebep olabilirler. Enfekte kök kanalı ve apikal lezyonlarda hemen daima bulunurlar. Bu bakterilerin anti tümöral bir enzimi bulunduğu tespit edilmiştir (L-asparaginase). Bu enzim pankreas başı tümörleri üzerine olumlu etki göstermektedir. Chloramphenicol (2 µg/ml), clindamycin (0.25 µg/ml), erythromycin (2 µg/ml), gentamicin (2 µg/ml), kanamicin (1 µg/ml), metronidazol (1 µg/ml), minocycline (0.25 µg/ml), nalidiksik asit (128 µg/ml), neomicin (16 µg/ml), penicillin (0.25 µg/ml), rifampin (2 µg/ml), streptomycin (0.5 µg/ml), tetracycline (0.25 µg/ml), polymixin (0.25 µg/ml)'e duyarlıdır.

Bu sayılanlardan başka, daha nadir olmak üzere, Acetobacterium, Acetovibrio, Acidaminococcus, Anaerobacter, Anaerovibrio, Butyrivibrio, Desulfuromonas, Lachnospira, Pectinatus, Succinimonas genusunun üyelerine de anaerop enfeksiyonlarda rastlanabilir.

Literatürdeki çalışmalarda, enfekte kök kanalı içerisinde rastlanan mikroorganizmalar daima aynı bulunduğu halde, hangisinin veya hangilerinin daha sık bulunduğu konusunda daima çelişki vardır. Sundqvist kök kanalının en sık rastlanan patojenini %48 sıklıkla *Fusobacteriumlar* olduğunu yazmaktadır (Sundqvist, 1992A). Wasfy ve arkadaşları (1992) ise %68 ile *Eubacteriumlar*ı en sık rastlanan tür olarak göstermiştir. Brook ve arkadaşları (1991) *Bacteroidesleri* %39.4 sıklıkla, anaerobik kokları ise %23 sıklıkla en fazla bulmuştur. John ve arkadaşları (1989) *Bacteroidesleri* %41.5 sıklıkla, anaerobik kokları ise %30.5 sıklıkla bulmuştur. Gümrü ve arkadaşları (1990) anaerobik kokları %29.3 oranı ile en fazla bulmuştur. Aydın ve arkadaşları (1998), 58 tane enfekte kök kanalından topladığı 73 bakteri örneğinin içerisinde en büyük sıklıkla (%30.1) anaerob kokları, ikinci olarak, %26 sıklıkla, *Prevotella* üyelerini bulmuştur. Çalışmaların sonuçları arasındaki bu farklılıklar materyal alma, kültür yapma ve daha da önemlisi enfeksiyonlu dişin ekolojik determinantlarından kaynağını almaktadır. Buna rağmen bu çalışmalarda elde edilen ortak bulgu kök kanalında genellikle sürpriz bakteri cinsi bulunmadığıdır.

Klinik önemi olabilecek bir bakteriyolojik bilgi ise kök kanalı tedavisi sırasında kullanılan kimyasal maddelere ve yapılan işlemlere en fazla direnebilen bakteri cinsinin *S. faecalis* olduğudur. Bir çalışmada (Sundqvist G, 1998), kanal tedavisi yapılmış, en az 4 sene beklenmiş ama apikal lezyonda beklenen radyolojik düzelme görülmemiş olan 58 tane dişin kök kanalı kültürlerinin 17 tanesinde streptokok cinsi bakteriler üretilmiştir. Üretilen diğer bakteriler ise iyi bilinen kök kanalı patojenlerinden ibarettir. Streptokoklardan 9 tanesi *S. faecalis*dir. Diğer dirençli bakteriler ise *Propionibacterium*, *Actinomyces* üyeleri ve *Eikenella corrodens*dir. İyileşmeyen 58 apikal lezyondan sadece 24 tanesinde bakteri üretilmişliğine göre kanal tedavisinin başarısızlığında dezenfeksiyon kadar periapikal immün cevapların da rolü olmalıdır.

### **Bakteriyel Nomenklatur**

Bakteriyel nomenklatur de dinamikdir ve her yıl bazı bakterilerin isimleri değiştirilmektedir. Anaerob bakterilerin bazıları 1991 ve 1992 yılında olmak üzere iki defa isim değişikliğine uğramıştır. Bu sebeple, farklı kaynaklarda, aynı bakterinin eski ismi bulunuyor olabilir. Aşağıdaki liste oral endodontik önemi olan bakterilerden bazılarının eski ve yeni isimlerini göstermektedir.

**Tablo 1 Oral endodontik önemi olan bakterilerden bazılarının eski ve yeni isimleri**

Şimdiki ismi	Önceki ismi
<i>Anaerorhabdus furcosus</i>	<i>Bacteroides furcosus</i>
<i>Archobacter cryaerophilus</i>	<i>Camphylobacter cryaerophilus</i>
<i>Archobacter nitrofigilis</i>	<i>Camphylobacter nitrofigilis</i>
<i>Camphylobacter curvus</i>	<i>Wolinella curva</i>
<i>Camphylobacter jejuni</i> ss.	<i>Camphylobacter jejuni</i>
<i>Camphylobacter lari</i>	<i>Camphylobacter lardis</i>
<i>Camphylobacter mucosalis</i>	<i>Camphylobacter sputorum</i> sp. <i>mucosalis</i>
<i>Camphylobacter rectus</i>	<i>Wolinella recta</i>
<i>Capnocytophage ochracea</i>	<i>Bacteroides ochraceus</i>
<i>Dichelobacter nodosus</i>	<i>Bacteroides nodosus</i>
<i>Falcivibrio grandis</i>	<i>Vibrio mulieris</i> (ikiye ayrılarak)
<i>Falcivibrio vaginalis</i>	<i>Vibrio mulieris</i> (ikiye ayrılarak)
<i>Fibrobacter succinogenes</i>	<i>Bacteroides succinogenes</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ss. <i>necrophorum</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ss.	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (üç ayrılarak)
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ss. <i>polymorphum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (üç ayrılarak)
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ss. <i>vincentii</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (üç ayrılarak)
<i>Fusobacterium pseudonecrophorum</i>	<i>Fusobacterium necrophorum</i> biovar C
<i>Gamella morbillorum</i>	<i>Streptococcus morbillorum</i>
<i>Helicobacter cinadei</i>	<i>Camphylobacter cinadei</i>
<i>Helicobacter fennelliae</i>	<i>Camphylobacter fennelliae</i>
<i>Helicobacter mustelae</i>	<i>Camphylobacter pylori</i> ss. <i>mustelae</i>
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Camphylobacter pylori</i> ss. <i>pylori</i>
<i>Megamonas hypermegas</i>	<i>Bacteroides hypermegas</i>
<i>Mitsoukella multiacidus</i>	<i>Bacteroides multiacidus</i>

**Periapikal enfeksiyonun mikrobiyolojisi:**

Enfekte kök kanalı içerisindeki bakteriler, toksinler ve litik artıklar periapikse sızma sureti ile burada iyi tanımlanabilen bir enfeksiyon oluştururlar (periapikal enfeksiyon). Bu olay erken dönemde bakterisiz olarak başladığı halde (enflemasyon) kök pulpasının kontaminasyonunu hemen takiben akut bir enfeksiyon halinde ortaya çıkar. Retrograd enfeksiyonlar hariç, bakteriyel ürünler periapikse, daima bakteri hücrelerinden önce ulaşır. Pulpitisin henüz erken dönemlerinde pulpa dokusunun artan akımını karşılamak amacıyla periapikste kapillerler genişler ve iltihap hücreleri buraya infiltrat olmaya başlar. Bu, periapikal enflemasyonun erken fazıdır ve periapikal dokular henüz sterildir. Periapiksin bu alarm durumunun sebebi nörojenik enflemasyon ile açıklanmaktadır (bkz. İmmünoloji). Pulpanın bağ dokusundan salgılanan nörojenik enflemasyon mediyatörlerinin periapikste başlattığı öncül bir otonom refleksten ibarettir. Periapikste bakteriyel ürünler bulunmaz. Bakteriyel ürünler (toksin, antijenik bakteriyel artıklar, bakterinin selüler komponentleri) periapikse vardığında enflemasyon artarak devam eder, buradan sonraki enflemasyonun mekanizması klasik bilgilerimiz ile açıklanabilen şekildedir. Bu defa immün sistemi uyaran stimulatörler kimyasaldır ve bunlar bakteriyel ürünlerdir. Sırası ile, kuron pulpası, kök pulpası ve periapiks, bakteri istilasına uğrar. Aralarındaki süre bazen saatler bazen de günler ile ifade edilebilir. Bu süre, bakterinin ve konağın bireysel özelliklerine bağlıdır, daha doğru bir ifade

ile bakteri-konak ilişkisine bağlıdır. Akut periapikal enfeksiyonların kliniğinde, perküsyon duyarlılığı periapikal kontaminasyon için sadık bir ipucu sayılmalıdır. Bunun dışında pulpa ve periapikal dokular ancak histopatolojik değişimler gösterir ve enfeksiyonun o andaki adresi hakkında pratik olarak bir ipucu edinmek genellikle zordur. Bakteri ürünlerin ve bakteri hücrelerinin periapikse sızması periapikal lezyonun major sebebidir. Kanaldan dışarı sızan ürünlerin 3 benzer etkisi vardır:

**1)** periapikste bir iritasyona sebep olurlar. Bu iritasyon iki türdür. Birincisi mekanik basınç, diğeri ise kimyasal iritasyondur. Sonuçta periapikal dokularda cAMP (cyclic-adenosin-monophosphate), araşidonik asit ve prostoglandin sentezine sebep olurlar. Bu kimyasallar gelecekte başlayacak olan osteoklastik aktivitenin erken işaretleridir.

**2)** Periapikal bir kemik locası varsa içerisinde birikirler ve kemik içinde teşekkül eden bu locayı zamanla ekspansiyon ederler.

**3)** Eğer periapikste bir loca varsa ve bakteriyel ürünler ile tamamen dolu ise, (bileşik kaplar kuralına uyarak) kanal içerisine geri dönerler. Bu durumda periapikal lezyonu drene eden subanguler veya submandibuler lenfatikler doludur ve kolayca palpe edilebilir. Dolayısıyla foramen apikalede sıvı trafiği iki yönlüdür.



Tablo.1 devamı...

Porphyromonas asccarolytica	Bacteroides asccarolytica
Porphyromonas endodontalis	Bacteroides endodontalis
Porphyromonas gingivalis	Bacteroides gingivalis
Prevotella bivia	Bacteroides bivius
Prevotella buccae	Bacteroides buccae
Prevotella buccalis	Bacteroides buccalis
Prevotella corporis	Bacteroides corporis
Tablo 1 devamı....	
Prevotella denticola	Bacteroides denticola
Prevotella disiens	Bacteroides disiens
Prevotella heparinolytica	Bacteroides heparinolyticus
Prevotella intermedia	Bacteroides intermedius
Prevotella loescheii	Bacteroides loescheii
Prevotella melaninogenica	Bacteroides melaninogenicus
Prevotella oralis	Bacteroides oralis
Prevotella oris	Bacteroides oris
Prevotella oulorum	Bacteroides oulorum
Prevotella ruminicola	Bacteroides ruminicola
Prevotella veroralis	Bacteroides veroralis
Prevotella zooglearformans	Bacteroides zooglearformans
Propionibacterium propionicum	Arachnia propionica
Propionibacterium propionicum	Propionibacterium propionicus
Rikenella microfus	Bacteroides microfus
Ruminobacter amylophylus	Bacteroides amylophylus
Sebaldella termitidis	Bacteroides termitidis
Serpula hyodysenteria	Treponema hyodysenteria
Serpula innocens	Treponema innocens
Staphylococcus saccharolyticus	Peptococcus saccharolyticus
Streptococcus anginosus	Streptococcus milleri (ikiye ayrılarak)
Streptococcus constellatus	Streptococcus milleri (ikiye ayrılarak)
Streptococcus crista	Streptococcus cristatus
Streptococcus intermedius	Streptococcus MG-intermedius
Streptococcus rattus	Streptococcus ratti
Streptococcus sanguis	Streptococcus sanguinis
Streptococcus parasanguis	Streptococcus parasanguinis
Tissierella preacuta	Bacteroides preacutus

veya ömürleri dolar ve ölürlür. Bilhassa fagositik olan hücreler parçalandıklarında pek çok litik enzim pulpa odasında serbest kalarak periapekse sızar ve enflamasyonu artırır. Bunlar: eksudin, lökosit promoting faktör (LPF), lökopenik faktör, lökotaksin, nekrosin ve pireksin dir.

Periapikal infeksiyonlar yalnızca akut fazda iken zengin bakteri içerebilirler.

Periapaksin florasına egemen olan bakteri Actinomyces, Propionibacterium türleri ise, böyle enfeksiyonlar ekstraradiküler orijinli kabul edilmelidir. Böyle apselerde periapeks bakteriden zengin olabilir (Sundqvist, 1994). Actinomyces, Propionibacterium, Enterobacter, Streptococcus gibi bakteriler periapekse çıkmaya meğillidirler ve fagositozdan kaçış mekanizmaları vardır.

Periapekse sızan bakterilerin fagositozdan korunabilmek için kullandıkları bazı mekanizmaları vardır:

1. Fagositik hücreyi lökotoksinleri ile öldürebilirler. Bunu en iyi yapan bakteri Actinobacillus actinomycesemcommitasdır. Bu bakteri, kök kanalına çok nadir olarak girer, girse bile uzun süre burada kalmaz. Enfekte kök kanalının daimi üyelerinden olan Fusobacterium, Porphyromonas ve Prevotella üyeleri de lökotoksin salabilirler. Lökotoksin isimli enzim, lökosit ve makrofajların yüzeylerinde çapı 50-140 Å olan delikler açarak, bu hücrelerin ölmelerini sağlar (Bilgehan, 1994).

2. İmmün refleksi baskılayabilirler. P. endodontalis, P. gingivalis, P. intermedia, P. loeschii gibi bakteriler, pulpa ve periapikal dokularda sentezlenen immünglobulin antikoları ve komplemanın C3 proteinini parçalayabilirler. Ayrıca bu bakteriler, beraber buldukları fakültatif anaerob bakterileri, fagositozdan korurlar (Sundqvist, 1994).

3. Fagositik hücreden kaçabilirler. Bunu kapsülasyon ile yaparlar. Dokuya yayılır yayılmaz glikokaliks yapıda kalın bir polisakkarit örtüye (kapsül) bürünürler. Bu kapsül, fagositik hücrenin onlara adezyonuna engel olur.

a) **Kanaldan periapekse sızıntı:** Kanaldan periapekse sızan başlıca üç grup yapı vardır.

I. **Litik pulpa:** Pulpa hücreleri, kök kanalı enfeksiyonunun 3.üncü fazının başlarına kadar nekroze ve koagüle olsa bile lizis olmazlar. 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 pratik bir önemi yoktur. O sırada pulpa kavitesi içerisinde bulunan sakkaroklastik bir bakteri putrifikasyon yapamıyorsa ama yegane besin kaynağı olarak protein bulabiliyorsa, bu durumda o bakteri fenotipik adaptasyonel transformasyonlara uğrayarak proteinleri bir enerji kaynağı olarak kullanmaya başlayabilir. Atipik ve tanımlı olmayan mekanizmalar geliştirebilir, ortamdaki diğer bakterilerden bunu konjugasyon veya transdüksiyon ile öğrenebilir. S. faecalis, Eikenella corrodens ve bazı Eubacterium üyeleri sakkaroklastik olmalarına rağmen dentin proteinlerini kullanabilirler (Haapasalo, 1998). Sonuçta bağ dokusu lizis olur ve sıvılaşır, bu durumda yeni oluşan kimyasal ürünler (mikropsuz olsaydı bile), artık ait olduğu konak için yabancı bir maddedir. Litik pulpa, periapekse sızar ve immün provokasyona sebep olur.

II. **Ölü savunma hücreleri:** Daha çok birinci faza ait olan, ve pulpa dokusunda kan akımı varken buraya gelmiş olan mast hücreleri, nötrofiller ve diğer iltahap hücreleri yukarıda anlatılan mekanizma ile bakteriler tarafından parçalanırlar,

4. Yüzey antijenik determinantlarında varyeteler geliştirebilirler. Böylece immün sistem tarafından üretilen özgül antikolar bakteri yüzeyine tutunamaz.

5. Ekstraselüler veziküller salırlar, bu suretle fagositik hücreler için hedef şartırlar. 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 olanıdır.

6. Periapikal dokuya çıkıp, orada gruplar ve kümeler halinde bir araya toplanabilirler. Bu durumda konak savunma hücrelerinin bu kümeyi fagosite etmesi imkansız hale gelir ve Tip-2 aşırı duyarlılığa sebep olurlar. Bunu en iyi yapanlar *Actinomyces* türleri (bilhassa *A. israelii*) dir. Bu bakteri laboratuvarında saflaştırılıp üzerine duyarlı nötrofiller ilave edildiğinde öldükleri ve fagosite edildikleri görülür. Konak doku içerisinde ise kümeler yaparlar ve aynı olayları doku içerisinde gözlemek mümkün olmaz (Nair, 1997). Ayrıca, *Propionibacterium propionicum*, *Porphyromonas* ve *Prevotella* türleri, periapikal dokuda böyle kümeler yaparlar (Happonen ve arkadaşları, 1984).

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, Ts hücrelerini uyarak TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor) salınmasını sağlayabilirler. Böylece akut konak cevabı frenlenir ve selüler tipte aşırı duyarlılık reaksiyonun dönüşür. Bunları *Actinomyces* ve *Propionibacterium* cinsi bakteriler yaparlar. Bu bakteriler tedaviye dirençli periapikal lezyonlar yaparlar.

9. Proteolitik bakteriler (ki enfekte kök kanalında çoğunluk oluşturur) serum proteinlerini parçalayarak, antikor oluşumu için gerekli olan immünglobulinleri ortadan kaldırır. Böylece antikor sentezi gecikebilir. Ayrıca akut faz proteinlerini de ortadan kaldırarak CRP (C reaktif protein)'i engeller ve opsonizasyon mümkün olmaz (Bkz. Immün Mekanzimanın Koordinasyonu). Ayrıca IgA, IgM ve IgG antikolarının Fab parçasını, S-S bağından kırabilirler. Bu özelliğe sahip olan bakterilerin başında *Peptostreptococcus micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*, *Prevotella* ve *Porphyromonas* üyeleri gelir (Nair, 1997). Lenfosit yüzey marker'larını kendi üzerlerine çekerek, immün hücrelerin, onları görmesini engelleyebilirler, antikoların Fc parçasını bozabilirler, lökositleri paraliz eden enzimleri bulunabilir.

**III. Bakteri hücreleri ve bakteriyel ürünler:** Hangi bakterinin hangi selüler komponent(ler)i konak için antijeniktir?. Bunu bilmek zordur. Bir bakterinin herhangi bir selüler komponenti bir konak için kuvvetli antijenik olabilir, fakat aynı kimyasal madde başka bir konakta immünojenik bile olmayabilir. Enfekte kök kanalı içerisinde bulunan bir antijenik kimyasal madde, bilhassa belirli bir bakteri suşu tarafından üretiliyor olabilir, böyle antijenik yapılar vardır ve bu kimyasal mikrop artıkları kök kanalı patojenleri başlığı altında tek-tek ifade edilmiştir. Fakat her hangi bir zamanda, o bakteri, beklenen antijeni üretmiyor da olabilir. Benzer şekilde, transformasyonlar ile, aynı kimyasal ürünü, bir başka bakteri suşu da üretmeye başlayabilir. Görüldüğü üzere periapikal immün sistemi tetikleyebilecek sabit ve basit bir şablon yoktur. Kaynağı nereden olursa olsun, bakteriyel antijenlerin hepsi kök kanalı dışına sızarlar, hepsi de antijenik olabilir, en azından immünojeniktir.

Kök kanalı patojenleri (ve hatta genel olarak bakteriler) tarafından üretilen, kanaldan dışarı sızan, "mikrobiyal virülans faktörleri" (alfabetik olarak) şunlardır:

**Deoksiribonukleaz (deoxyribonuclease, DNase):** Bazı bakterilerin vücutlarında bulunabilen, tek bir polipeptit zincirine sahip, kompakt, globüler bir proteindir. Bu madde, 65 C ye ısıtıldığında reversibil olarak bozunur. Konağın nükleik asitlerine karşı bakteri hücresi tarafından sentez edilir. Bazı bakteriler, ribonüklaz (RNaz) da yaparlar. RNaz lar bir fosfodiesterazdır. Hem DNaz ve hem de RNaz konak antikoları ile reaksiyon verirler.

**Endotoksin:** Endotoksin, Gram negatif bakterilerin dış duvarında bulunan 3 tabakadan en içteki iki tabakaya birden verilen bir özel isimdir. Yani, endotoksin, LPS + Lipit-A kompleksidir. Gram pozitif bakterilerde endotoksin bulunmaz, çünkü dışduvar bulunmaz. En dıştaki diğer tabaka öz polisakarittir. Endodoksin olarak ifade edilen yapılar içerisinde konak dokuda immün reaksiyonlara sebep olan efektif molekül Lipit-A'dır. LPS ise, Lipit-A'nın taşıyıcısıdır. Endotoksin, suda çözünen bir maddedir ve moleküler mimarisi esas olarak sabittir, glikoza bağlı hidrofobik bir lipittir (2-keto-3-deoksimannooktulosonik asit ketodeoksioktonat). Lipit-A molekülü bakteriden bakteriye sadece küçük değişimler gösterir.

Penicillin gibi hücre duvarı sentezini bozan antibiyotikler ile yapılan tedavilerde, bakterinin hücre duvarında kusurlu ve/veya eksik sentez gelişir, bu durum, dış duvar defektlerine kılavuzluk eder. Penicillin ile temas eden bakteri hücresi, kendi dış duvarını tam olarak sentez edemez. Böylece, bakteri hücresi bir sferoplast haline gelir. Sonuçta bakterinin dış duvarında bulunması gereken endotoksin serbest kalır. Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında antibiyotik kullanmaya ilk başladığı

dönemde hafifçe yükselen ateşin sebebi, dış duvar mimarisi bozulan Gram negatif bakteri hücrelerinden serbestleşen endotoksinlerdir. Bu olay antibiyotik ateşi veya Jarisch-Herxheimer reaksiyonu adı ile bilinir. Hekim, hücre duvarı sentezini bozan bir antibiyotik verdikten 4-6 saat sonra başlayan ateşi yaklaşık bir gün kadar dikkate almamalıdır. Bu durum antibiyotik tedavisinin başarısız olduğunu göstermez ve o antibiyotiğin kesilmesini veya değiştirilmesini de gerektirmez. Tam aksine antibiyotik seçiminin isabetli olduğu düşünülebilir. Spiroket enfeksiyonlarının tedavisinde biraz daha sık görülür.

Çok küçük dozlarda (0.1 µg/kg) endotoksin verilmesi insanlarda lenfosit dağılım ve fonksiyonunda kayda değer düzeyde zararlı etkiye neden olur (Schein ve Schilder, 1975). Bu madde, ayrıca ağrı uyandıran bir maddedir. Parnas ve arkadaşları (1971) bakteriyel endotoksinin presinaptik sinir terminallerinde artan miktarda nörotransmitter salınmasına sebep olduğunu göstermişlerdir. Sundqvist (1976) klinik semptomlarla *P. melaninogenica* endotoksini arasında önemli bir ilişki saptamıştır. Daha sonraki yıllarda Griffie ve arkadaşları (1980) bu tespiti doğrulamışlardır.

Endodontik sorunlu dişlerin %75'inde periapikal bölgede endotoksin bulunmuştur, bu endotoksin dentin kanalcıkları içerisinde az miktarda fakat kanal duvarlarında daha fazla miktardadır (Schonfeld ve arkadaşları, 1982). Bu tespit, Dahlen ve Bergenholtz (1980) tarafından "limulus lysate" testiyle doğrulanmıştır. Dahlen ve Bergenholtz (1908), periapikal bölgede bulunan endotoksinin miktarı ile enfekte kök kanalı florasında bulunan Gram negatif bakteri sayısı arasında doğrusal bir ilişkinin varlığını göstermişlerdir. Dwyer ve Torabinejad (1981), iki grup kedinin kanin dişlerine endotoksin inoküle ettikten iki hafta sonra, endotoksin inokule edilen dişlerde periapikal lezyonun oluştuğunu ama kontrol grubunda periapikal lezyon oluşmadığını göstermişlerdir, endotoksinin ilk etkilediği hücreler pulpa fibroblastlarıdır. Pitts ve arkadaşları da benzer bir deneyi köpeklerin dişlerinde yapmış ve benzer histopatolojik sonuçlar almışlardır. Dahlen ve Bergenholtz (1980), maymun dişlerinin pulpasına *Fusobacterium*lardan elde ettikleri endotoksini inokule ederek dişlerin %22 sinde periapikal lezyonu tespit etmişlerdir. Warfvinge ve arkadaşları (1985), maymun dişlerine derin dentin kavitesi açarak *P. orale* ve *V. parvum*dan elde ettikleri endotoksini inokule etmişler ve 72 saat sonra histolojik olarak iltahap hücrelerin bölgeye geldiklerini göstermişlerdir. Bu, çok kısa bir süredir. Bu çalışmalardan çıkan sonuç, konağın endotoksine duyarlı olup olmadığının gayet önemli olduğudur. Konak ne kadar duyarlıysa doku felaketi o kadar hızlı ve sert olmaktadır. Konak doku immüntolerans gösterebiliyorsa bu bölgede doku harabiyeti pek az olabilmektedir. Bu düşünce, Wesselink ve arkadaşları (1978) tarafından doğrulanmıştır. Bu çalışmacılar, deneyden önce endotoksini parenteral olarak uygulamışlar, ve deney hayvanlarını bağışıklaştırmışlardır. Daha sonra içleri endotoksin dolu tüpleri deney hayvanlarına implante ederek, endotoksinin doku cevabına sebep olmadığını göstermişlerdir.

Endotoksin, konak dokuda tamir olaylarını başlatabilmektedir. Örneğin, pulpa dokusundan alınan endotoksin örneklerinin insan ve inek fibroblastlarında stimülatör etkisi gösterilmiştir. Pinerio ve arkadaşları (1983), yüksek konsantrasyonda (5 - 125 µg/ml) endotoksin seviyesinin hem insan hemde sığır pulpa hücrelerinde timidin sentezini stimüle ettiğini, DNA yapımını artırdığını, glikozaminoglikan 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 aktive edildiğinin belirgin bir işaretidir. Bu nedenle tamamen konağa bağlı sebeplerle endotoksinin tamir mekanizmasını da stimüle edeceği söylenebilir.

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

**Fibrinolizin** (fibrinolysin): Plazminojenin plazmine dönüşmesini sağlayan, böylece fibrin pıhtısının erimesini sağlayan bir ekstra selüler enzimdir. Bu enzim abse dış duvarındaki fibrin örtünün ortadan kaldırılarak enfeksiyonun yayılmasından sorumludur. Dolayısıyla yayılma faktörlerinden bir tanesidir. Muhtemelen subakut apselerin alevlenmesi sırasında, floradaki bakterilerin bu tür enzimatik faaliyetlerin rolü vardır. Elektroforetik fraksiyonları A ve B diye iki parçadan ibarettir. Bu enzim, bazı bakterilerde özel isim alabilir (örneğin stafilokoklarda stafilokinaz, streptokoklarda streptokinaz adını alır).

**Hemolizin** (haemolysin): Bu bakteriyel enzim, konak eritrositlerinin parçalanmasından sorumludur. Molekül ağırlığı bakteriden bakteriye değişebileceği gibi genellikle 50-60 kDa (kilodalton)dur. Ekstraselüler bir enzim olabileceği gibi, bakteri hücrelerine bağlı olarak da bulunabilir, sabit bir molekül yapısı yoktur. Etkisi serum ile ve ısıtılarak ortadan kaldırılabilir. Deterjanlar ile inaktive olmaz. Enfekte kök kanalında bulunan bakterilerden hemolitik olanlar ve üremek için hemin gereksinimlerinde bu enzimden bulunur. *Porphyromonas gingivalis* ve diğer *Porphyromonas* üyelerinde, *Streptococcus* üyelerinde bu enzim bulunur. Bazen bakterinin herhangi bir komponenti, konak eritrositlerinde hemolize sebep olabilir. Örneğin *Capnocytophaga* üyelerinde bulunan phosphoenolpyruvate carboxykinase, hemolitik bir maddedir ama hemolizin olarak sınıflanmaz.

Bakterilerin hemolizini saflaştırılarak deney hayvanlarına verildiğinde kardiyak sebepli ölümler görülür. Antijeniktir. Konakta özgül antikor cevabına sebep olur.

**Hiyalüronidaz** (hyaluronidase): Daha çok proteolitik bakteriler tarafından oluşturulan litik bir enzimdir. Bağ dokusunun temel yapılarından olan hiyalüronik asitin parçalanmasını sağlar. Böylece bakteri, bağ dokusu içerisinde ilerleyebilir. Yayılma faktörlerinden bir tanesidir.

**Jelatinaz** (gelatinase): Bu enzim bir protezdir ve jelatin isimli proteini deamine eder. Yayılma faktörlerinden birisidir.

**Koagülaz** (coagulase): Bakteri hücresi tarafından üretilen ve plazmayı koagüle eden, molekül ağırlığı 12-22 kilodalton olan protein yapısında, ekstraselüler bir enzimdir. Etki mekanizması, fibrinojenin fibrine dönüşmesini sağlayan 'trombin'in etki mekanizmasına benzer. Mikrop hücresinin dış yüzünü ve hatta enfekte dokuyu fibrin ile örterek fagositik hücrelerin buraya sokulmasına engel olur. Böylece bakteri hücresi hem serumun antibakteriyel etkisinden ve hem de fagositozdan korunur. Ayrıca endotoksik şoku amplifiye eder ve pirojendir (pirogen = vücut ısısını artıran). Birisi serbest ve diğeri bakteri hücresine bağlı olan iki tip koagülaz vardır. 1. Serbest koagülaz: Bakteri hücresinden ayrılabilir, bu anlamda bir eksotoksin sayılmalıdır. Konuşma dilinde koagülaz terimi serbest koagülazı ifade eder. Serbest koagülaz, plazmada bulunan CRF (Coagulase Reacting Factor)'ü aktive ederek etki gösterir. Bakteri hücresindeki varlığı "tüp koagülaz testi" ile anlaşılır. Bu güne kadar, antijenik özellikleri birbirlerinden farklı olan en az 4 tip serbest koagülaz tanımlanmıştır. Periapikal lezyonun ekspansiyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. 2. Bağlı koagülaz: Bakteri hücresinin yüzeyinden ayrılmaz. Böyle bakteriler plazma ile temas ettiklerinde, plazmadaki CRF'e ihtiyaç duymaksızın, hücre yüzeyinde bir fibrin örtü oluştururlar. Bu örtü fagositozdan korunmayı sağlar. Bu tip koagülazların bakteri hücresindeki varlıkları "lam koagülaz testi" ile anlaşılır.

**Kollagenaz** (collagenase): Kollajen, bağ dokusunun en önemli interselüler yapı taşlarından birisidir. Sert dokunun organik kısmı "Tip I kollajen" adı verilen bir proteindir. Kollagenaz, bakteriler tarafından üretilerek ortama salınan (ekstra selüler) bir enzimdir. Bu enzim, dokudaki kollajenin yıkımını sağlayarak bakteriyel infiltrasyonu artırır ve enfeksiyonun yayılmasına sebep olur. Yayılma faktörlerinden bir tanesidir. Bakteriler tarafından oluşturulan daha pek çok kimyasal ürün proteolitik tabiattadır. Protein yıkımını sağlayan bu enzimlerin tamamına "proteaz"lar adı verilir. Enfekte kök kanalının üçüncü fazındaki bakterilerin genellikle bu veya benzer enzimleri vardır.

**Lipaz** (lipase): Lipitleri hidrolize eden bir enzimdir. Glikolipit kompleksinin sindirimi sırasında da bakteriler tarafından kullanılır. Kök kanalı enfeksiyonunun 2. faz bakterilerinde bulunur.

**Lökosidin** (leucosidin): Bu bakteriyel enzim, konak polimorf nükleuslu lökositleri ve makrofajları üzerine litik etki gösterir. Konağın başka hücrelerine etkisi yoktur veya azdır. Bu enzim de protein tabiatındadır ve birisi F (fast), diğeri S (slow) isimli iki protein parçası vardır. F ve S protein fraksiyonları ayrı-ayrı olduklarında etkisizdir, ama birlikte olduklarında konak savunmasını engelleyici yönde etki gösterirler. Bu enzime sahip olan bakteriler, konak savunma hücreleri tarafından fagosit edilse bile, fagositik hücrenin içerisinde canlı olarak kalabilirler. Her bakteride başka bir isim ile tarif edilebilirler. (Örneğin Stafilokoklarda, Panton-Valentine lökosidini adını alır).

Kanaldan periapekse sızan başka maddelerde vardır: fosfataz, amilaz, N-asetilglükozaminidaz, esteraz, mukopeptitler, bakteri DNAsı, gliserol teikoik asitler, fosfolipitler, sitoplamik membran komponentleri, bakteriyel ribozomal proteinlerin pek çok fraksiyonu ve onların prekürsörleri, dışduvarı oluşturan peptidoglikanın kendisi ve peptit köprülerinin her birisi, nöraminidaz ve kondritin sülfataz. Bakteri toksin ve enzimlerini tek-tek ayırmaktansa, bakteri gövdesini bütünüyle antijenik kabul etmek daha doğru olabilir. Bu durumda kanal dışına sızan bakteriyel ürünler, sayıları yüzlerle ifade edilebilen kimyasal maddelerden oluşur.

a) Periapekten kanala sızıntı: Periapekten kanala olan trafik biraz daha sade ve tekdüzedir. Kanaldan sızıp geri dönen enfektif materyalin dışında, sadece ölü savunma hücreleri ve serumdan ibarettir. Bu yöndeki sızıntı, kronik periapikal enfeksiyonlar için fevkalade önemlidir. Çünkü, pulpa odası kapalı olan dişlerde, enfekte kök kanalında bulunan bakterilerin yegane beslenme kaynağı bu yöndeki sızıntı ile gelen materyaldir.

Kanal içerisindeki bakterilerin beslenme kaynağı bu yol ile gelir, böylece kök kanalı enfeksiyonu idame eder ve periapikal enfeksiyona rezervuar teşkil eder. Periapekten sızan serum içerisindeki proteinler (albumin), Peptostreptococcus, Fusobacterium, Bacteroides, Actinomyces, Veillonella ve Porphyromonas genusuna ait pek çok bakterinin major besin kaynağıdır.

### **Mikrobiyolojik bakış açısından kök kanalı tedavisi:**

Kapalı pulpası olan kök kanalı enfeksiyonlarında üçüncü faza gelindiğinde bakteri-bakteri ve bakteri-konak ilişkileri tam anlamıyla teşekkül etmiş olur. Bakteriler birbirleri ile etkileşmek sureti ile oranlarını ve hatta sayılarını sabit tutarlarken, öte yandan periapekte belirgin bir immün tahrik sebebi oluştururlar. Dinamik dengeler oluşur. İşte bu sırada bakteriler kolay incinebilir bir dönemdedir. Bu,

önemli bir avantajdır. Dişhekimi, bu fırsatı kaçırmamalıdır. Bütün işlemler veya işlemlerin çoğu ilk seansta yani pulpa odası açılır açılmaz yapılmalı, bakterilerin en duyarlı olduğu dönemde biyomekanik preparasyonun hiç değilse önemli bir kısmı bitirilmelidir (Sundqvist, 1992B), (Sundqvist, 1998). Bu işlemler hemen yapılmıyacaksa, kök kanalı tedavisine hemen başlamak doğru bir karar olmayabilir. Çünkü, açıldığı halde biyomekanik preparasyon yapılmamış ise, bir sonraki seansta bakteriler oksijen toleransı kazanarak, tedaviye direnen varyantlar şeklinde bulunabilirler. Bilhassa *Enterobacter cloacea*, *Streptococcus faecalis* ve diğer streptokoklar, yeni koşullara daha kolay adapte olurlar ve tedaviye uzun süre direnirler. Dişhekimi, bu narin ekolojiji, en zayıf olduğu ilk seansta ve bir tek defada tamamen tahrip etmeye çalışmalıdır.

Bakterilerin ortadan kaldırılabilmesi için antimikrobik kimyasal maddelerden faydalanmak pasif ve geçici bir çözümdür. Kalıcı ve doğru olan yaklaşım enfekte kök kanalının ekolojisinin düzeltilmesidir. Enfekte kök kanalının tedavisinde kalıcı bir başarı elde edilebilmek için kök kanalının ekolojik determinantlarının olabildiğince ıslah edilmesi gerekir. Dişhekimi doğru hedefe yönelmeli, zorunlu olmadıkça, antibiyotikler, prostoglandin sentezini inhibe eden veya kortizol gibi immün cevabı baskılayan ilaçlar kullanmamalıdır.

Periapikal enfeksiyonun erken dönemlerinde bakteriler henüz fagosite edilmeye başlamadan, veya kanaldan sızan bakteriler çok sayıda olduğunda periapikal dokularda, periodonsiyumda ve çevre kemik dokuda bakterilere bolca rastlanabilir. Nair (1997), bu bakterilerin elektron mikroskopta fotoğraflarını çekmiştir. Periapikal enfeksiyonda kok, çomak ve spiroketlerin varlığını ispatlamıştır. İlerleyen dönemlerde, asemptomatik periapikal enfeksiyonlarda bu bakterilerin sayıca azaldığı ve periapiksini immün hücrelerden zengin fakat bakteriden fakir bir doku haline dönüştüğü görülür. Hatta daha ileri giderek, Tronstat ve arkadaşları steril periapikal granülomlardan bahsetmektedir (Nair, 1997).

Mademki periapiks, kendi haline bırakılırsa iyileşmeye meğillidir ve orada, hasarı onarabilecek kabiliyette profesyonel bir immün savunma vardır, o halde periapiksi tedavi etmeye çalışmak yerine, enfekte kök kanal(lar)ının biyomekanik preparasyonun yapılması en doğru yaklaşımdır. Dişhekimi mikroptan fakir olan periapikal dokulara saygılı kalmalı, oraya ilaç taşımak yerine enfekte kök kanalının ekolojisini restore ve iade etmeyi hedeflemelidir. Periapiksini en iyi tedavisi belkide oraya hiç dokunmamaktır (Sundqvist, 1998), (Haapasalo, 1998). Yıllardır savunulan "taşkın dolgu" tekniğini yeniden gözden geçirmek gerekli olabilir.

Mikrobiyolojik perspektiften bakıldığında, kök kanalı enfeksiyonu, aslında, kök kanal(lar)ının fena koşulları tarafından davet edilen bakterilerin sebep olduğu bir anaerop enfeksiyondur. Buraya yerleşen mikroorganizmalar tesadüfi değildir. Hangi mikroorganizma(lar)ın o enfeksiyonda en baskın sayıda bulunduğu da tesadüfi değildir. Bütün bunlar enfekte kök kanalının ekolojisi ve konak savunması tarafından belirlenir.

Acaba aynı ağızda yer alan iki farklı dişe ait kök kanalı enfeksiyonunda daima aynı bakteriler mi bulunur? Gerçekten de aynı ağızın içerisinde ise, pulpa odaları kapalı ise ve enfeksiyon bir yıldan yaşlı ise her iki dişin de enfekte kök kanallarında birbirlerine dikkat çekecek kadar yakın bakteriler tespit edilmiştir (Aydın, 1997), (Aydın ve arkadaşları, 1998).

Cevaplanması gereken bir başka soru ise; aynı dişin tekrarlayan kök kanalı enfeksiyonlarında daima aynı bakterilerin mi yer aldığıdır. Pulpa odası kapalı olan ve kronik apikal enfeksiyonu olan bir diş, hekim müdahalesi görmedikçe, alevlenen her enfeksiyon atağında genellikle aynı veya yakın bakteri(ler) sorumludur. Ancak, iki akut enfeksiyon atağı arasında hekim müdahalesi görmüş, kök kanalları açılmış, genişletilmiş, yıkanmış ve doldurulmuş ise ve buna rağmen tekrarlanmış bir akut enfeksiyon söz konusu ise, bu durumda yeni enfeksiyondan hangi bakteri(ler)in sorumlu olduğunu kestirmek zordur. Çünkü, önceden kapalı iken, tedavi amacıyla pulpa odası açıldığında, kök kanalının ekolojisi tamamen değişir. Pulpası ağız ortamına açık olan veya fistülü bulunan enfekte dişlerin, hekim müdahalesi görmesine bakılmaksızın hangi bakteriler tarafından istila edildiğini tahmin etmek zordur, ama genellikle oksijen tolerabil bakterilerin bulunabileceğini tahmin etmek kehanet olmaz. Sundqvist (1992B)'in tespitlerine göre, tek bir bakteri ile meydana gelen periapikal enfeksiyonlar daha az semptomu olan ve kolay tedavi edilebilen lezyonlar meydana getirmektedir, fakat polimikrobiyal enfeksiyonların hem semptomları sert olmakta ve hem de tedaviye direnebilmektedir. Nair (1997)'in bulguları bunu desteklemektedir. Aynı ağızın içerisinde enfekte kök kanalları aynı veya hiç değilse birbirlerine benzer ekolojik determinantları paylaşırlar.

Dişhekimi, aynı hastanın ağızında, aynı senas içerisinde, birisi enfekte diğeri steril olan iki ayrı dişe kök kanalı tedavisi yapıyorsa, bu durumda, aynı kanal aletlerini her iki dişe de kullanmamalıdır. Eğer enfekte kanala sokulan bir kanal aleti, steril olan dişin kök kanalına da kullanılırsa dişhekimi istemeden diğeri de kontamine edebilir.

#### **Enfekte kök kanalının mikrobiyolojik muayenesi:**

Kültür tekniği ile ilgili olarak kanalda bakteri bulunan bir bölgeye ulaşılamaması veya yeterli sayıda bakteri hücrelerinin kültür ortamına taşınmaması bir sorun olarak görülmektedir. Pansuman için kök kanalına uygulanan ilacın besiyerine taşınması, vasatta özel türden mikroorganizmalar için yeterli besin maddesinin bulunmaması, kök kanalındaki serumun besiyerine taşınması gibi göz önüne alınması gereken önemli sorunlar vardır. Bunların hepsi kök kanalının mikrobiyolojik muayenesini olumsuz etkiler. Bunlardan başka kültür alınırken oluşabilen kontaminasyonlar kanalın durumu hakkında yanlış hükümlere neden olabilmektedir. Yine yanlış negatif değerlendirmeler yapılmış olabilir. Daha önemli olarak bakteri üremesi olmadan periapikal iltihap gelişebilir. Bir başka önemli sorun negatif kültür edilmesine rağmen kültür alma seansı ve dolgu seansı arasında kanalda kontaminasyon oluşabilmesidir. Bütün bunlar gözönüne alındığında mikrobiyolojik disipline tam olarak uyulması zorunluluğu açıkça görülmektedir.

Ekilmiş bir besiyerinde koloni gözlenmiyor yani bakteri üremesi yok ise kısaca negatif kültür olarak ifade edilir. Üreme varsa yani sıvı besiyerinde bulanıklık veya katı besiyerinde koloni oluşumu gözleniyorsa, pozitif kültür olarak ifade edilir. Pozitif kültürlerden bakteri numusu alınarak çoğaltılır, bakteri saf halde elde edilir (saf kültür), bir dizi standart fizyolojik ve biyokimyasal testlere tabi tutulur. Bu testlerin sonucuna göre bakterinin hangi genusa ait olduğu ve adının ne olduğu tespit edilir. Bu işlemlere identifikasyon denir ve mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından bir günde onlarca defa yapılmaktadır. İdentifikasyon amacıyla kullanılan bilgisayar programları da vardır (Aydın ve arkadaşları, 1996). Böyle bilgisayar programlarına, bakterinin şeker fermentasyon profili verildiği zaman bu bakterinin hangisi olduğunu tespit etmek daha kolay olmaktadır. Saf kültürden yeniden alınan bakteri numunesi, değişik antibiyotikler ile karşılaştırılır. İzole edilen mikroorganizmanın, hangi antibiyotiğin kaç mikrogramı ile öldüğü tespit edilir. Buna antibiyotik duyarlılık testi denir. Bu teste "antibiyogram" adı verilmez. (Antibiyogram kelimesi, bir popülasyondan elde edilen, bir bakteri türünün, epidemiyolojik farklılık gösterebilen antibiyotik duyarlılık testlerini ifade eder).

İdentifikasyon ve antibiyotik duyarlılık testlerinin sonuçları mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından kliniğe sunulur. Tedavi politikası klinik hekimi tarafından belirlenir, mikrobiyoloji laboratuvarının görevi test sonuç raporu kliniğe sunulduğu zaman sona erer.

Endodontide antibiyotik duyarlılık testleri NCCLS SC21-L standartlarına uyarak yapılır. Bu standart, M2 (disk testleri), M7 (aerobik bakterilere dilüsyon testleri), M11 (anaerobik bakterilere dilüsyon testleri), M21 (bakterisidal testler), M24 (antimikobakteriyal testler), M27 (antifungal testler) ve M31 (antimikrobiyal disk ve dilüsyon testleri) bültenlerini ihtiva eder. Bunlar içerisinde bilhassa M11-A3 bülteni kök kanalı patojenlerinin de içerisinde bulunduğu anaerobik bakterilere antibiyotik duyarlılık testlerinin nasıl uygulanacağını standart kurallarını belirler.

Enfekte kök kanalından izole edilebilecek patojen bakteriler sınırlı çeşitlilikte ve genellikle anaerobiktir.

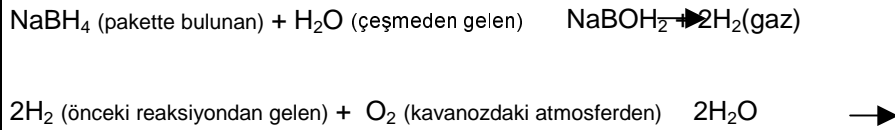
#### **Anaerobizm ve anaerobik atmosfer:**

Oksijensiz ortamda üreyebilen bakteriler anaerob bakteriler adını alır (Bkz. Bakteri-Oksijen ilişkisi). Enfekte kök kanalından gerçek patojen bakteriyi elde etmek hedefleniyorsa, alınan materyal anaerobik disipline uyularak inoküle ve inkübe edilir. Anaerob bakteriler, kapaklı kavanozlar içerisinde veya daha iyisi, glove box adı verilen hava geçirmez pleksiglas kabinler içerisinde inkübe edilir. Anaerobik materyal besiyerine ekildikten sonra, bu kabin veya kavanozların içerisine konulur. Eğer kabine konulmuşsa, ısı 37 C ye getirilir ve iç atmosferi %85 N<sub>2</sub> + %10 H<sub>2</sub> + %5 CO<sub>2</sub> karışımı bir gaz ile doldurulur. Bu gaz bileşimi, zannedildiği gibi, anaerobik atmosfer değildir, sadece anaerobik atmosferin oluşmasını sağlayan gaz bileşimidir. Anaerobik atmosferde hiç oksijen bulunmaz. Kabin içerisine uygulanan gazın bileşimindeki H<sub>2</sub> gazı, kabin içerisinde önceden bulunan havanın oksijenini titre ederek su oluşturur, bir süre sonra kabin içerisindeki oksijen tükenir. O halde gerçek anaerobik atmosfer: %85 N<sub>2</sub> + %5 CO<sub>2</sub> + %10 H<sub>2</sub>O dur. Dışarıdan gaz verilmesi işlemi, kabin iç duvarında su damlacıkları (kondensasyon sıvısı) görüldükten bir süre sonra durdurulmalıdır. Kabin içerisinde hiç oksijen bırakmamak gayreti ile daha fazla gaz uygulanır ve kabin boşluğu eksozlanmaz ise bu defa basınç yükselmesi ve H<sub>2</sub> gazı fazlası ortaya çıkarak, içerisine konulan bakterilerin üremelerini zorlaştırır. Yeni geliştirilen sistemler, indikatörler ile kabin içi basıncını, ısıyı, redüksiyon potansiyelini ve gaz bileşimini monitörize ve otomatize edebilmektedir.

Dışhekimii iddialı bir enfeksiyondan kültür yapmak gereği duyduğunda glove box satın almak zorunda değildir. Enfekte dokudan alınan materyeli anaerobik kavanozlara yerleştirilebilir veya transport besiyerine inoküle edebilir. Dışhekimii, bu kavanozları, gaz jeneratörünü ve besiyerini, hastadan materyal alacağı randevudan bir gün önce, materyali yollayacağı tıbbi tahlil laboratuvarından isteyerek temin edebilir.

Anaerobik kavanozlar, sıkı kapanan, pleksiglastan yapılmış 3500 ml lik silindirik kutulardır. Materyal, bu kavanozun içerisine yerleştirildikten sonra Gas-Pack adı ile bilinen, mektup zarfından biraz daha küçük özel paketlerden yararlanır. Bu paketlerin alüminyum ambalajı yırtılıp içerisine 10

ml çeşme suyu ilave edildiğinde CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub> gazı çıkarmaktadır. BBL ve Oxoid firmalarına ait olanları ticarete bulunmaktadır. Bu gaz jeneratörlerinin muhteviyatında 0.8 g Sodyum borohydride (NaBH<sub>4</sub>) ve 3 g Sodyumbikarbonat + Sitrik asit tabletleri vardır (Oxoid firması sitrik asit yerine tartarik asit kullanmaktadır). Kavanoz içerisindeki havanın oksijeni şu iki reaksiyon ile sarfedilir:



Sodyumbikarbonat ise kavanoz içerisinde CO<sub>2</sub> gazını temin eder. Bu maddelerin miktarları 3.5 litrelik standart kavanozlara göre ayarlanmıştır. Bir gaz jeneratörü, eksotermik bir reaksiyon ile, 1800 ml Hidrojen ve 350 ml karbondioksit gazı üretir. Kavanoz içerisindeki hava, oda atmosferinden geldiğine ve bu hava karışımının yaklaşık %20 si oksijen olduğuna göre, başlangıçta, kavanoz içerisinde 700 ml oksijen bulunmaktadır. Bu durumda gaz jeneratöründen açığa çıkan H<sub>2</sub> gazı kavanoz içerisindeki oksijeni sarfetmeye yeterlidir. Standart gaz jeneratörleri, bir anaerobik kavanozun hacmi için gerekli olan miktarda madde içerir. Bunlar sabit ve standart miktarlar olup bir anaerobik kavanoz içerisine sadece 1 (bir) tane gaz jeneratör paketi konulmalıdır. Daha hızlı reaksiyon talebi, 1 kavanoza 2 veya daha fazla gaz jeneratör kullanmayı gerektirmez. Bu durumda sodyum borohidritten gelen H<sub>2</sub> gazının fazlası, ortamın pH sını süratle düşürür. Sonuçta oluşan asit ortamda pek nadir anaeroplarda dışında anaerobik üreme olmayacaktır. Bu hataya tahammül edebilen türler Lactobacilli, Mitsoukella multiacidus ve diğer bazı kuvvetli sakkarolitik türlerdir. Bu hata, belkide ampirik bir seleksiyon yöntemi olarak kullanılabilir?!. Nonstandart ve daha küçük veya büyük kavanozlar için madde miktarları yukarıdaki formüle göre yeniden hesaplanmalıdır.

Eğer bir gaz jeneratörü su ile aktive edilip kavanoza yerleştirildikten 40 dakika sonra kavanoz kapağında dokunma ile bir ısı artışı hissedilmiyor veya kavanozun iç yüzeyinde kondensasyon sıvısı toplanmıyor ise veya (varsa) Eh indikatörü renksizleşmiyor ise kavanoz açılarak gaz jeneratörü bir yenisi ile değiştirilmelidir. Gas-Pack 100 Anaerobik sistemler 60 dakika sonra oksijen oranını %0.2 - 0.5 'e, Eh potansiyelini ise -30 mV, -229 mV'a düşürebilmektedir. 100 dakika sonra -300 mV'a düşürürler. Bu Eh potansiyeli anaeroplarda için fevkalade gereklidir, fakat ancak 1 saat sonra oluşmaktadır ve oksijene duyarlı bazı anaerobik bakteriler için makul bir yöntem olarak görünmemektedir. Bazı narin anaeroplarda, oksijen bulunan ortamda bir saat canlı kalamayabilirler. Bir isabet olarak, kök kanalı patojenlerinin büyük yüzdesi kısmen oksijen toleranslıdır. Bu sebeple, kavanoz yöntemi, dişhekimliği için pratik anlamda kısmen yeterli görünmektedir. Akademik çalışmalar için yetersizdir.

Oksijenin varlığı, anaerobik bakteriler için engelleyici midir yoksa öldürücü müdür?, oksijen miktarı artırıldığında mevcut anaerobik bakteriler ölürler mi, yoksa sadece çoğalamazlar mı?. Bu soru ilk defa Hentges tarafından sorulmuştur, fakat bu güne kadar tatminkar bir cevap verilememiştir (Balows ve arkadaşları, 1985). Zorunlu anaerobik olduğu bilinen bakteri örneklerinin birim hacimdeki canlı hücreleri sayılmış, oksijenli atmosfer içerisinde inkübe edilmiş ve bir süre sonra canlı hücre sayıları tekrar sayılmıştır. Sayılan canlı bakteri hücrelerinin azalmış olması oksijenin anaerobik bakteri hücreleri üzerine toksik etkisi olarak yorumlanmıştır (Holdeman ve arkadaşları, 1977). Benzer başka deneylerden sürekli olarak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Muhtemelen oksijen, bazı zorunlu anaerobik bakteriler için toksik etki gösterirken, bazı zorunlu anaerobik bakteriler için sadece inhibitör etki göstermektedir. Bu ve benzer deneylerin sonuçlarından anlaşılmıştır ki, anaerobik bakterilerin gereksindikleri yegane koşul 'oksijensizlik' değildir. Yıllar boyunca mikrobiyologlar, anaerobik atmosfer sağlanmasının, anaerobik üreme için yegane faktör olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak son on yıllarda anaerobizm için oksidasyon-redüksiyon potansiyelinin de (Eh) son derece önemli bir faktör olduğu açıkça anlaşılmıştır.

**Redüksiyon potansiyeli:** Bir oksitleme olayının olduğu herhangi bir kimyasal reaksiyon sırasında elektron verici ve karşılığında elektron alıcı bir madde hemen daima bulunur. Böyle dengede olan bir sisteme «redox sistemi» adı verilir. Dengedeki bir redox sisteminde yer alan iki maddenin elektrik yüklerinin mutlak değerleri birbirlerine eşit, fakat, işaretleri farklıdır. Bir redox sistemde kimyasal reaksiyonların olduğu elektron alıcı ve verici kaynakların her birisine «yarı hücre» adı verilir. Bir yarı hücrede redüksiyon olurken, diğerinde aynı hız ve miktarda oksidasyon olayı olur. Bir yarı hücrenin olduğu ama diğer yarı hücrenin ortamda yer almadığı sistemler de vardır. Örneğin elektron vermeye meyilli bir kimyasal madde ortamda yalnız başına bulunuyor ise, ve karşılığında bu elektronu alabilecek, ikinci bir yarı hücre yok ise, elektron alışverişinde denge daima redüksiyon tarafına bozulmuş olarak kalacaktır. İşte böyle sistemlerde elektron vermeye istekli olan kimyasal maddenin

elektrik yüküne «Redüksiyon Potansiyeli» (Eh) adı verilir (Singleton ve Sainsbury, 1978). Bir reaktant devreye girmediği böyle sistemler statiktir, herhangi bir elektron alışverişi olmaz. Redüksiyon potansiyeli ortam pH'sına ve ısısına gayet bağımlıdır. Örneğin  $Fe^{3+} \rightarrow Fe^{2+}$  reaksiyonunda oksidasyon yarı hücresi yoktur ve ortamın redüksiyon potansiyeli +0.6 Volttur.

Kök kanalı içerisinde sık rastlanan anaeroplara, ancak ortamın redüksiyon potansiyeli düştüğünde üreyebilirler. Bu sebeple, anaerobik bakterilerin üretilmesi istendiğinde besiyeri içerisinde redüksiyon potansiyelini düşüren kimyasal maddeler ilave edilir. Bunlar; L-cystine, cystein HCl, N-thioglycolat ve ascorbic acid tir. Bazı anaeroplara besiyerindeki Eh potansiyeline diğerlerinden daha duyarlıdır. Bacteroides ve Fusobacteriumlar bu konuda gayet seçici olup yaklaşık -40 mV veya daha düşük redüksiyon potansiyeline ihtiyaç duyarlar. Kan akımının bulunduğu dokuda redüksiyon potansiyeli +150 mV civarında iken, kan akımının durmuş olması ve nekrotik doku artıkları ortamın redüksiyon potansiyelinin -300 mV un altına düşmesine sebep olabilirler. Proteinler negatif yüklü büyük moleküllerdir, globüler yapıda uzun aminoasit zincirlerinden oluşurlar. Ortamda oksijen varken yüzey şarjları oksidasyon reaksiyonları ile dengede tutulur. Bu konuda eritrositlerin içerdiği demirli bileşikler protein moleküllerinin karşısında oksidasyon yarı hücresini oluşturarak, verdiği elektronları alırlar. Kan akımı durduğunda bu denge bozulur ve redüksiyon potansiyeli negatif değerler alır çünkü artık tek yarı hücreli bir redoks sistemi vardır. Bu sebeple kan akımı durmuş bir pulpa dokusu, anaerobik bakteri enfeksiyonlarına daima müsaittir. Hatta kan akımı durmuş her doku anaerobik bakteri enfeksiyonlarına en müsait ekolojiye sahiptir.

Yeteri kadar düşük Eh seviyesinde bir besiyeri kullanılırsa bir anaerobik bakterinin oksijenli atmosferde bile üreyebileceği gösterilmiştir (Holdeman ve arkadaşları, 1977). Oksijenin aslında enzimatik yoldan değil ama elektrokimyasal yoldan anaerobik bakterileri etkilediği savunulmaktadır. Bu görüşe göre, oksijenin anaerobik bakteriler üzerine enzimatik toksitesi bulunsaydı katalaz enziminin hiçbir anaerobik bakteride bulunmaması gerekirdi. Oksijen, sadece selüler seviyede değil aynı zamanda elektrokimyasal seviyede de anaerobik bakterilere etki eder. Oksijen molekülü, ortamdaki elektron verici bileşiklerden elektronu alarak, Eh potansiyelini yükseltmez. Eh voltajının sanıldığı kadar önemli olmayabileceğini gösteren yayınlar vardır (Noel ve John, 1986). İçerisine potasyum ferric siyanid ilave edilerek ortam Eh'sı +325 mV'a çıkarılmış olan bir besiyerine Clostridium perfringens, Bacteroides fragilis ve Peptostreptococcus magnus gibi zorunlu anaerobik bakteriler inoküle edilmiş, bu besiyerini anaerobik koşullarda inkube edilmiştir. Sonuçta bu bakterilerin yüksek Eh potansiyelinde ve anaerobik atmosferde üreyebildikleri görülmüştür (Holdeman ve arkadaşları, 1977). Ortamda bu kadar yüksek bir Eh potansiyeli mevcut iken hiçbir anaerobik bakterinin ürememesi gerektiği halde, sadece anaerobik atmosferin bulunması sebebiyle üreme olması, önceki görüşe ters düşmektedir. Bu çalışmaların sonuçları, anaerobik bir mikroorganizma için hem inkubasyon atmosferinin hem de Eh voltajının önemli olduğunu telkin etmektedir.

#### **Kök kanalından kültür yapılması:**

Enfekte kök kanalından kültür yapılması dişhekiminin hangi mikroorganizma ile karşı karşıya bulunduğunu bilmesi açısından gayet önemlidir. Bu suretle, doğru tedavi politikasını belirlemek ve iyileşmeyi monitörize etmek mümkündür. Enfekte kök kanalının steril koşullar altında açılması ve içerisine steril bir kağıt koni sokularak kök kanalı içerisindeki mikroorganizmaların bu kağıt koniye bulaşması sağlanır. Daha sonra bu kağıt koni mikroorganizmaların bolca beslenip üreyebileceği besiyerleri içerisinde bekletilerek kültürü yapılır ve üreyen bakteriler laboratuvarında identifiye edilirler.

Ne zaman kültür yapılmaz?: Bazı koşullarda enfekte kök kanalından kültür yapılması ve elde edilen sonuçlara göre tedavinin şekillendirilmesi zararlı değil ama yanlış olabilir:

**1.** Kök kanalları bir süredir (yaklaşık 2 gün) ağız ortamına açık vaziyette bulunuyor ise, bu durumda laboratuvar rapor edilecek bakteri muhtemelen bir ağız florasının üyesi olacaktır. Gerçek kök kanal patojeni yoğun streptokok ve neisseria kolonileri arasında maskelenecek ve mikrobiyoloğun gözünden kaçacaktır. Bilmek gerekirse, mikrobiyolog, daima en fazla sayıda olan bakteriyi kliniğe rapor eder.

**2.** Hasta, halen antibiyotik kullanmakta veya son 4 gün öncesine kadar kullanmaktaydı ise, bu durumda kültür yapmak hekimini şaşırtıcı ve yanlış sonuçlara sürükler. Hastanın kullanmakta olduğu antibiyotik ne olduğuna bağlı olmadan bakteri sayısı, çeşitlilik, kimliklerinde ve hatta antibiyotik duyarlılık testlerinde önceden kestirilemeyen sapmalar ortaya çıkar. Antibiyotik molekülü ile karşılaşan bir bakteri hücresi ölmeden önce defektif formlarına döner (L-form gibi). Uzayabilir, hareketli ise hareketsizleşebilir, farklı boyanabilir ve mikrobiyoloğun yanlış identifikasyonuna sebep olur. Üstelik antibiyotik duyarlılık testleri hatalı olarak tespit edilebileceğinden, antibiyotik kullanmakta olan hastalardan kültür yapılması doğru değildir.

**3.** Henüz hekim müdahalesi görmüş kanallardan kültür yapmak da hatalı mikrobiyoloji raporlarına sebep oluşturur. Kanal içerisine önceki tedavi sırasında uygulanan antiseptikler, bakteri



hücrelerinin morfolojileri ve metabolizmaları üzerinde atipik değişimlere sebep olur. Yanlış identifikasyon ve yanlış duyarlılık raporlarına sebep olur.

**4.** Hasta ile kurulan kooperasyon kusurlu ise, kültüre gerek olmayabilir.

Yukarıda sayılanlar dışında herhangi bir koşulda kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılması tedavinin prognozu üzerine olumlu yönde belirleyicidir.

Ne zaman kültür yapılabilir?: Enfekte kök kanalından kültür yapılacak vaka şu koşulları taşımalıdır:

**1.** Hasta, materyal alınacağı günden en az 4 gün öncesine kadar «hiçbir» antimikrobik kullanmamış olmalıdır.

**2.** Hasta, daha önceden sürdürdüğü ağız bakımını, materyal almak için belirlenen tarihe kadar aynen sürdürmeli, artırmamalıdır (daha doğru bir deyişle, temposunu değiştirmemelidir).

**3.** Enfekte kök kanalına son 1 hafta içerisinde hiç bir hekim müdahalesi yapılmamış olmalıdır.

**4.** Tekrarlayan kanal tedavilerinde kültür yapılacaksa, kanal içerisindeki eski kanal dolgusu sökülmeli, steril serum fizyolojik ile bol irigasyon yapılmalı, 7-10 gün kadar kavite kapalı ama kanallar boş olarak beklenmelidir.

**5.** Dişhekimi kendi kliniğine yakın olan bir mikrobiyoloji laboratuvarı ile önceden görüşmelidir. Laboratuvarın anaerobik bakteriyoloji çalışıp çalışmadığını, anaerobik kavanoz, glove-box, gas-pack, anaerobik besiyeri gibi hazırlıklarının bulunup bulunmadığını öğrenmelidir. Eğer, laboratuvar anaerobik bakteriyolojik tetkikler yapabilecek düzeneğe sahip değilse kök kanalından kültür yapılması mümkün değildir. Anaeroplardan dışındaki bakterileri çalışabilen bir laboratuvara materyal yollamak fevkalade anlamsızdır. Eğer laboratuvar anaerobik çalışma koşullarına sahip ise:

**1.inci adım:** Laboratuvara telefon ile anaerop materyalin yollanacağı gün ve saat en az 1 (bir) gün önce bildirilir. Bir adet anaerop besiyerinin kliniğe yollanması istenir. Eğer sıvı yerine katı besiyeri kullanılacaksa, bu durumda, laboratuvardan ya bir adet anaerop transport besiyeri veya anaerop kavanoz + gas-pack yollanması istenir.

Fakat bir sıvı besiyeri tercih edildiğinde başka ilave bir teçzate gerek yoktur (Bkz. esiyerleri). Bu aşamada katı besiyeri yerine, 8 ml PYG buyyon kullanılması daha pratiktir. Laboratuvar bu besiyerini bir gün öncesinden kolayca hazırlayabilir ve kliniğe yollayabilir.

**2.inci adım:** Farklı kalınlıkta 5 adet kağıt koni sterilize edilerek hazır bulundurulur. Bunun için, kağıt koniler, 5x5 cm ebadında kesilen ambalaj kağıtlarına tek-tek sarılarak üzerlerine çaplarının kaç milimetre olduğu tükenmez kalem ile yazılır ve bunlar (kuru-sıcak) sterilizatöre yerleştirilir. Bu suretle sterilize edilmiş kağıt koniler, ambalajları açılmadan raf ömürleri 10 gün kadardır. Rutubetlenirse, ambalajı açılırsa veya 10 günlük ömrü dolmuşsa, yeni bir 5x5 cm lik ambalaj kağıdına sarılarak yeniden sterilize edilebilir.

**3.üncü adım:** Sorunlu diş açılmadan önce:

**a)** Eğer sıvı besiyeri kullanılacak ise bu besiyeri içerisindeki çözünmüş atmosferik oksijenin uzaklaşması gerekir. Bu amaçla, bir kaynatma kabı içerisine su doldurulur, sıvı besiyeri içeren tüp bu suyun içerisine konularak ocağa yerleştirilir ve kaynamaya bırakılır. Toplam 10 dakika kaynaması ve sonra kendi halinde soğuması gereklidir. Bu işlem randevudan 15 dakika önce bitmiş olmalıdır.

**b)** Hasta ağızını 2 dakika boyunca su ile çalkalar,

**c)** Kavite açılmadan önce steril bir pamuk pelet %10 povidon-iodine solusyonuna (BATTICON, BETADINE, BATIODIN, IODEKS, ISOSOL POLYOD solusyon) batırılarak steril bir pens ile diş üzerine bırakılır, 2 dakika bu şekilde beklenir,

**d)** Hasta ağızını tekrar 2 dakika boyunca su ile çalkalar, rubber dam bu aşamada takılır. Salya emici yerleştirilir

**e)** Steril bir pamuk pelet %70 lik etil alkole batırılır, şişenin kenarına bastırılarak fazla alkol pamuk üzerinden alınır ve pamuk pelet dişin yüzeyine sarılır, (bu müdahale bakterileri öldürmez, bakterileri diş yüzeyine yapıştırır ve oradan kalkmasına engel olur, böylece kağıt koni diş kuronuna kaza ile temas etse bile kontaminasyon şansı azalır)

**f)** Diş, hava-su spreji ile yıkanmaz, çünkü aeratörün su ve hava tankında bulunabilecek bakteriler hiç de azımsanacak miktarda değildirler.

**g)** Steril bir frez ile kavite açılır, açıksa genişletilir ve kanal ağız(lar)ı bulunur.

**h)** Steril ve uygun çaptaki bir kanal eğesi ile apekse kadar ilerlenir ve hafifçe kazınarak çekilir. Diş devital ise, bu işlem, genellikle anestezi gerektirmez.

**4.üncü adım:** Önceden sterilize edilmiş ve kanal içerisinde rahat hareket edebileceği düşünülen kağıt koni, sterilizasyon için sarıldığı kağıt ambalajından çıkarılır, steril bir pens ile kalın tarafınsan tutularak, ince ucu kanal içerisine itilir. Mümkün olan en derin şekilde ilerletilir, hasta ağrı duyduğunu işaret veya telkin ediyorsa 1 mm kadar dışarı çekilir. Hafifçe oynatılarak kanal duvarlarına sürtünmesi sağlanır. Bu vaziyette 5-10 saniye beklenir, sonra dışarı çekilir.

**5.inci adım:** Kağıt koni tatbik edildikten sonraki aşamada bir kaç varyasyon tarif edilmiştir:

**a) Kağıt konin ucu ıslak değilse**

**1. Doğrudan ekilir:** Serene ve Mcdonald (1969), çalışmalarında ilk kullanılan kağıt konilerin daha yüksek oranda pozitif kültür sonuçları gösterdiğini bildirmişlerdir. Çalışmacılar kültür alınmasının o randevudaki kanal irrigasyonu ve genişletilmeden önce yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.

**2. İlk kağıt koni atılır:** Kanal, 2 ml steril serum fizyolojik ile yıkanır, yeniden kağıt koni yerleştirilir ve bu yeni kağıt koni ekilir. Bu sırada kontaminasyon riski vardır.

**b) Kağıt koninin ucu ıslak ise:**

**1. Doğrudan ekilir.**

**2. İlk kağıt koni atılır.** Kanala yeni bir kağıt koni itilir, bu yeni kağıt koni ıslak olsun olmasın ekilir,

**3. İlk ve ikinci kağıt koni atılır.** Kanala yeni bir kağıt koni itilir, yaygın ıslaklık kayboluncaya kadar yeni bir kağıt koni yerleştirilir, hafif bir ıslaklık tespit edilebiliyorsa son uygulanan kağıt koni ekilir. Buradaki düşünce şudur: Eğer periapikal eksüda fazla ise içerisinde bulundurabileceği konak antikorlarını besiyerine taşımamak ve böylece besiyerine aktarılan bakterilerin daha bol üremesini temin etmektir. Diğer yandan, gereğinden fazla manüplasyon ve zaman kaybına bağlı olarak bazı narin anaeroplardan hava ile temas ederek ölmesi gibi bir riski vardır.

**4. Kanal yeteri kadar geniş çaplı ise,** ve yeteri kadar bol pü geliyorsa, steril bir enjektör kanala sokulur, aspirasyon yapılır. Bu yöntem, en ideal anaerobik materyal alma yöntemidir ve kağıt koni yönteminden daha üstündür. Fakat her zaman mümkün olamamaktadır. Bu şekilde materyal almak mümkün olmuşsa, enjektör pistonundaki eksüdanın köpüklenmesi fiske vurularak giderilir, enjektörün havası alınır, sonra enjektörün iğnesi sıvı besiyeri içerisine daldırılır ve eksüda buraya «yavaş-yavaş» ve «sallamadan» bırakılır. Veya bu enjektörün havası alınıp laboratuvara bu şekilde yollanır. Yollanmadan önce iğne ikiye katlanmalı veya iğne ucu bir kurşun kalem silgisine aplanmalıdır. Böylece enjektör içine hava girmesi engellenir.

Eğer patojen mikroorganizma oksijene çok duyarlı bir mikroorganizma ise bu işlemler sırasında zarar görebileceği endişesi ile, bazı yazarlar bu aşamada kanal içerisine azot gazı üfleyen bir kanül sokulmasını tercih ederler (Farber ve Seltzer, 1988). Bu durumda kanal içerisindeki duyarlı bakteri oda atmosferindeki oksijen ile değil tüpün içerisinden gelen azot gazı ile temas edeceğinden ölmeyecektir.

**6.ıncı adım:** Yukarıdaki metotlardan herhangi birisi ile alınmış olan materyal (kağıt koni),

**a) eğer sıvı besiyerine ekilecekse:** Kaynamış ve yanak yakmayacak kadar soğumuş olan besiyerinin kapağı bir bunzen bekinin hemen yanında açılır, kağıt koni tüpün içerisine atılır, ve tüpün kapağı hemen kapatılır. Bu işlemi çabuk yapmak ve alevin en çok 1-2 cm uzağında çalışmak gerekir. En önemli kural tüpü asla sertçe sallamamaktır. Bu tüp sallanmadan laboratuvara teslim edilir.

**b) eğer katı besiyerine ekilecekse:** petri kutusunun kapağı açılır, steril pens ile tutulan kağıt koni agar yüzeyine bastırılır, sert hareketlerle sürtülür, yüzeye iyice yayılır, kağıt koni agar yüzeyine saplanır ve o orada saplanmış şekilde bırakılır. Petri kutusunun kapağı kapatılır. Hiç vakit kaybetmeden, petri kutusu anaerobik kavanoz içerisine konur. Bir adet gas-pack'in ambalajı yırtılır, içerisine 10 ml çeşme suyu ilave edilerek kavanoz içerisine bırakılır, kavanozun kapağı süratle kapatılır, iyice sıkılır. Anaeroplardan oksijen temasına tahammülsüz olduğu daima hatırlanmalıdır. Bütün işlemler 2-5 dakikayı geçmemelidir. Bu kavanoz, sallanmadan laboratuvara teslim edilir.

Laboratuvara teslim ederken hasta adı, soyadı, yaşı, halen herhangi bir ilaç kullanmakta olup olmadığı, materyalin enfekte kök kanalından alındığı, hekimin adı ve telefonu yazılmalıdır.

Bu adımda kullanılacak bazı hazır paketler vardır. Hasta başında anaerop materyal alma ve transport işleminde kullanmak için ticaretten temin edilebilecek bazı kitler şunlardır: BACTEC 460, BACTEC NR 660, BACTEC NR 720, BACTEC NR 860, BACTEC NR 7A, BACTEC NR 17A, BACTEC NR 27, BACTEC Plus 26/27, BACTEC 460. Bu besiyerlerinin kullanım talimatlarına uyulduğunda klinik önemi olan pekçok anaerop mikroorganizmanın izolasyonu mümkündür. Genel olarak içeriklerinde PYG broth, Chopped-Meat broth, Enriched Thiogluconate broth, PY broth bulunur, ambalaj ve standardizasyonları hasta başında çalışmaya müsaittir, birçoğu için ayrıca bir transport malzeme gereksinimi yoktur. Prospektüslerinde kullanım kılavuzları bulunur. Yalnız kök kanalı enfeksiyonları için değil, aynı zamanda, derin perimandibüler localardan ve periodontal enfeksiyonlardan da, materyal almak amacıyla kullanıma müsaittir.

**7.inci adım:** Seanslar arası kontaminasyonu engellemek amacıyla kanal çok iyi kurutulup, kavite gayet sıkı bir şekilde kapatılır. Hastaya laboratuvar test sonuçlarının belli olacağı tarihe göre yeni bir randevu verilir. Kanalın kuru bırakılması önemlidir.

Yukarıda anlatılan materyal alma prosedürleri Möller (1966) tarafından tanımlanmıştır, halen en geçerli metot budur. Periodontit, perikoronit, parulis, bütün periapikal enfeksiyonlar ve

etromandibüler enfeksiyonlarda kağıt koni yöntemi kullanılabilir. Sıvı besiyeri ile çalışmak, fevkalade pratik bir yöntemdir, fazla araç gereç gerektirmez, fakat bazı anaeroplara bu yöntem ile üretilmeyebilir. Buna rağmen dişhekimiğinde kullanılabilecek favori yöntem budur.

Mikrobiyoloji raporunun değerlendirilmesi: Laboratuvar, hangi patojen bakterinin ürediğini ve o bakterinin antibiyotik duyarlılık test sonuçlarını bir rapor halinde dişhekimine bildirir. Rapor formatı her laboratuvar için farklıdır ve bunun pratik hiç bir önemi yoktur. Fakat genellikle ilk satırda hasta adı, soyadı, yaşı, materyalin nereden alındığı bilgileri bulunur. Daha sonra hangi bakterinin ürediği yazılıdır. Eğer enfekte kök kanalında üreyen bakteri yukarıda anlatılan kök kanalı patojenlerinden birisi değilse veya onlarla akrabalığı olan bir bakteri değilse kültürün doğrulama amacı ile tekrarlanması gerekebilir. Örneğin laboratuvar, bir *Nesissaria*, *Candida*, difteroid, Gram negatif barsak çomakları veya stafilokoku patojen mikroorganizma olarak bildirmişse materyal alma işleminde bir kontaminasyon olduğu gayet açıkça bellidir. Veya, laboratuvar hatalı anaerobik çalışma yapıyor da olabilir.

Anaeroplara uygulanabilecek antibiyotik duyarlılık testleri standard Kirby-Bauer yöntemi değildir. Bu sebeple bir anaerop patojen mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık test sonuçları alışlagelmiş şekilde 10 mm, 18 mm, 30 mm gibi rakamlar içermez. Anaeroplara antibiyotik duyarlılık testleri tüp dilüsyon yöntemi ile yapıldığından ve okumalar optik olduğundan değerlendirmeler 0-100 arasında olacaktır ve hatta bu sayı ondabirler hanesine kadar hassasiyet ile rapor edilecektir. Bu yöntem "Wilkins-Thiel, 1973" yöntemi denir (Beşe, 1989). Aşağıda örnek bir mikrobiyoloji laboratuvar raporu vardır:

#### Antibiyotik duyarlılık Raporu

Hasta adı: Ahmet Ersoy

Yaşı: 25

Materyalin nereden alındığı: #14 enfekte kök kanalı

Doktorun Adı: Tayfun Alaçam

Laboratuvara geliş: 25.09.1998 Sa:13:10

Rapor tarihi: 02.10.1998

Üreyen bakteri: *Porphyromonas asaccharolytica*

Antibiyotikler	Duyarlık
Trimethoprim + sulfamethoxazole (SXT)	23
Piperacillin (PIP)	87.8
Sulbactam + cefoperazoneSCF)	86
Erythromycin (E)	83
Tetracycline (Te)	45.3
Azithromycin (AZM)	36.5
Amoxicillin + clavulanic acid (AmC)	92
Ciprofloxacin (CIP)	4
Clindamycin (CC)	91.4
Netilmicin (NET)	78.3
Cefuroxime (CXM)	65
Metronidazole (Mz)	91.1

Bu örnek raporda materyalin alındığı tarih ile raporun teslim edildiği tarih arasında yaklaşık bir hafta vardır. Bu süre, *Porphyromonas*lar için doğrudur. *Actinomyces*ler ve *Fusobacterium*lar için daha fazla zaman gerekli olabilir. *Streptococcus* ve *Enterobacter* üyeleri daha erken tarihte rapor edilebilirler. Burada rapor edilen *Porphyromonas* üyesi gerçek bir kök kanal patojenidir, laboratuvar anaerobik disipline uygun çalışmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde duyarlılık parametreleri 0-100 arasında verilmiş olduğuna göre laboratuvar bu testleri tüp-dilüsyon yöntemi ile yapmıştır ve bu yöntem anaeroplara için en makul yöntemdir. Hekim bütün bunları denetlemelidir.

Raporda verilen antibiyotik duyarlılık parametreleri, içerisinde bakteri üretilen sıvı besiyerinin ışığı ne kadar geçirdiğini ifade eder. Eğer inkübasyonu takiben tüp içerisinde bulanıklık oluşmuşsa bu durumda o tüpten daha az ışık geçecektir. Başlangıçta berrak olan tüpten geçen ışık miktarı 100 sayısına kalibre edilir. O halde optik transmittans 100 ise o besiyeri berraktır ve hiç bakteri ürememiştir. Optik transmittans sıfıra yaklaştıkça, ışık o tüpten yeterince bol geçemiyor demektir ve yoğun bakteri

üremesi olduğunu gösterir. Yukarıdaki örnekte, bakteri üremesi, erythromycin bulunan tüpte pek az bulanıklık oluşturmuş ve optik transmittans 83 olmuştur. Aynı bakteri, ciprofloxacin içeren tüpte bolca üremiş, yoğun bulanıklık yapmış ve optik transmittans 4 olarak bulunmuştur. O halde, erythromycin, bu Porphyromonas asaccharolytica cinsi için ciprofloxacin'den daha etkilidir. Yani, bu sayılardan hangisi daha yüksek ise o antibiyotik o bakteriyi daha kolay öldürebiliyor demektir. Yukarıdaki örnekte en etkili antibiyotikler Amc, CC ve Mz'dir. Dişhekimi, bu enfeksiyon için, bu antibiyotiklerden hastasına en uygun olanını verebilir.

**Hangi antibiyotik?:** Bu bilgi, enfeksiyon amiline doğrultulmuş iyi bir silahtır. Bu bakteriye en etkili antibiyotikler belli olmuştur. Hangisini kullanmak daha doğrudur? Bu örnekteki hastanın akut periapikal apsesi varsa, yüzünde ödem varsa ve ateşi yükseliyorsa, kök kanalı drenajı ve sistemik antibiyotik uygulamasına gerek vardır. Sesli tartışalım:

Amc ve Mz, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder, CC is ribozomal RNA inhibitörüdür. Mz kemik içerisine CC'den daha az penetre olur, bu sebeple raporda görülen başarıyı enfeksiyon odağında elde etmek zordur. Bu antibiyotiği listemizden silebiliriz. Netilmicin'i listemizden silebiliriz çünkü zorunlu anaeroplara aminoglikozitlere duyarlıdır (Bryan ve Kwan, 1981), antibiyotik duyarlılık testlerinde genellikle duyarlı gibi tespit edilirler. Öte yandan Amc ve CC kemiğe çok iyi penetre olur fakat etki mekanizmaları farklıdır. Amc'deki amoxicillin, bir penicillin türevidir, hastanın allerjisi yoksa kullanılabilir. Kök kanalı enfeksiyonunun oral flora ile bir irtibatı var mıdır?, eğer fistülü varsa veya kanal ağıza açıkta kalmış ise, muhtemelen Porphyromonas asaccharolyticanın en az bir tane fakültatif veya aerotoleran partneri vardır. Bu fakültatifler üzerine CC değil, Amc daha etkilidir. Amc, hem patojen olanı hem de fakültatif flora üyelerini etkileyecektir. Eğer bu enfeksiyon tamamen kapalı ise, muhtemelen bu bakteri florada tektir veya partnerleri de kendisi gibi anaerobiktir ve CC bunlar için daha efektiftir. CC verebilmek için sindirim kanalının sorunsuz olması gerekir, bu durum anamnez ile doğrulanmalıdır. Gastrit, peptik ülser, özofajit gibi rahatsızlıklar ve karaciğer hastalıkları CC kullanımına kontrendikasyon teşkil eder. Çünkü bu antibiyotik enterohepatik dolaşıma katılır. Amc ise böbrek problemi olan hastalarda sorun yaratır. Hastanın yaşı 50 ve daha fazla ise Amc emniyet telkin ederken, kapalı apselerde CC'nin daha etkili olduğu bilinmelidir. Antibiyotiklerin fiyatları da burada düşünülebilir.

Bu bakteri PABA analoglarına duyarlı olduğuna göre (optik transmittans = 23) folik asit sentez edememektedir, folik asit ihtiyacını dışarıdan karşılamaktadır. Bu durumda ribozomal RNA inhibitörü olan CC bir tercih sebebi olabilir. Bu bakteri,  $\beta$ -lactamase inhibitörü içermeyen penicillinlere mesela piperacillin'e dirençli olduğuna göre (optik transmittans 87.8), demekki bu bakteri  $\beta$ -lactamase üretmektedir. O halde her ne kadar raporda yazmıyor olsa bile sulbactam+ampicillin veya ticarcillin de menüye eklenebilir. Hastanın penicillin allerjisi varsa ve Amc verilmesi düşünülüyorsa, alt sıralarda olmasına rağmen erythromycin verilebilir. Hasta anemi tedavisi amacı ile bir demir preparatı kullanmakta ise CC verilmemelidir. Hasta hamile bir kadınsa hiç antibiyotik vermemek akıllıca olur veya yukarıdaki örnekte yazmıyor olsa bile potenslere iyi bağlanan cloxacillin, dicloxacillin, spiramycin, ampicillin türevleri verilebilir. Bunların içerisinde Amc bir ampicillin türevidir.

Bu örnek bakteri için lokal uygulanabilecek en iyi müdahale, drenaj yapılması ve kanalların oksijenli su ile irigasyonudur. Sistemik antibiyotik seçimi, hakkında daha detaylı bilgiler "antibiyotikler" bölümünde verilmiştir.

#### **Mikrobiyolojik muayene yapılmadan antibiyotik seçimi:**

Bu durumda istatistiklere ve başkalarının düşüncelerine kapsamlı bir inceleme gerekir. Bunlardan bazıları:

Aydın (1997), 58 tane enfekte kök kanalından 73 tane anaerobik bakteri üretmiş ve Amoxicillin + clavulanic acid (AmC)'in bu bakteri popülasyonuna en etkili antibiyotik olduğunu göstermiştir. Liebana ve arkadaşları (1991) streptokokların penicillin ile daha kolay inhibe olabileceğini yazmaktadır. Pajukanta (1993), 82 P. gingivalis suşunu incelemiş ve çoğunu azitromisine duyarlı bulmuştur. Sato ve arkadaşları (1993), endodontik lezyonlarda ciprofloxacin, metronidazole ve cefaclor kombinasyonunun etkili olduğunu yazmaktadır. Fakat pek çok yazar kök kanalında  $\beta$ -lactamase yapabilen bakterilerin baskın olduğu görüşünde birleşmektedir. Bu nedenle, kök kanalı enfeksiyonlarında  $\beta$ -lactamase inhibitörü ilaçlar daha etkin olabilmektedirler (Yüksel ve Verimer, 1993). Hangi bakterinin hangi antibiyotiğe hangi konsantrasyonda duyarlı olduğu önceki bölümlerde açıklanmıştır. Dişhekimi, laboratuvarından dönen raporun ne kadar gerçeğe yakın olduğunu denetlemeli, gerekirse laboratuvarı uyarmalıdır.

#### **Mikrobiyoloji laboratuvarından neler istenebilir?**

Dişhekimi yukarıda anlatılan şekilde aldığı materyali mikrobiyoloji laboratuvarına yollarken şu tetkiklerin yapılmasını isteyebilir:

1. Patojen mikroorganizma(lar)nın tespiti
2. Patojen mikroorganizma(lar)ın antibiyotik duyarlılık testi

3. Patojen mikroorganizma(lar)nın sayısı  
 4. Floradaki bütün bakterilerin tespitini isteyebilir, daha sonraki aşamada, bunların içinden herhangi bir kaçına antibiyotik duyarlılık testi uygulanmasını isteyebilir.  
 5. Eğer yollanan materyal enjektör içerisine alınmış bir sıvı ise, bu durumda, materyalin mikroskopisini (muhteviyatı hakkında bilgi) isteyebilir. Örneğin aspire edilen materyal eksüda değil kist sıvısı olabilir.

Endodontik Mikrobiyolojide kullanılan besiyerleri:

Endodontik amaçlar ile anaerop ekim yapılabilecek başlıca besi yerleri ve terkipleri şöyledir:

**1. BHI BLOOD AGAR:** (Beyin-kalp-infüzyon-kanlı agar, Brain-Heart-Infusion-Blood Agar)

BHI agar(BBL, Difco)	26 g
Agar	2.5 g
Distile su	1000 ml

Maddeler su içerisinde karıştırılarak pH=7.4'e ayarlanır. Kaynatılır, otoklavda sterilize edilir. 45 C ye kadar soğuması beklenir. Aseptik şartlarda %5 defibrine koyun kanı ilave edilir, karıştırılır, petri kutularına dökülür. Genel olarak bütün anaeroplara için kullanılabilir. Pek çok anaerop bakterinin üretilmesi için bu besiyerinde 5-7 günlük inkübasyonları yeterli olmaktadır.

**2. CDC ANAEROP AGAR:** (Centre of Disease Control Anaerop agar)

TSA* (BBL)	40 g
Agar	5 g
Yeast extract	5 g
Hemin	5 mg
L-cystine	400 mg
Vit K1	1 ml
Distile su	1000 ml

(\* , Bazı kaynaklarda, bu besiyerinin terkipleri, TSA 15 g, ve Phytone (BBL) 5 g şeklinde yer almaktadır ve AnaBAP -Anaerop Blood Agar Plate- olarak anılmaktadır).

Maddeler karıştırılarak kaynatılır, ayrı bir tüp içerisine %40 lık NaOH den 2-3 ml konular, hemin ve L-cystine ilave edilir. Isıtılarak tamamen çözünmesi sağlanır ve besiyerine ilave edilir. pH = 7.5 a ayarlanır, otoklavda sterilize edildikten sonra, 45 C ye soğutulur, aseptik olarak %5 defibrine koyun veya tavşan kanı ilave edilip karıştırılır, Vit K1 in alkol içerisindeki %1 lik stok solusyonu ilave edilir, petri kutularına dökülür. Anaeroplara için genel amaçlı besiyeridir. Disgonik (zor üreyen) suşların üremesi için önerilmektedir.

**3. Enriched THIO:** (zenginleştirilmiş THIO)

THIO besiyeri hazırlandıktan sonra otoklavdan çıkarılıp 45 C ye soğutulur ve içerisine; Vit K1 sol(0.1 µg/ml), Sodium bicarbonate (1 mg/ml), Hemin (5 µg/ml), tavşan veya at kanı (%10) eklenir. Genel amaçlı olarak, disgonik Actinomycesler için kullanılabilir veya backup kültürler için elverişlidir.

**4. PEA:** (Phenyl Etyl Alcohol Agar)

Trypticas peptone	23 g
Glucose	1 g
Yeast extract	2 g
NaCl	5 g
Hemin %1 sol	10 ml
Vit K1 %1 sol	1 ml
L-cystine	0.4 g
Agar	15 g
Koyun kanı	50 ml
Phenyetyl alcohol	2.7 g
Distile su	1000 ml

Hazırlanışı CDC anaerop agar gibidir. Fakültatif Gram negatif çomakları, bilhassa Proteus türlerini baskı altına alır. PEA uçucudur, bu sebeple petri kutuları selafon bantla sıkıca kapatılmalıdır. Veya vida kapaklı tüpler kullanılmalı ve +4 C de (buzdolabında) bekletilmelidir. Genellikle anaerop bakterilerin üreyebilmesi için 24-48 saatlik inkübasyon süresi yeterli olmaktadır. Bu besiyeri fakültatif bakterileri elimine eder ve Gram negatif anaeroplara üremelerini artırır.

**5. PEPTONE-YEAST EXTRACT-GLUCOSE (PYG) BROTH:**

Trypticase	0.5 g
------------	-------

Peptone	0.5 g
Glucose	0.1 g
Yeast extract	1 g
Cysteine HCL	0.4 mg
Hemin	0.5 mg
Vit K1(stok sol.)	0.1 ml
Distile su	100 ml

Bu besiyeri anaeroplara antibiyotik duyarlılık testlerinde tüp dilüsyon yöntemi için kullanılır. Glucose bu besiyerinin terkiibinden çıkarılırsa bu besiyeri PY Broth adını alır. Bu durumda glukoz yerine başka şekerler ilave edilebilir ve anaerop bakterilerin şeker fermentasyonlarının incelenmesi amacı ile bazal medium olarak kullanılır.

#### 6. THIO: (Thioglycolate broth)

Peptone	20 g
L-cystine	0.25 g
Glucose	6 g
NaCl	2.5 g
Na-thioglycolate	0.5 g
Sodium sulfite	0.1 g
Agar	0.7 g
Distile su	1000 ml

L-cystine hazırlanışı CDC anaerop kanlı ağardaki gibidir. pH= 7.2 ye ayarlanıp her tüpe en az 8 ml olacak şekilde konulur. Genel amaçlı olarak kullanılabilir veya backup kültürler için elverişlidir. Ayrıca Actinomyceslerin primer izolasyonunda kullanılabilir. Resazurin bir renk indikatörü olarak ilave edilerek modifiye edilebilir (resazurin bir redükleyici değildir, Eh potansiyelini düşürmez, monitörize eder).

Fulghum ve arkadaşları (1973) pulpa patojenlerini Virginia Politeknik Enstitüsü metodu (VPI) ve tioglikolatlı besi yerinde elde edilen örneklerle karşılaştırmışlardır. VPI metodunda % 75 üreme olurken, tioglikolatlı besi yerinde % 33 pozitif gelişme kaydedilmiştir. Kolay hazırlanması nedeniyle birçok anaerobik çalışmada THIO besiyeri kullanılmaktadır. Bu besiyerinin kök kanlı patojenleri için ideal olduğunu söylemek zordur. En azından PYG'den daha iyi olmadığı açıktır.

#### 7. TSA:(Trypticase Soya Agar)

Trypticase	15 g
Phytone	5 g
NaCl	5 g
Agar	15 g
Distile su	1000 ml

Maddeler karıştırılarak pH = 7.3 ± 0.2 ayarlanır, kaynatılır, otoklavda sterilize edilir. 45 C ye soğutulur, aseptik olarak %5 defibrine koyun veya tavşan kanı ilave edilip karıştırılır, bütün anaeroplara için genel kullanıma uygundur.

Bunlardan başka Prereduced Anaerobically Sterilized (PRAS) besiyerleri de vardır. Bütün anaerop besiyerlerinin taze hazırlanmış olması ve sıvı besiyerlerinin hacminin en az 8 ml olması önerilmektedir. Çünkü tüp içerisindeki sıvının üst kısımlarında atmosferdeki oksijenin bir kısmı çözülmüş halde bulunacaktır. Tüpdeki sıvının yüksekliği ve viskozitesi arttıkça tüpün dip kısımlarında daha oksijensiz bölgeler elde edilebilir. Bütün anaerop sıvı besiyerleri kullanılmadan önce 10 dakika kaynatılmalı ve içerisinde çözülmüş olarak bulunabilecek oksijen uzaklaştırılmalıdır. Sıvı besiyerinin kaynatılmasının amacı besiyerinin sterilizasyonu değil yüzeydeki oksijen saturasyonunun giderilmesi ve ortamın redüksiyon potansiyelinin düşürülmesidir. Daha sonra sıvı besiyeri oda ısısına soğutulur. Bu sırada tüpün çalkalanması ve sallanması sakıncalıdır. Çünkü, sıvı yüzeyinde oluşabilecek titreşimler atmosferdeki oksijenin besiyeri içerisinde yeniden çözünmesine sebep olabilir. Ayrıca, sıcak besiyerini ani olarak soğutmaktan da kaçınılmalıdır. Bu durum ısı farkına bağlı olarak sıvının dip ve yüzey tabakaları arasında konveksiyon akımları oluşur ve havadaki oksijenin sıvı besiyerinin yüzey tabakalarına absorpsiyonuna sebep olur. Bu tip istenmeyen durumlar besiyeri içerisine bir oksijen indikatörü (resazurin veya glukozlu metilen mavisi) katılarak gözlenebilir. Resazurin oksijen ile temasında (veya kuvvetli ışık altında!) kırmızı renk alır. Resazurin gibi indikatörler anaerop ortamın oluşmasını değil oksijen seviyesinin monitörize edilmesini sağlar. İnokülasyonu takiben oksijen indikatöründe oluşabilecek renk değişimleri önemsizdir. Bütün anaerop besiyerleri sıkı kapatılarak karanlıkta ve buzdolabında (buzlukta değil) saklanmalıdır.

### **Kök kanalı mikroorganizmalarının belirlenmesinde kullanılan diğer yöntemler**

Klinik örneklerden spesifik bakterilerin identifikasyonu için kullanılan diğer yöntemler arasında DNA probe ve immün floresan mikroskopi sayılabilir. Dokulardaki ve hücrelerdeki antijenler için spesifik boyama reagentleri kullanıldığında antişkorlar boya ile kombine olmadıkça veya endikatör olarak izotop kullanılmadıkça görülmezler. Endirekt immüb floresanın esasları iki antijen antikor reaksiyonuna dayanır. Spesifik bakteriyel antijenler bunlara yönelen antikorlarla reaksiyona girer. Fluorescein isothiocyanate ile konjuge olan ikinci antikor ilk antijen antikor kompleksinin karşısında yönelir ve floresan mikroskopunda gözlenir.

Bu tekniğin klinik avantajı labeled bakteriyel hücrelerin başlangıç örnek alımından itibaren 2-3 saat içinde gözlenebilmesi, pozitif hücrelerin morfolojisinin yanlış pozitif reaksiyonlardan kaçınılarak gözlenebilmesi ve floresans gösteren hücrelerin total hücre sayımına göre hesaplanabilmesidir. İndirekt immün floresans ile hücrelerin yaşayabilmeleri önem taşıyabilmekten çok az sayıda bakterileri değerlendirebilmektedir.

### **ENDODONTİDE SİSTEMİK KULLANILAN ANTİBİYOTİKLER:**

Endodontide sistemik olarak kullanılması düşünülen bir antibiyotik şu özelliklere sahip olmalıdır:

1. Endodontik infeksiyonlara özellikle etkili seçilmiş antibiyotikler kullanılmalıdır. Antibiyotiğin anaerobik etkinliği önem taşır
2. Tercihan bakteriyostatik değil bakterisid olmalıdır.
3. Bakteriler bu antibiyotiğe kolay direnç oluşturamamalıdır.
4. Uzun süre ve yüksek doz kullanımda yan etki göstermemelidir veya en az yan etkiye sahip olmalıdır.
5. Hedef bakteri için MIC ve MBC değerleri düşük olmalıdır.
6. Yüksek dozları bile konak tarafından tolere edilebilmeli, konakta duyarlılığa sebep olmamalıdır.
7. Toksik etkisi minimum olmalıdır.
8. Doku sıvıları, eksuda ve bilhassa kemik dokuya kolay geçebilmelidir, apse odağına diffuze olabilmelidir.
9. Suda ve lipitte çözünebilirdir.
10. Oral yoldan kullanılabilir.
11. Atılımı kolay olmalıdır.
12. Ticarete kolay bulunmalı, ucuz olmalı, stoklanabilmeli, raf ömrü uzun olmalıdır.

### **Antibiyotiklerin farmakokinetiği, absorpsiyon kinetiği ve metabolizması:**

Antibiyotikler organizmaya ağız yolu ile (oral) veya enjeksiyon yolu ile (parenteral) verilebileceği gibi topikal (damla, pomat, sprey, solusyon) olarak da uygulanabilir. Bazı antibiyotikler sadece ağız, bazıları sadece damar yolu veya sadece kas içerisine verilebilirlerken, bazı antibiyotiklerin hem oral, hem topikal ve hem de parenteral kullanımları mümkündür. Antibiyotiğin veriliş mekanizması antibiyotik molekülünün kimyasal özellikleri ve farmakokinetiği ile belirlenir ve sınırlanır. Ticari formunun içerisinde antibiyotiğin etkili maddesi varsa bu ilaç topikal olarak uygulanabilirken (rifocin, furacin, gentamicin gibi), eğer etkili molekülün esterleri veya suksinatları varsa topikal uygulamaları etkisizdir. Yağda eriyen bir antibiyotikler sadece kas içerisine verilebilirken, suda eriyen bileşikler hem kas içerisine ve hem de damar içerisine uygulanabilir. Örneğin streptomycin sadece kas içerisine verilebilir, amphotericin B sadece damar içerisine verilebilir. Kas içerisine verilebilecek solusyonlar 3 ml den fazla hacimde olduklarında kuvvetli ağrı yapabilirler. Bu durumda solusyon ikiye bölünmeli ve iki ayrı gluteal kas içerisine verilmelidir. Yüksek volümdeki antibiyotik solusyonların, suda çözünebilir bir yapısı varsa damar yolu tercih edilmelidir. Enjeksiyon solusyonlarının ısı vücut ısısına yakın olmadığı durumlarda da enjeksiyon işlemi ağırlı olabilir. Örneğin buzdolabından henüz çıkmış bir solusyonun enjeksiyonu sancılıdır. Felçli, vasküler kollapsı olan veya şoktaki hastalara kas yolu kullanılmaz, daima damar içerisine enjeksiyon yapılmalıdır. Kas içerisine uygulanan antibiyotiklerden bazıları örneğin lincomycin, erythromycin ve cephalosporin'ler, enjeksiyon hızlı yapıldığında şimik tromboflebite sebep olabilirler. Asit oldukları için tetracycline'ler de şimik tromboflebite yol açabilir. Her ne kadar bazı kaynaklarda (Aktuğlu, 1989) "kas içerisine uygulanabilen bütün cephalosporin ve penicillin'ler damar içerisine de uygulanabilirler" diye yazmakta ise de bir antibiyotiğin üzerinde uygulanış yolları prospektüsünden dikkatlice okunmalıdır. IV ifadesi intra

venöz, IM ifadesi ise intramüsküler uygulamanın kısaltmalarıdır. Eğer bir antibiyotik molekülü asitlerden ve sindirim enzimlerinden etkilenmiyor ve sindirim kanalından tatminkar oranda emilebiliyor ise, bu antibiyotik oral yoldan verilebilmektedir. Endodontide sık tercih edilen yol oral uygulamalardır. Aminoglikozitlerin tamamı, lincomycin ve pekçok cephalosporin asit ortamda bozduklarından ağız yolundan verilemezler. Doğal penicillinler ağız yolundan kullanılamazlar fakat, yarı sentetik penicillinler ağız yolu ile kullanılabilir. Bazen hastanın konumu ilacın verilmiş yolu için sınırlamalar getirebilir. Allerjik olabileceği düşünülen hastalara oral toleransa güvenerek ağız yolu ile antibiyotik verilmelidir

Parenteral yoldan verilen antibiyotiklerin hedef dokuya invazyonuna kadar geçen süre içerisinde, serumdaki antibiyotik konsantrasyonu daima en yüksektir. İlaç verildikten sonra serumda ölçülebilen en yüksek konsantrasyona o antibiyotiğin serum doruk noktası adı verilir. Oral yoldan verilen antibiyotiklerin serum konsantrasyonları biraz daha geç olarak yükselir.

Antibiyotikler genellikle dolaşımda serbest halde bulunmazlar. Hangi yol ile uygulanırsa uygulansın antibiyotik molekülü, serum proteinlerine (mesela albümin'e) bağlanmak sureti ile dolaşımda bulunur. Eğer parenteral yol ile verilmiş ise antibiyotik molekülleri serum proteinlerine genellikle enjeksiyon bölgesinde bağlanırlar. Bu bağlanma nonselektif ve kompetettir. Yani bir ilaç albümine tek bir noktadan reseptöre tutunur gibi tutunmaz, önceden kestirilebilen bölgelerinden her hangi birisine tutunur. Eğer o sırada dolaşımda olan bir başka ilaç da aynı bölgeden tutunmaya meğilli ise önceden tutunmuş olanı yerinden sökerek kendisi tutunabilir (kompetitif ilaç inhibisyonu). Veya ikinci verilen ilaç birincinin önceden işgal ettiği bölgelere tutunamaz. Böyle bir durumda sonradan verilen ilaç serum proteinlerine tutunamayacağı için veya daha az tutunabileceği için sonuçta birinci ilaç ikinci ilacı etkisiz kılmış olur (nonkompetitif ilaç inhibisyonu). Oral yoldan verilen ilaçlarda proteinlere bağlanma mezenterik lenfoid dokuda, portal ven içerisinde, karaciğerde, veya dolaşıma ilk katıldığı anda gerçekleşir. Bazı antibiyotikler albumin yerine serumda bulunan a-1-acid-glucoproteine bağlanırken diğer bazı antibiyotikler ise eritrositlerin yüzeyine adsorbe olarak dolaşıma katılırlar. Eğer antibiyotikler proteinler gibi bir taşıyıcı moleküle bağlanmasalardı dakikalar içerisinde vücuttan uzaklaştırılırlardı. Çünkü proteinlere bağlı halde bulunan antibiyotik molekülü tübüler sekresyonu takiben hemen reabsorbe edilir. İleri yaşlarda plazmadaki albumin konsantrasyonu düşeceğinden serbest antibiyotik/bağlı antibiyotik oranı yükselir. Kronik böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde antibiyotik uygulandığında, plazmada serbest antibiyotik miktarında artış olur. Serbest antibiyotik konsantrasyonu artarsa toksik etkiler de artar. İntravenöz enjeksiyonların yavaş yapılması kuralının bir başka sebebi de budur. Eğer damar içi enjeksiyon sırasında, antibiyotik dolaşıma aniden verilirse henüz proteinlere bağlanmadığı için artan serbest ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak toksik etkiler görülebilir. Her antibiyotik için dolaşımda maksimum konsantrasyona ulaşma süresi farklıdır. Bu süreyi belirleyen iki faktör vardır. Bunlardan birincisi antibiyotiğin moleküler yapısının serum proteinlerine olan affinitesidir, diğeri ise dolaşım debisi ve damar yatağının o sıradaki yapısıdır. Genellikle enjeksiyonu takiben ilk 10-20 dakikada, antibiyotikler dolaşımda en yüksek konsantrasyona ulaşmaktadır.

Bir antibiyotik proteinlere iyi bağlanabiliyorsa plasentadan geçmez veya pek az geçebilir. Böylece yüksek oranda serum proteinlerine bağlanan antibiyotikler gebelerde daha az risklidir. Serum proteinlere az bağlanabilen antibiyotikler verilmesinden 30-60 dakika sonra fetus kan dolaşımında tespit edilebilirler, hatta fetus dolaşımında, annenin kan dolaşımındaki serum doruk noktasına yakın konsantrasyonlara ulaşabilirler. Bu durum o antibiyotiğin teratojenik olduğunu göstermez. Bir antibiyotiğin plasentadan geçebiliyor olması değil, fetus üzerinde toksik etkiler gösteriyor olmasına teratojenik etki denir. Gebelerde antibiyotik kullanılması gerekiyorsa proteinlere bağlanabilen antibiyotikler tercih edilmelidir. Böyle antibiyotiklerin başında cloxacillin, dicloxacillin, spiramycin, ampicillin türevleri gelir.

Antibiyotikler kan dolaşımına çıktıktan bir süre sonra interselüler ortama sızarak damar yatağını terketmeye başlarlar. Bu geçişte antibiyotiğin molekül ağırlığı, pH'sı, elektrik yükü, suda çözünürlüğü ve proteinlerden kolayca ayrılıp ayrılmadığı belirleyici bir rol oynar. Bu sırada dolaşımdaki antibiyotik konsantrasyonu hızla düşmeye başlar. Bu düşüş, antibiyotiğin etkisini kaybettiği değil henüz başladığı anlamını taşır. Yaklaşık olarak bir kaç saat sonra antibiyotiğin serumdaki miktarı yarıya düşer. Her antibiyotik için bu süre farklıdır. İşte bu süreye o antibiyotiğin serum yarılanma ömrü, veya kısaca yarılanma ömrü (half life) denir. Penicillin G nin yarı ömrü 40 dakika, carbenicillin'in yarı ömrü 66 dakikadır. Amoxicillin, ampicillin, azlocillin, mezlocillin, piperacillin, ticarcillin'in yarı ömürleri yaklaşık 1 saat civarındadır. Bir antibiyotiğin serum yarılanma ömrü ne kadar kısa ise o antibiyotik o kadar ani etkilidir, eğer bu süre uzun ise o antibiyotik o kadar uzun ve yavaş etkilidir. İlginçtirki, bir antibiyotiğin serum yarı ömrü, serumdaki maksimum konsantrasyonundan kısmen, ve ilacın verilmiş yolundan tamamen bağımsızdır. Bu mekanizmada, antibiyotik molekülünün büyüklüğü, proteinlere hızla bağlanabilme ve onlardan hızla ayrılabilme yeteneği rol oynar. Ayrıca damar yatağının içinde ve dışındaki konsantrasyon farkı (delta C, veya



konsantrasyon gradienti) ne kadar fazla ise yarılanma ömrü o kadar kısaldır. Verildiği konak dokuda depolanabilen bazı penicillin'lerin serum yarılanma ömürleri günler ve hatta haftalar ile ölçülebilirken, aminoglikozitlerin serum yarılanma ömürleri 1 saatin altındadır. Bu süre, verilen antibiyotiğe ve konağın o andaki yapısına sıkıca bağlıdır.

Antibiyotiklerin verilmesini takiben damar yatağındaki konsantrasyonu düşmeye başlamışsa, antibiyotik, ekstraselüler ortama geçmeye başlamıştır. Antibiyotiğin doku konsantrasyonunda artış başlayınca dokular (ekstraselüler ortam) antibiyotiğe gittikçe doygun hale gelmeye başlarlar ve bu defa antibiyotiğin damar dışına çıkması gecikir/zorlaşır.

Bir membran iki sıvı ortamı birbirinden ayırıyorsa ve bu sıvı kompartımanlarından bir tanesine antibiyotik uygulanmışsa; bu durumda, antibiyotiğin membrandaki difüzyon hızı, o antibiyotiğin iki sıvı kompartımandaki konsantrasyon farkı ile doğru orantılı, difüzyon katsayısı

ile ters orantılıdır. Buna **Fick kanunu** denir. Bu kanuna göre ilaç önce düşük konsantrasyonda olduğu tarafa doğru hücum eder, dengeye erişince ilacın net transferi sıfır olur ama iki yönlü, yavaş ve eşit miktarda pasif difüzyon devam eder ve bu düşük hız sabit olarak kalır. Bu sistemde, iki kompartıman arasında pH farkı varsa, o zaman ilaç daha fazla iyonize olabileceği kompartımanı seçer ve Fick kanununu ihlal eder. Buna **iyon tuzağı fenomeni** (Ion Trap Phenomenon) adı verilir. Bu fenomen enfeksiyon odağına yakın bölgelerde görülür. Örneğin cephalosporinlerden bazıları normalde kan-beyin bariyerini geçemiyor olsa bile, menenjit olgularında aynı antibiyotik serebrospinal sıvıya geçebilir. Benzer şekilde oxytetracycline ve makrolidler kemik dokuya iyi penetre olamadıkları halde enfekte kemiğe rahatça penetre olarak, apse merkezinde yüksek konsantrasyonlar oluşturabilir. Asit ilaçlar baz tarafta, baz ilaçlar asit tarafta toplanır (**pH partiyon teorisi**). Akut apikal apselerde, apse merkezinde pH genellikle düşüktür. Asit solubilitesi yüksek ilaçlar (bazik olanlar) Fick kanununu gözetmeksizin apse merkezinde toplanırlar. O halde verilen bir antibiyotiğin kemik dokusuna penetrasyon kabiliyetinden daha önemli olan özelliği, apse merkezine toplanıp toplanmadığıdır. Ko-trimaksozol kemiğe yeterli miktarda penetre olabildiği halde apse merkezine giremez, bu nedenle endodontik kullanımı yumuşak doku enfeksiyonları ile sınırlıdır. Halbuki erythromycin, rifampicin, clindamycin ve thiamphenicol hem kemiğe ve hem de apse merkezine girebilirler. Endodontik amaçlarla verilen antibiyotiklerde bazik formülasyonlar tercih sebebidir. Böyle ilaçların bir dezavantajı mide asidinde toplanıyor olmalarıdır. Bu tespit, emilen ilacın mide mukozasından sekrete edildiği izlenimini verir. Fick kanuna göre, parenteral yoldan verilen antibiyotiğin serum konsantrasyonu önce çok hızlı olarak düşerken daha sonra gittikçe yavaşlar ve antibiyotiğin yıkım faaliyetleri başlayınca ve antibiyotik serumdan uzaklaştırılıncaya kadar damar yatağında nispeten sabit bir seviyede salınır, bu kısmen sabit antibiyotiğe **residüel antibiyotik** denir. Residüel antibiyotik, ekstraselüler dokulara geçecek antibiyotiğin rezervuarıdır. Bir antibiyotiğin en uygun reel doz ayarlaması, damar yatağındaki residüel antibiyotik konsantrasyonunun değil serbest antibiyotik konsantrasyonunun sabit tutulmasını sağlamak ile mümkündür. Overdoz uygulamalarda damar yatağındaki residüel antibiyotik konsantrasyonu, kümülasyona bağlı olarak gittikçe artar ve toksik etkilerin oluşmasına rehberlik eder. Böyle durumlarda, bir antibiyotiğin, standart doz uygulanmasına rağmen yüksek dozlarına bağlı toksik etkileri görülebilir. Bunun sebebi yıkımının olmayışı veya yavaş gerçekleşmesidir. Örneğin probenecide kullanan bir hasta, aynı zamanda penicillin de kullanılıyor ise, penicillin normal dozunda veriliyor olsa bile tübüler sekresyonunun retardasyonuna bağlı olarak serumda residüel penicillin konsantrasyonu gittikçe yükselir. Salisilat (aspirin) de penicillin atılımını azaltır. Ağız yolu ile verilen antibiyotiklerde durum biraz farklıdır. Midenin dolu olması, sindirim enzimleri ve ilacın barsak mukozasından emilimi gibi önceden kestirilmesi zor olan pek çok faktör, tabloyu değiştirebilir. Bir oral antibiyotiğin diffuzibilitesi, molekül boyutlarının dissosiyasyon konstantının ve lipid solubilitelerinin bir fonksiyonudur (Aktuğlu, 1989). Genel olarak oral verilen antibiyotiklerin dolaşımdaki en yüksek seviyeleri, eklenenden daha düşüktür ve biraz daha geç oluşur. Bu sebeple, oral yol ile kullanılan antibiyotikler (eğer hastanın sindirim kanalında bir problem yok ise) aç karnına kullanıldığında daha etkili olabilmektedirler. Buna rağmen bazı aminopenicillin'ler (mesela bacampicillin) tok karnına alındığı zaman dolaşımdaki konsantrasyonları daha yüksek olmaktadır.

**Antibiyotiklerin yıkım ve atılımı:** Antibiyotiğin ekstraselüler konsantrasyonunun artmaya başladığı ilk saatlerde yıkım da başlar. Antibiyotiklerin yıkımları başlıca böbrekler ve karaciğerde gerçekleşir. Bu organlarda antibiyotik molekülü oksidasyon, N-dealkilasyon, O dealkilasyon, S-dealkilasyon, hidrosilasyon, desülfürasyon, epoksidasyon, dekarboksilasyon, hidrolizlenme, konjugasyon, metilasyon, esterlenme gibi biyotransformasyon olaylarına katılırlar. Bu işlemler sırasında yaş, seks, hastanın özel durumu ve biyotransformasyona uğrayan ilacın niteliği ve dozu gibi faktörler belirleyici rol oynarlar. Antibiyotikler büyük ölçüde böbrek ve karaciğer yolu ile uzaklaştırılır. Ayrıca antibiyotiklerin bazılarının (spiramycin, rifampicin gibi) pek az bir miktarı salya, ter ve gözyaşı ile de atılır. Antibiyotik yıkım ürünlerinden volatil olanlar ve suda çözünebilen nötür bileşiklerin az bir kısmı akciğer alveollerinden ekspirasyon ile de atılabilir.

Antibiyotiklerin zararlı etkilerinin ortaya çıkmasının üç ana sebebi vardır:

### 1. Konağa bağlı sebepler

a) **Aşırı duyarlılık reaksiyonları:** antibiyotik molekülü immün sistem tarafından antijen kabul edilir ve hızla antikor oluşturulur. Bu durumda anafilaktik reaksiyonlardan, geç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına kadar değişebilen farklı immün afetler ortaya çıkabilir (penicillin allerjisi ve diğer anafilaktik immün cevaplar). Oral antibiyotik kullanımında bu risk enazdır.

b) **Böbrek ve karaciğer yetmezlikleri:** Antibiyotik molekülünün yıkım mekanizmasının gerçekleştiği organ veya dokularda önceden bir defekt veya disfonksiyon bulunuyor ise yıkımın gerçekleştiği organ hasar görebilir. Bu, genellikle karaciğer veya böbrektir.

### 2. İlaça bağlı sebepler

a) **Toksik yan veya son ürünler:** Antibiyotik molekülünün konaktan atılım mekanizması sırasında ortaya çıkan bazı ara basamak ürünleri konağa zarar verebilir. Örneğin 'acetyl' kökü içeren cephalosporin'ler (cephalotin, cefacentrile, cephapirin, cephaloglycin), vücuttan atılım sırasında 'desacetyl' formlarına çevrilirler. Antibiyotik molekülünün (orijinal şekli değil) bu şekli konakta antijenik kabul ediliyor olabilir. Bu durumda antibiyotik kullanımından hemen sonra değil ama saatler sonra ve kuvvetli immün cevaplar gelişebilir.

b) **İlacın doğal toksisitesi:** Streptomycin, gentamicin, kanamicin, tobramicin gibi pek çok aminoglikozit 8.inci kranial sinir çifti üzerine toksik etki gösterir.

Metronidazol'un kanserojen etkisi bulunduğu ve uzun süreli kullanıma müsait olmadığı tartışmaları henüz devam etmektedir.

Chloramphenicol ise uzun süre kullanıldığında 50S yerine 70S ribozomal ünitelerini de inhibe etmektedir. Bu ise, konakta kemik iliği inhibisyonu gibi ciddi bir tehdit oluşturur.

Tetracycline'ler kemik dokuya ve diş minesine penetre olarak renk değişimi yapabilirler.

Clindamycin özefagus tahrişine sebep olabilmektedir.

Pek çok antibiyotik barsak florasını değiştirerek, mantar üremesine sebep olabilmektedir, böylece bir diare görülebilmektedir (Bkz. Antibiyotik ishalı).

**3. Uygulama kusurları:** Uygulama kusurları hastadan, eczacıdan veya hekimden kaynağını alabilir. Antibiyotiğin zamanından önce terk edilmesi, düzensiz kullanılması, kesinlikle muadili olmadığı halde, bilinmeyen bir sebep ile eczacının, reçete edilen antibiyotiği değiştirmesi!, hekimin uygunsuz doz veya antibiyotiği uygulaması, hekim vermediği halde hastanın kendi teşhisi! gereği olarak antibiyotik kullanması birer uygulama kusurdur.

### Ne zaman sistemik antibiyotik kullanılmalıdır:

Endodontide sistemik (ve lokal) antibiyotik kullanılmasını gerektiren durumlar sınırlıdır. Hiç antibiyotik kullanmadan başarılı endodontik müdahaleler yapmak mümkündür. Bu düşünce gittikçe taraftar bulmaktadır. Buna rağmen akut periapikal periodontit, akut periapikal apse vakalarında sistemik antibiyotikler drenajdan önce ve sonra kullanılabilir. Burada hastayı rahatlatan müdahale antibiyotik değil, drenajdır. Antibiyotikler sadece yayılmayı engellemek amacı ile kullanılır. Diğer bir doğru endikasyon profilaktik amaçlar ile antibiyotik kullanmaktır.

Semptomlar kaybolursa bile antibiyotik 4 veya daha iyisi 5inci günden önce kesilmemelidir. Antibiyotikler kesintisiz ve yüksek doz kullanılmalıdır.

### Antibiyotiklerin etki mekanizmaları ve sınıflanmaları:

Bir antibiyotik molekülü, bakteri hücrelerini nasıl etkisiz hale getirir?, bakterinin hangi selüler komponentlerinde ne hasar yapar? ve nasıl? Bütün bunlar üç bileşeni olan cevapları gerektirir. 1. Antibiyotiğin cinsi, 2. bakterinin cinsi ve floranın başka hangi bakterileri bulundurduğu, 3. Konak.

Antibiyotikler "sadece" bakterilere etki ederler, virüsler, mantar ve parazitler üzerine etkisizdirler. Bir antibiyotik birden fazla bakteriye etki gösterebilir fakat hepsine etki gösteremez. Bakteri cephesinden bakıldığında, benzer şeyler söylenebilir; aynı bakteri birden fazla antibiyotik ile öldürülebilir veya üremesi durdurulabilir, fakat bilinen bütün antibiyotikler aynı bakteriyi öldüremeyebilirler. Bir antibiyotiğin etkileyebildiği bakterilerin sayı ve çeşitliliği antibiyotiğin etki spektrumunu oluştururken, aynı bakteriyi etkileyen antibiyotikler ise o bakterinin duyarlılık spektrumunu oluşturur. Bir bakterinin duyarlılık spektrumu ne kadar genişse antibiyotik ve dezenfektanlara o kadar dayanıksızdır ve eser konsantrasyondaki antibiyotikler karşısında bile kolayca etkisiz hale gelebilir.

Antibiyotiklerin bakteri hücrelerinde tahrip edebildikleri başlıca 2 ana nokta vardır. Bunlar, bakterinin hücre duvarı ve ribozomal RNA'dır. Antibiyotiklerin sınıflanmaları da zaten bu kriterlere göre yapılmaktadır:

### 1. HÜCRE DUVAR SENTEZİ İNHİBİTÖRLERİ: (Penicillin, cephalosporin,

cycloserin, bacitracin, vancomycin, polymyxin)

Bakteri duvarlarının yapısı önceki bölümlerde anlatıldığı üzere Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde değişkenlik gösterir. Bu grup antibiotiklerin hedefleri hücre duvarıdır (dış duvar değil). İnsan hücrelerinde bakteri hücrelerine benzer bir hücre duvarı bulunmadığı için, bu grup antibiotiklerin klinik emniyeti nispeten fazladır. Bu grup antibiotikler hücre duvarında bulunan peptidoglikan kompleksi inhibe ederek, bakteri hücrelerinin osmotik dengesini bozarlar, hücrenin şişerek patlamasını sağlarlar. Gram negatif bakterilerde hücre duvarı dışarıdan ayrıca bir dış duvar ile korunduğu için, hücre duvarı bozulsa bile, osmotik denge dış duvar tarafından bir süre daha korunur, böylece, hücre duvarı bozulmuş bakteri hücresi uzun süre protoplast halinde canlı olarak kalabilir. Bu nedenle, bu grup antibiotikler Gram negatiflere daha az ve/veya daha geç etkili olabilmektedirler.

Bakteri hücre duvarı NAMA ve NAGA zincirlerinden oluşur. Bu zincirler 4 aminoasitten oluşan köprüler ile birbirlerine tutunurlar. Genellikle zincirin sonundaki L-lyzin molekülü, D-alanil-D-alanin zinciri ile devam eder. Zincirin ucundaki son amino asit olan D-alanin, duvar sentezi tamamlanınca, yerinden ayrılır ve zincirin boşta kalan ucu kendi üzerine katlanarak 5.inci bağ olan pentapeptid köprüsünü yapar. Bir dizi aminoasitin zincirler oluşturduğu bu olaya transpeptidasyon denir. Transpeptidasyon olayı sitoplazmik zar üzerinde bulunan transpeptidase enzimi ile gerçekleşir. Bu grup antibiotikler bu enzim ile reaksiyona girerek, enzimi bloke ederler, sonuçta duvar oluşumunu muhtelif safhalarda durdururlar.

Penicillin molekülünün stearik konfigürasyonu tıpkı D-alanil-D-alanin gibidir ve bu sebeple, penicillin molekülü transpeptidase enzimine bağlanmaya kuvvetle meğillidir. Penicillin molekülünün, bu enzime bağlanmaya müsait olan bölgesine beta laktam halkası adı verilir. Cephalosporin'lerde de bir betalaktam halkası vardır ve esasen bir cephalosporin ile bir penicillin arasında etki mekanizması ve spektrumu bakımından çok ciddi bir fark aramamak gerekir.

Bakteri membranında bulunan transpeptidase enzimleri 4 tanedir. Bu enzimler, bakteri hücre duvarının oluşmasında rol alırlar ve Penisilin Bağlayan Protein (Penicillin Binding Protein) veya kısaca PBP adını alırlar. Transpeptidazlar. PBP1...PBP4 olarak numaralandırılırlar. Bu enzimlerin molekül ağırlıkları 40-60 kDa (kilodalton) arasındadır ve her birisinin duvar sentezinde ayrı birer rolü vardır. Karmaşık ve bakteriden bakteriye değişebilen bir mekanizma ile hücre duvarının sentezine katılırlar. Muhtelif penicillin'ler bu enzimlerden en az bir tanesini bloke veya denatüre ederek hücre duvarının sentezini durdurur veya bozarlar. Örneğin bir penicillin, PBP1'i inhibe edebiliyor ise bakteri hücresi lizis olur. Başka bir penicillin (mesela mecillinam), PBP2'yi inhibe edebiliyor ise, bakteri hücresi, ölmeden önce orijinal şeklini kaybederek küre biçimine dönüşür. Eğer PBP3 inhibe edilirse yeni oluşan iki bakteri hücresi birbirinden kopamazlar, hatta içiçe kalırlar, bazen iplik gibi uzarlar (L-form). Çünkü bölünme sırasında gerçekleşen selüler fragmentasyon olayı PBP3 enzimi ile koordine edilir. Cephalosporin ve piperacillin bakteriyeye böyle etki ederler.

Buraya kadar anlatılan ilk üç PBP, primer transpeptidazlar adını alırken, PBP4 ise sekonder transpeptidaz adını alır ve biraz daha özeldir. Dört amino asitin oluşturduğu ve son zincirinde D-alanin bulunan tetrapeptid köprüsünün beşinci bağının oluşmasını sağlayan PBP4 enzimidir. Bu sebeple, primer transpeptidazların inhibisyonu bakteriyostatik etki ederken, sekonder transpeptidazın inhibisyonu bakterisidal etki gösterir. Her penicillin türevi farklı transpeptidazları inhibe ettiğine göre penicillin ailesinin bütün üyelerine bakterisidaldir veya bakteriyostatiktir demek doğru olmaz. Eğer bir penicillin sekonder transpeptidazı (PBP4'ü) inhibe ediyorsa, hücre duvarında geniş defektif sahalar ortaya çıkar, bu bölgeler basınç farkı nedeniyle yırtılır ve bakteri hücresi yaşam faaliyetlerini kaybeder. Son yıllarda ilginç bir mekanizma daha gösterilmiştir; eğer bir antibiotik PBP'lere yeteri kadar kuvvetli tutunabilmişse bakteri hücrelerinin otolizinlerini aktive edebilmektedir. Hücre içerisinde açığa çıkan otolizinler bakteri hücrelerinin duvar bütünlüğünün bozulmasına gerek kalmadan bakteri hücrelerinin (kendiliğinden) ölümünü sağlamaktadır. Örneğin birer cephalosporin olan cephalothin ve cephaloridine bakteri hücrelerinde PBP1'e çok kuvvetli bağlanırlar. Böylece henüz duvar sentezi inhibisyonu başlamadan önce, otolizinler hücre ölümünü başlatırlar. Birer penicillin olan benzyl penicillin ve ampicillin de aynı PBP1'e bağlanır fakat daha zayıf olarak tutunabilir ve bakterinin otolizinlerini aktive edemezler. Sonuçta sadece cephalothin veya cephaloridin'in kuvvetle tutunabildiği bakteri hücresi ölürken, ampicillin'in etkisindeki bakteri hücresi uzun süre deforme vaziyette ve canlı olarak kalır. Bunun sebebi antibiyotiğin, PBP'lere tutunmasının henüz tam olarak açıklanamayan bir sebep ile bakteri otolizinlerini aktive ediyor olmasıdır. Bir amidinopenicillin olan mecillinam PBP2'ye tutunur, fakat otolizinlerin tetik mekanizmasını işletemez, üstelik bu mekanizmayı geciktirir. Bakteri otolizinleri, her hücre duvarı sentezini inhibitörünün mekanizmasıyla rol almayabilir. Eğer bir bakteride otolizinler yoksa o zaman bakterinin o antibiyotiğe toleransı var demektir. Veya bakteri otolizinleri, S. pyogenes (β-hemolitik streptokok) de olduğu gibi kendi hücrelerine zarar veremiyor olabilir. Bunlara rağmen, bu grup antibiotiklerde geçerli olan ana mekanizma; hücre duvarı ve bu yapının kompozisyonunda rol alan prekürsörler üzerine baskı kurulmasıdır. Hücre duvarı sentezi inhibitörleri şunlardır:

**PENİCİLLİN** (Aktuğlu, 1989), (Akan, 1993), (Esen, 1990), (Kayaalp, 1991): Penicillin molekülü, thiazolidine halkası,  $\beta$ -lactam halkası ve bir yan zincirden oluşur. Bu yan zincir önemlidir, penicillin'in hangi gruptan olduğu ve molekülün farmakokinetiği buna bağlıdır. Bu yan zincirdeki değişimlere bakılarak tasnif edilebilecek bazı penicillin'ler şunlardır.

Doğal penicillin'ler: Penicillin G, Penicillin V (phenoxy-methyl-penicillin), Penethicillin, Propicillin, Phenbenicillin

Penisilinaza dirençli penicillin'ler: Methicillin, Nafcillin, izokzazolil penicillin'ler (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin)

Aminopenicillin'ler: Ampicillin, Amoxicillin, Epicillin, Hetacillin, Pivampicillin, Bacampicillin, Talampicillin, Epicillin, Cyclacillin

Karboksi penicillin'ler: Carbenicillin, Ticarcillin, Carindacillin, Carfecillin, Temocillin

Asilüreido penicillin'ler: Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Sulbenicillin, Apacillin

Amidino penicillin'ler: Mecillinam, Pivmecillinam, Amdinocillin, Pirbenicillin

Penicillin'lerin daha disiplinli bir klasifikasyonu mümkündür ama yetersiz olacaktır, çünkü her üç-dört yılda, bir veya daha fazla yan zincir varyasyonları sınıflamaya dahil olmaktadır. Bütün penicillinler, etkilerini bakteri hücre duvar sentezini bozarak hipertonic hale gelen bakteri hücrelerinin şişerek patlaması ile gösterirler. Birleşmeleri engellenen duvar prekürsörleri bakteri sitoplazması içerisinde birikirler ve mikroskopik partiküller halinde izlenebilirler. Penicillin ile muamele edilmiş bakteri hücreleri içerisinde görülen bu inklüzyonlara Park nükleotidleri adı verilir. Bu isim, bu inklüzyonları ilk açıklayan mikrobiyoloğun adıdır (Park JT) ve yazılırken büyük harf ile başlamalıdır.

Park nükleotidlerinin kimyasal yapısı, duvarda bulunması beklenen maddeler veya bunların prekürsörlerinden ibarettir (uridine diphosphate, N-acetyl-muramic acid (NAMA), geç pentapeptit parçaları).

Penicillin'lerde efektif parça genellikle  $\beta$ -lactam halkasıdır. Gram pozitif bakteriler, dış duvarları bulunmadığı için, Gram negatif olanlardan daha düşük bir penicillin konsantrasyonunda ölürler. Enfekte kök kanalı içerisinde bulunması muhtemel pek çok kök kanal patojeni (bilhassa Gram pozitif anaeropl) penicillinlere yeteri kadar duyarlıdır. Liebana ve arkadaşları (1991) pek çok oral streptokokun 2  $\mu$ g/ml penicillin konsantrasyonunda öldüğünü yazmaktadır. Kesin bir kural değildir, ama, genellikle penicillin'lerin mide asidine dirençleri arttıkça emilimleri de artar. Doğal penicillin'ler mide asidine en dayanıksız penicillin'lerdir.

Oral uygulanan 1 g doğal penicillin	Emilen miktar
Penicillin G	0.2 g
Penicillin V	0.65 g
Phenethicillin	0.7 g

Penicillin V tok karnına, phenethicillin ise aç karnına alındığında biraz daha fazla emilir. Penisilinaza dirençli olan methicillin ve nafcillin mide asidine dirençsizdir. Aynı gruptaki isoxazolyl penicillin'ler ise mide asidine dirençlidir.

Oral uygulanan 1 g isoxazolyl penicillin	Emilen miktar
Cloxacillin	0.47-0.5 g
Dicloxacillin	0.37-0.5 g
Floxacillin	0.44 g

Bunlardan cloxacillin aç karnına alınmalıdır. Diğerlerinin aç veya tok karnına alınması emilim oranlarını belirgin şekilde değiştirmez. Aminopenicillin'ler mide asidine biraz daha dayanıklıdır. Oral yol ile 1'er gram uygulandığında 0.33-0.40 g ampicillin, 0.7-0.75 g amoxicillin, 0.7 g Pivampicillin, 0.7 g talampicillin, 0.4 g hetacillin, 0.5 g epicillin, 0.65 g bacampicillin emilerek dolaşıma katılır. Ampicillin tok karnına alındığında serum doruk noktasına ulaşması gecikir. Pivampicillin ve talampicillin mide mukozasını tahriş edebileceğinden tok karnına alınmamalıdır. Bacampicillin'in emilimi tok karnına iken daha fazladır, fakat amoxicillin'in emilimi besinlerin mevcudiyeti ile değişmez. Carboxypenicillin'lerden carindacillin (indanyl carbenicillin) ve carfecillin mide asidine dayanıklıdır. Bir gram oral uygulanan indanyl carbenicillin'in 0.35 g'ı emilirken aynı miktar carfecillin'in ise 0.5 g'ı emilir. Amidinopenicillin'lerden pivmecillinam oral uygulanır ve 1 g'lık dozun 0.75 g'ı emilir.

Penicillinlerin kas içi yoldan daha yavaş emilimlerini sağlayabilmek amacı ile yapılarına "procaine" veya "benzathine" ilave edilir. Bunlara procaine penicillin G veya benzathine penicillin G adı verilir. Bu suretle kas içerisine verilen 500 mg penicillin serumda 4  $\mu$ g/ml konsantrasyona ulaşır, halbuki oral uygulanan 500 mg penicillin V serumda ancak 0.8  $\mu$ g/ml konsantrasyona ulaşabilir. Benzer şekilde 500 mg methicillin kas içine verildiğinde serum konsantrasyonu 6  $\mu$ g/ml'ye ulaşırken,

oral yoldan verilen cloxacillin sadece 0.5 µg/ml serum konsantrasyonu oluşturabilir. 500 mg ampicillin oral yoldan 4 µg/ml serum konsantrasyonu oluştururken, aynı miktar parenteral verilince 8 µg/ml konsantrasyon oluşturur. 500 mg mecillinam kas içerisine verildiğinde 14 µg/ml, aynı miktar pivmecillinam oral verildiğinde 6 µg/ml serum konsantrasyonu sağlayabilirler. Aslında ölçülebilen serum konsantrasyonunun tamamı aktif madde değildir, çünkü serumda ölçülebilen penicillin'in bir kısmı serum proteinlerine bağlı olarak bulunmaktadır. Halbuki penicillin'ler etki gösterebilmek için hedef dokuda proteinlerden ayrılırlar. Penicillin'lerin serum proteinlerine bağlanma oranları da farklıdır. Bunlardan mecillinam ve pivmecillinam'ın ancak %10'u bağlanabilirken, cloxacillin'in %94'ü, ve dicloxacillin'in %97'si serum albüminlerine bağlanır. Bu nedenle bir antibiyotik'in serumdaki maksimum konsantrasyonu antibakteriyel etkinliğine bir parametre olarak kullanılacak ise, o antibiyotik'in proteinlere bağlanabilme özelliği ile birlikte değerlendirilmelidir.

Probenecid, penicillin'lerin bağlanacakları serum albüminleri ile kompetasyon yaparak, serumdaki serbest penicillin seviyesini artırır. Böylece penicillin'lerin tübüler klirensini düşürür. Probenecid ile herhangi bir penicillin birlikte kullanılacak ise, penicillin'in dozu düşük tutulmalıdır, ya da giderek azaltılmalıdır. Bilinen bütün penicillin'lerin yarılanma ömürlerinin ortalaması alındığında 1.1 saat bulunur. Probenecid kullanan bireylerde penicillinlerin yarılanma ömürleri ortalama 15 saate yükselir. Kreatinin klirensinin 10 ml/dak'ya düştüğü hastalarda penicillin kullanılacaksa hasta yakından takip edilmelidir. Probenecid'ten en az etkilenen penicillin'ler oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin ve nafcillin dir.

Bakteriyel endokarditin tedavisinde aminopenicillin'ler, penicillin G den daha etkilidir. Buna rağmen ampicillin ile inhibe edilemeyen *S. faecalis*, nafcillin ile 10 µg/ml konsantrasyonda, penicillin G ile 25 µg/ml konsantrasyonda inhibe olmaktadır. Carbenicillin ve ticarcillin diğer oral streptokoklar üzerine 0.2 - 0.5 µg/ml konsantrasyonda etkili iken, *S. faecalis* üzerine 50 µg/ml, peptostreptococcuslar üzerine 0.4 µg/ml konsantrasyonda etki eder. Nafcillin *P. melaninogenica* hariç anaeroplara büyük ölçüde etkisizdir.

Penicillin'ler lipitlerde kolay çözünmez, lökositlerin içerisine giremez, enfeksiyon yok ise göz, prostat, serebrospinal sıvıya geçmez, fakat, apse içerisinde yeterli konsantrasyonlar oluşturur. Diğer bütün antibiyotikler gibi nekrotik pulpa odasına girmez. Kemik dokusuna diffüze olabilmesi clindamycin'den ve tetracycline'den azdır, fakat trimethoprim'den fazladır.

Penicillin'ler barsak bakterileri üzerine engelleyici etki göstererek, barsak florasının ekolojisini değiştirirler. Bu durumda birçok *Clostridium difficile* enterokolitine sebep olurlar. Penicillin'ler karaciğer fonksiyon testlerini devriye edebilirler. Özellikle carbenicillin, nafcillin ve oxacillin grubu penicillin kullananların %5 inin karaciğer testlerinde alkalen fosfat ve SGOT değerlerinde artış tespit edilmiştir (Aktuğlu, 1989). Oxacillin'in kolestatik iktet sebebi olduğu henüz kanıtlanamamıştır. Penicillin'lerin böbrek dokularında sebep olabileceği interstisyel nefritten nefrite kadar değişen nefrotoksiteleri bildirilmiştir (Appel ve Neu, 1977). İnterstisyel nefrit vakalarında ateş, makülo-papüler döküntüler, hematüri, proteinüri, eozinofilüri, eozinofili saptanır. Böyle hastalarda kreatin klirensi düşer ama oligüri bulunmaz. Bu vakaların böbrek biyopsilerinde glomerül harabiyeti yoktur, eozinofil ve mononükleer infiltrasyon belirgindir (Baldwin ve arkadaşları, 1968). Bilhassa methicillin buna sebep olabilir. Bu etki reversibildir. Penicillin'ler sinir sistemi üzerine de etkili olabilirler. Bilhassa yüksek doz penicillin G, ampicillin, oxacillin, carbenicillin ve methicillin kullanan hastaların pek azında bile olsa miyoklonik kasılmalar bildirilmiştir. Bu etki, önceden nefrotik şikayeti olanlarda biraz daha sık görülmektedir ve reversibildir. Böyle kasılmalar antikonvülsanlara cevap vermezler (Lamer ve arkadaşları, 1976), (Bloomer ve arkadaşları, 1967). Gluteal adeleye yapılan penicillin enjeksiyonları, yanlışlıkla siyatik sinire yakın bir yere tesadüf etmişse kuvvetli bacak ağrılarına ve hatta siyatik-motor-disfonksiyonlara sebep olabilirler.

Oxacillin, carbenicillin ve nafcillin başta olmak üzere bazı penicillin'ler yüksek doz verildiklerinde %1-3 oranda reversibil nötropeni oluşturabilmektedir, fakat ağır granülositopeni seyrek (Reyes ve arkadaşları, 1972). Coombs testinin pozitif olduğu hemolitik anemiye sebep olabilirler (Kerr ve arkadaşları, 1972). Yüksek doz carbenicillin ve ticarcillin trombosit agregasyonuna engel olabilir, hemorajik diyatez geliştirebilir. Buradaki mekanizma adenosindifosfat (ADP)ın penicillin tarafından bloke edilmesidir (Brown ve arkadaşları, 1974).

Penicillin'lerin proteinlere bağlı olmayan miktarı plasentayı geçerek fetusa ulaşır. Ama bu, penicillinlerin teratojen olduğunu göstermez, çünkü fetusa zarar verdiğine dair kuvvetli kanıtlar yoktur. Aslında yeni doğan enfeksiyonları için penicillin'lerin emniyetle kullanılabilirliği, fetusa geçse bile penicillin'lerin zararsız olabileceğini düşündürmektedir. Hernekadar memeli hücrelerinde bakterilerdeki gibi bir peptidoglikan duvar bulunmaz ise de embriyonal organ taslakları peptidoglikan inhibitörlerinden etkilenebilir. Bilhassa mecillinam proteinlere az bağlanır ve fetus dolaşımına kolayca geçerken, dicloxacillin proteinlere %97 oranında bağlanarak plasentadan geçemez veya pek az geçer (Depp ve arkadaşları, 1970).

Değişik maddeler ile birlikte bir arada uygulanan veya depolanan penicillin'lerin aktivitelerinde önemli değişimler olabilir. Sadece penicillin'ler değil diğer bütün antibiyotikler (ve hatta ilaçlar) bir başka ilaç ile birlikte aynı enjektöre çekilmemeli, oral kullanılacak ise aynı anda yutulmamalıdır. Buna rağmen bazı belirgin uyumsuzluklar şöyle özetlenebilir: 1. Penicillin'ler aminoglikozitler ile temas ederse inaktive olurlar. Penicillin'ler, tetracycline, polymyxin, lincosamide, vankomicin ve makrolitler ile de temas etmemelidir. 2. Ampicillin grubu antibiyotikler, B vitaminleri, C vitamini, hidrokortizon ve aminoglikozitler ile temas etmemelidir. 3. Ampicillin grubu antibiyotikler, dekstran ve %5 dekstroz içerisinde verilemez. 4. Penicillin G, eğer %5 dekstroz veya %1.4 bikarbonat solusyonu içerisinde verilirse aktivitesini kaybeder, Ringer, %0.9 NaCl veya kalsiyum solusyonları içerisinde verilebilir. 5. Methicillin, %0.9 NaCl, %1.4 bikarbonat, laktat ve %5 dekstran içerisinde verilmemelidir, Ringer ve kalsiyumlu solusyonlar ile verilir. 6. Methicillin, kortizon ile temas etmemelidir. 7. Penicillin, deterjan maddeler ile temas etmemelidir. Bu gibi karışımlar üç şekilde sonuçlanabilir:

1. penicillin, inaktive olur. Bu, en iyi ihtimaldir.

2. temas ettiği ortamda çökelek oluşur,

3.  $\beta$ -lactam halkası kırılarak antijenik determinantlar açığa çıkar ve hastada (yoksa bile) penicillin allerjisi yapabilir.

Penicillin'lerden mecillinam ve ampicillin farklı PBP'leri bloke ettiği için kombine edilebilirler. Penicillin ve streptomycin kombinasyonu pek çok bakteri üzerine etkilidir. Bütün penicillinler (bilhassa aminopenicillin'ler)  $\beta$ -lactamase inhibitörleri ile kombine edilebilir. Hem tetracycline hem de chloramphenicol, penicillin'lerin etkilerini engeller (sünger etkisi). Penicillin'ler eğer bir bakteri hücresi canlı ise ve bu hücre üreme yeteneğinde ise etki gösterirler. Bu önemlidir. Bu nedenle, genel bir kural olarak penicillin'ler, bakterinin üremesini durduran antibiyotikler ile birlikte kullanılmazlar. Çünkü bakteriyostatik ilaçlar tarafından anabolik faaliyetleri durdurulmuş bir bakteri hücresi penicillin'den korunmuş demektir.

Penicillin'ler anaerop streptokoklara, B grubu streptokoklara, Treponemalara, Actinomyceslere ve ağız florasının çok büyük bir bölümüne karşı gayet etkili bir antibiyotiktir. Profilaktik amaçlar ile de kullanılabilir. Klinik önemi olan bazı penicillin türevleri şunlardır:

Acylureidopenicillin grubu penicillin'lerin ortak özellikleri Gram negatif bakterilere de etkili olmalarıdır. Penicillin molekülünün alfa pozisyonundaki karbon atomuna amino grubu aracılığı ile bağlanan her farklı hidrokarbon başka bir acylureidopenicillin preparatını oluşturur. Bu gruptaki penicillin'ler; azlocillin, mezlocillin, piperacillin, apalcillin, furazlocillin'dir ve anaerop bakterilere de etkilidir. Fakat  $\beta$ -lactamase enzimine duyarlıdırlar. Kemiğe rahatça difüze olamazlar.

**Amidinopenicillin:** Penicillin molekülündeki altıncı karbona R-CHN- bağlanarak elde edilen bir grup penicillin'dir. Pek çok çeşidi vardır.

Amoxicillin: Ampicillin molekülünün altıncı karbon atomuna bağlı benzen yan zincirine, para pozisyonunda bir hidroxy grubu eklenerek elde edilmiştir. Mide asidine dirençli,  $\beta$ -lactamase enzime dirençsizdir. Oral dozun %70'i emilir, %20'si serum proteinlerine bağlanır. 500 mg lık oral ve parenteral doz aynı serum doruk noktası temin eder. Midenin dolu veya boş olması emilimini etkilemez. Serum yarı ömrü 1 saattir. Etkisi ampicillin gibidir. Trihidrat formunun 125, 250 mg/5ml lik süspansiyonları, 50  $\mu$ g/ml lik damlası vardır. Erişkin dozu 750-1500 mg/gündür, çocuklarda ise diğer penicillinlerde olduğu gibi 50 mg/kg/gün hesabı ile uygulanır. Çocuk enfeksiyonlarında bariz, erişkin enfeksiyonlarında ise belirsiz bir üstünlüğü vardır.

ALFOXIL 0.5, 1g tab, 250 mg cap, 250, 500 mg , 1 g flakon, 125 ve 250 mg/5ml şurup; AMOKSINA 0.5, 1g tab, 250 mg cap, 125, 250 mg/5ml şurup; AMOSIN 500 mg tab, 125, 250 mg/5ml şurup; AMOXICIL 500 mg tab, 250 mg/5 ml şurup; ATOKSILIN 0.5, 1 g tab, 125,250 mg/ 5ml şurup; BİOKSİL 500 mg tab, 250 mg/5 ml şurup; DEMOKSİL 250, 500 mg tab, 125, 250 mg /5 ml şurup; LARGOPEN 0.5, 1 g tab, 250 mg cap, 125 ve 250 mg /5 ml şurup; REMOXİL 0.5, 1g tab, 0.25, 05, 1 g flakon, 125, 250 mg/5 ml şurup; TOPRAMOXIN 0.5, 1g tab.

**Ampicillin:** 6-aminopenicillanic acid derivativesidir. Mide asidine oldukça dayanıklıdır. Oral dozun %33'ü emilir, %20'si proteinlere bağlanır. 500 mg lık bir doz kas içerisinde verildiğinde 8  $\mu$ g/ml, oral verildiğinde 4  $\mu$ g/ml doruk noktasına ulaşır. Serum yarı ömrü 1 saattir. Dokulara geçişi tatminkardır. Streptokokların A, B ve D grupları üzerine (eğer penisilinaz yapmıyorsa!) gayet etkilidir. En azından penicillin G'den daha etkilidirler. Anaerop bakteriler üzerine (Actinomyces dahil) etkilidir fakat Bacteroides generu bu antibiyotiğe nispeten dayanıklıdır. Prevotella generu genellikle kuvvetli penisilinaz ürettiğinde bu antibiyotiği kısa sürede etkisiz hale getirir, böylece hem kendisini ve hem de floradaki diğer bakterileri antibiyotikten koruyabilir. Ağız yolundan trihidrat ve sodyum tuzu şeklinde kullanılır. 125, 250, 500 mg lık kapsülleri, 125, 250 mg/5ml lik süspansiyonları, 100mg/ml lik damlaları bulunur. Parenteral yoldan sadece sodyum tuzu kullanılır. 250mg, 500mg, 1g, 2g ve 4 g lık ampul formları vardır. Bu ampuller sulandırıldıktan sonra en çok 1/2 saat bekleyebilir. Dozu, erişkinde 2-4 g/gün, çocuklarda 50-100 mg/kg/gündür.

ALFASILIN 1g tab, 250, 500 mg cap, 125, 250mg/5ml şurup, 500 mg, 1g flakon; AMPI 500 mg cap; AMPILIN 500 mg cap, 1 g tab; AMPISINA 1g tab, 250,500 mg cap, 125,250 mg/5 ml şurup, 1g flakon; AZOSILIN 500 mg tab; BETASID 220 mg tab; MAKROSILIN 500 mg tab, 250 mg/5 ml şurup; NEGOPEN 250, 500 mg cap, 125,250 mg/5 ml şurup; NEOSILIN 500 mg tab; PENBİSİN 1g tab, 250, 500 mg cap, 0.25, 0.5, 1g flakon; SILINA 0.5, 1 g tab, 250 mg cap, 250, 500, 1000 mg flakon; TOPSILIN 500, 1000 mg flakon.

**Apalcillin** (PC 904): %94-98'i serum proteinlerine bağlanır.  $\beta$ -lactamase enzimine duyarlıdır, carbenicillinden daha etkili bir antipseudomonas antibiyotiktir.

**Azlocillin:** Carbenicillin'e benzer bir aktivitesi vardır. Sindirim kanalından emilmez, sadece damar içerisine kullanılabilir, serum proteinlerine %20-40'ı bağlanır. 2 gramlık damar içi uygulamayı takiben 300  $\mu$ g/ml lik serum doruk noktası elde edilir. Serum yarı ömrü 0.8 saattir. Erişkin dozu 4-12 g/gündür. Eğer saat başı 2 g veya 4 saatte bir 3 g verilirse (kreatin klirensi 10 ml/dak'dan düşük değil ise) serum doruk noktası 60  $\mu$ g/ml de sabit kalır.

Bacampicillin: Ampicillin'in 1-ethoxy-carboxyl-oxy-ethyl esteridir. Bu molekülün bu hali ile hiçbir antibakteriyel etkisi yoktur. Pivampicillin gibi paketlenmiş bir ampicillinden ibarettir. Sindirim kanalında hızla hidrolizlenerek ampicillin'e dönüşür. Emiliminin hızlı olması dışında ampicillin'e karşı üstünlüğü yoktur. Amerika birleşik devletlerinde henüz denenmekte, bazı Avrupa ülkeleri ve bizde ise kullanılmaktadır.

BACAMPIL 800 mg tab; BAKAMSILIN 400, 800 mg tab; PENBAK 800 mg tab.

**Carbenicillin:** Penicillin molekülünün altıncı karbon atomuna bağlı benzen halkasına carboxyl grubu bağlanarak elde edilir. Mide asidine ve  $\beta$ -lactamase enzimine dirençsizdir. %47 si serum proteinlerine bağlanır. 500 mg lık bir dozun kas içi uygulaması ile 6  $\mu$ g/ml serum doruk noktası elde edilebilir fakat hızla idrara geçtiği için 4 saat sonra dolaşımda hiç antibiyotik bulunmaz. Trombositlerin ADP'sine bağlanarak agregasyonu ve pıhtı retraksiyonunu engeller, bu sebeple hemorajik diateze predispozisyon oluşturur. Bacteroides fragilis'in bazı suşlarına etkilidir. En önemli üstünlüğü Pseudomonas üzerine olan etkisidir (Bu bakteri genellikle ağızda bulunmaz).

GEOPEN 500 tab, 1g flakon.

**Carfecillin:** Carbenicillin'in phenyl esteridir. Mide asidine dirençlidir, sindirim kanalından %50 si emilir ve hızla serbest carbenicillin'e dönüşür. %47 si serum proteinlerine bağlanır. 500 mg lık oral doz ile 9  $\mu$ g/ml serum doruk noktası elde edilir. Serum yarı ömrü 1 saattir. Dokulara dağılımı zayıftır. Ciddi bir üstünlüğü yoktur. 500 mg lık sodyum tuzu tabletleri vardır, dozu 1.5-3 g/gündür.

**Carindacillin** (Indanyl carbenicillin): Carbenicillin'in 5-indanyl esteridir. Emilim sırasında hidrolize olarak carbenicillin'e dönüşür. Sindirim sisteminden %35'i emilir, bu miktarın %47 si serum proteinlerine bağlanır. 500 mg lık oral doz ile 7  $\mu$ g/ml serum doruk noktası elde edilir. Serum yarı ömrü 1 saattir. Yan etkileri ve antimikrobiyal spektrumu carbenicillin gibidir. 500 mg lık kapsülleri 382 mg aktif carbenicilline eşdeğerdir. Dozu 2-4 g/gün dür.

**Cloxacillin:** Mide asidine ve penisilinazlara dirençlidir. Sindirim kanalından %49'u emilir, bu miktarın %95'i serum proteinlerine bağlanır. 500 mg lık bir doz kas içi verildiğinde 0.9  $\mu$ g/ml, oral verildiğinde 0.6 mg/ml serum doruk noktasına ulaşır. Dokulara diffüze edilebilirliği zayıftır ama gebelere uygulanabilecek favori antibiyotiklerden bir tanesidir. 250, 500 mg'lık kapsülleri, 125 mg'lık süspansiyonları, 250 mg, 500 mg lık ampül formları vardır. Oral doz aç karnına uygulanmalıdır. Günlük doz erişkinde 1-4 g/gün, çocuklarda 50-100 mg/kg/gün'dür ve 4-6 saat ara ile verilir.

**Cyclacillin** (1-aminocyclo-hexane-carboxy-amido-penicillin): Yapısı penicillonic asite çok benzer, mide asidine dayanıklıdır. En hızlı emilen penicillin türevidir. 500 mg lık oral dozdan 30 dakika sonra serum doruk noktası 10-30  $\mu$ g/ml'ye ulaşır. Bu özelliği ampicillin'e üstünlük sağlar. 4 saat sonra bu miktar hızla düşer, antibakteriyel spektrumu diğer penicillin'lerden farklı değildir. Profilaktik amaçlar ile diş tedavisine başlamadan yarım saat önce uygulanabilir.

**Dicloxacillin:** Mide asidine ve penisilinazlara dirençlidir. Sindirim kanalından %37'si emilir, bu miktarın %97'si proteinlere bağlanır. 500 mg lık bir doz ister kas içi ister oral verilsin serum doruk noktası 0.4-0.5 mg/ml'dir. Bu nedenle ampul formu bulunmaz/kullanılmaz. Serum yarı ömrü 0.8 saattir. Dokulara düzensiz diffüze olur. 125, 250 ve 500 mg'lık kapsülleri, 62.5 mg/5ml süspansiyonları vardır. Erişkinde 1-4 g/gün, çocuklarda 50-100 mg/kg/gün hesabı ile aç karnına verilir. Gebelerde kullanımı mümkündür.

**Epicillin:** Ampicillin'in altıncı karbon atomuna bağlı benzen halkası yerine cyclohexan halkası gelmesi ile oluşturulmuştur. Mide asidine dirençli,  $\beta$ -lactamase enzimine dirençsizdir. Oral dozun %50 si emilir, bunun %20 si serum proteinlerine bağlanır, serum yarı ömrü 1 saattir. 500 mg lık oral doz ile 5  $\mu$ g/ml, aynı miktar parenteral doz ile 8  $\mu$ g/ml serum doruk noktası elde edilir. Dokulara orta derecede yayılır. Trihidrat formunda 250 ve 500 mg lık kapsülleri, 125 mg / 5 ml lik süspansiyonları vardır. 250, 500, 1000 mg lık ampul formlarında ise sodyum tuzu bulunur. Erişkinlerde 1-4 g/gün, çocuklarda ise diğer penicillin'ler gibi kilo başına 50-100 mg dozunda kullanılır.

**Flucloxacillin:** Mide asidine ve penisilinazlara dirençlidir. Sindirim sisteminden %44'ü emilir, %95'i proteinlere bağlanır. 500 mg lık bir doz hem kas içi hem de oral verildiğinde serum doruk noktası yaklaşık olarak 0.7-0.8 µg/ml civarında kalır. Bu nedenle ampul formu bulunmaz/kullanılmaz. Serum yarı ömrü 0.9 saattir. Dokulara düzensiz diffüze olur. Dozu dicloxacillin gibidir.

**Hetacillin:** Ampicillin ve asetonun kondansasyon ürünüdür. Sindirim kanalı ve serumda hızla hidrolize olur, böylece ampicillin molekülü serbest kalır. Sindirim kanalından %40'ı emilir, proteinlere %20'si bağlanır. 500 mg lık doz oral verildiğinde 3 µg/ml, kas içi verildiğinde 5 µg/ml serum doruk noktasına ulaşır. Bu miktar ampicillin ile elde edilen miktardan düşüktür ama 6-8 saat sonra ampicillin'in serum konsantrasyonu düşerken, hetacillin'in konsantrasyonu düşmez. Serum yarı ömrü 1-2 saattir. Dokulara geçişi tatminkardır. Penisilinazlara duyarlıdır. Oral yoldan inaktif potasyum tuzları kullanılır. 225, 450 mg lık kapsülleri, 112.5 mg/5ml lik süspansiyonları vardır, ampul formları genellikle kullanılmaz.

**Mecillinam (Amidinocillin):** Özel farmakokinetiği olan bir penicillin türevidir. Etkisi, Gram negatiflere karşı fazladır. Dönüşümsüz PBP2 blokajı yapmaktadır ve Gram negatif hücre duvarından daha iyigirebilmektedir (Spratt, 1977). Fakat hem Gram pozitif koklara ve hem deanaeroplara karşı nispeten etkisizdir (Lund ve Tybring, 1972). Başka penicillin'ler ile kombinasyonu mecillinam'ın etkisini artırmakta ama aminoglikozit kombinasyonu etkisini artırmamaktadır (Park ve Burman, 1973). Mide asidine ve β-lactamase enzimine dirençsizdir. Serum proteinlerine %10'u bağlanır. 500 mg lık bir dozun kas içi uygulaması ile 14 µg/ml serum doruk noktası elde edilir. 400 mg lık sodyum tuzu içeren ampulleri günde 4 defa kas veya damar içerisine uygulanabilir. Endodontik enfeksiyonlardan daha çok tifo ve üriner enfeksiyonlar için seçkinilaçtır.

**Methicillin (2,6-di-methoxy-phenyl penicillin):** Sindirim kanalından zor emilir, %49'u proteinlere bağlanır. Serum yarı ömrü 0.5 saattir. 500 ve 1000 mg lık kas içi uygulaması ile, 6 ve 9 µg/ml serum doruk noktası elde edilebilir. Bu miktar penisilinaz yapan ve yapmayan streptokokları inhibe etmeye yeterlidir. Fakat Streptococcus faecalis inhibe edebilmesi için 100 µg/ml methicillin gereklidir. Damar yolundan 2 g verilse bile serum doruk noktası ancak 80 µg/ml'ye kadar yükselebilir. Dokulara orta derecede dağılır. Gram negatiflere oldukça etkisizdir. 1,4 ve 6 g lık ampulleri vardır. Methicillin ampulleri oda ısısında 8 saat dayanabilir ve interstisyel nefrit riski biraz daha fazladır. 100 mg/kg hesabı ile kas veya damar içine uygulanır. Antibakteriyel spektrumunda yegane üstünlüğü, penisilinaz yapan Staphylococcuslar üzerine etkin oluşudur. Buna rağmen bu özelliği yıllar geçtikçe kaybolmaktadır ve methicillin dirençli stafilokokların sayısı artmaktadır.

**Mezlocillin:** Antibakteriyel spektrumu carbenicillin'e benzer, fakat hem oral streptokoklara ve hem de enterokoklara daha fazla etkilidir. β-lactamase enzimine ve mide asidine dirençsizdir, üstelik sindirim kanalından hiç emilmez, bu sebeple parenteral kullanılır. Serum proteinlerine %40'ı bağlanır. 2 g lık bir doz damar içerisine uygulandığında 200 µg/ml serum doruk noktası elde edilir, serum yarı ömrü 0.8 saattir. Kanama zamanında uzamaya sebep olabilir, fakat bu, genellikle subklinik seyreder.

BAYPEN 0.5,1,2,5 g flakon; MEZLOSINA 0.5.1.2 g flakon.

**Nafcillin (2-ethoxy-1-naphtyl penicillin):** Mide asidine direnci ve emilimi düzensizdir. Kas içi veya oral verilmesinde pek fark bulunmaz. Örneğin 500 mg lık bir doz kas içerisine verildiğinde 0.7 µg/ml, oral verildiğinde ise 0.5 µg/ml serum doruk noktasına ulaşır. Fakat damar içerisine verilirse 11 µg/ml konsantrasyona ulaşabilir. Serum yarı ömrü 1.2 saattir, %97 si proteinlere bağlanır. Dokulara düzensiz geçer. 250 mg lık tabletleri, 0.5, 1, 2 ve 4 g lık ampul formları bulunur. Kasa ve damara enjekte edilebilir. Çocuklara 100 mg/kg/gün hesabı ile uygulanır. Çözünmüş solusyonları oda ısısına 4 saat dayanır. Streptococcus faecalisin inhibisyonu için 0.8 µg/ml nafcillin konsantrasyonu yeterlidir. Pek çok oral streptokok bu antibiyotik ile inhibe olur. Penisilinazlara dirençlidir.

**Oxacillin:** Mide asidine oldukça dayanıklıdır. Oral yoldan %33'ü emilir, aç karnına alındığında bu oran artar. %93'ü proteinlere bağlanır. 500 mg lık bir doz kas içi verildiğinde 1 µg/ml, oral verildiğinde 0.5 mg/ml serum doruk noktasına ulaşır. Serum yarı ömrü 0.9 saattir. 250, 500 mg lık kapsülleri, 250mg lık süspansiyonları, 500 mg, 1g, 2g ve 4g lık ampul formları vardır. Erişkinlerde 2-12 g/gün, çocuklarda 100-300 mg/kg/gün hesabı ile uygulanabilir. Antibakteriyel spektrumu diğer penicillin'ler gibidir, bu ilacın üstünlüğü penisilinaz direncidir.

**Penicillin G (benzyl penicillin):** Doğal penicillindir. Ağız yolundan sadece %20 si emilir ve emilimi düzensizdir. Serum proteinlerine %60 oranında bağlanır. 500 mg lık bir tek doz ağız yolundan verilirse 0.6 µg/ml, eğer kas içerisine verilirse 4 µg/ml serum doruk konsantrasyonu elde edilebilir. Dokulara dağılımı tatminkardır. Suda eriyen bileşiklerine kristalize penicillin adı verilir, serum yarı ömrü 0.7 saattir. Kas içerisine verildiğinde etki süresini uzatmak için prokain ile kombine edilmiş formları vardır. Bunlara procain penicillin adı verilir. Bu durumda antibakteriyel etki geç başlar 12 saat sürer. Profilaktik amaçlarla serum doruk noktasını iki katına çıkarmak gerektiğinde iki ampul enjeksiyon yapılır fakat farklı kasların içerisine enjeksiyon yapılmalıdır, aksi halde serum doruk noktası iki katına



çıkılmamaktadır. Procain penicillin'in 300.000 IU, 600.000 IU ve 800.000 IU penicillin içeren preparatları vardır. Depo formları da vardır, bunlar benzathine penicillin ve benzethamine penicillin'dir (depo penicillinler). Antibakteriyel etkisi 15-30 gün (ortalama 3 hafta) sürmektedir. 300.000, 600.000, 1.2 Milyon IU, 2.4 Milyon IU içeren preparatları vardır. Oral yoldan sodyum ve potasyum tuzları kullanılır. Ticarete 50.000 ve 1.000.000 IU (International Unit) lik tabletleri bulunur. Her bir 200.000 IU , 125 mg lik penicillin'e karşılık gelir. Midenin dolu olması emilimini daha da azaltır. Penisilinaz üretmiyorsa oral streptokoklar üzerine ve bazı Gram pozitif anaerob bakteriler üzerine etkilidir.

Bazı depo (benzathine) penicillin G preparatları: DEPOSILIN 600.000, 1.200.000, 2.400.000 IU flakon; PENADUR-LA 1.200.000, 2.400.000 IU flakon; PENADUR 6.3.3 600.000 IU flakon.

Bazı potasyum penicillin G preparatları: COMBIOTIC-S 800 200.000 IU flakon; COMBIOTIC-S 0.25-0.50-1 g 100.000 IU flakon; DEPOSILIN 300.000 IU flakon; DEVAPEN 100.000, 200.000 IU flakon; IECILLINE 100.000, 200.000 IU flakon; PENADUR 6.3.3 300.000 IU flakon; PROCILLIN 200.000 IU flakon; PROKAIN PENICILLIN 100.000, 200.000 IU flakon; PRONOPEN 400.000, 800.000 IU flakon

Bazı potasyum penicillin G kristalize preparatları: KRISTAPEN 1.000.000 IU flakon; KRS. PENICILLIN-G POTS 500.000, 1.000.000 IU flakon; PENCRIST 500.000, 1.000.000 IU flakon; PENICILLIN G 1.000.000 IU flakon; PENISILINA 1.000.000 IU flakon.

Bazı prokain penicillin preparatları: COMBIOTIC-S, DEVAPEN, PRONOPEN 300.000, 600.000 IU flakon; DEPOSILIN 600.000 IU flakon; IECILLINE 300.000, 600.000 IU flakon; PENADUR 6.3.3 300.000 IU flakon; PROCILIN 600.000 IU flakon; PROKAIN PENISILIN-800 600.000 IU flakon.

**Penicillin V (Phenoxymethyl penicillin):** Mide asidine dirençli olduğundan oral kullanılabilir. %60-70 kadarı emilir ve emilimi midede yemek bulunmasından pek az etkilenir. %80'i serum proteinlerine bağlanır. 500 mg lik bir doz oral verilirse 0.8 µg/ml serum doruk noktası elde edilir. Oral kullanım için penicillin G den biraz daha makuldur, fakat dokuda dağılımı yeterli değildir. Çocuklarda 50 mg/kg, erişkinlerde ise 1-4 g/kg hesabı ile verilir. Günlük doz 4, 6 veya 8 saat aralıklarla verilmelidir. Etki spektrumu penicillin G gibidir, akut romatizma profilaksisinde 125-250 mg lik tabletleri 12 saat ara ile verilebilir.

CLACIL 1.200.000 IU tab, 300.000 IU/5ml şurup; PEN-OS 1.000.000 IU tab, 400.000 ve 750.000 IU/5 ml şurup.

**Phenbecillin (Phenoxy benzyl penicillin):** Emiliminin biraz daha fazla olması dışında diğer penicillin'lerden bir farkı veya üstünlüğü yoktur. Hatta antimikrobiyal spektrumu biraz daha dardır.

**Phenethicillin (phenoxyethyl penicillin):** Mide asidine kısmen dirençlidir, oral kullanılabilir, sindirim kanalından %70'i emilir, yemekler ile alınması emilimini azaltır. 500 mg lik oral doz ile 1.2 µg/ml doruk noktası elde edilir. Bunun %82 si proteinlere bağlanır. Serum yarı ömrü 1.5 saattir. Etki spektrumu penicillin G ye benzer.

**Piperacillin:** Bir aminobenzyl-penicillin derivativesidir. Gram pozitif mikroorganizmalara ampicillin gibi, Gram negatif mikroorganizmalara ise carbenicillin gibi etki gösterir. Streptokoklara olan etkisi çok iyidir. Neisseria ve Haemophilus suşlarına olan etkisi en fazla penicillin budur. Bacteroides genusu üzerine en etkili penicillin de budur. Enterokoklar üzerine olan etkisi aminoglikozit kombinasyonları ile artırılabilir. Maalesef, β-lactamase enzimine karşı çok dayanıksızdır. Buna rağmen akut apsede parenteral penicillin uygulamaya veya kök kanalına antibiyotik uygulamaya karar verilirse bir alternatiftir. Piperacillin sindirim kanalından emilmez. Serum proteinlerine %20-40'ı bağlanır. 2 gramlık bir doz damardan verildiğinde 220 µg/ml serum doruk noktası elde edilir. Bu miktar antibiyotik büyük bölümü β-lactamase enzimi ile inaktive edilse bile geride kalan antibiyotik konsantrasyonu pek çok kök kanalı patojenini inhibe edebilmek için yeterli görünmektedir. Serum yarı ömrü 1 saattir. Günlük doz 4-12 g/gün olabilir. Japonya'da kullanımı daha yaygındır.

PIPRIL 1g ampul, PIPRAKS 2 g ampul.

**Pirbenicillin (D-a-pyrid-4-ylforminidoylaminoacetamindo-penicillin)** Bir ampicillin analogudur

**Pivampicillin:** Ampicillinin pivaloyl oxymethyl esteridir. Mide asidine dirençli, penisilinazlara duyarlıdır. Sindirim kanalında, ampicillinden daha hızlı emilir. Kana geçtiğinde molekülün pivalic acid parçası kopar, hydroxy methyl ampicillin açığa çıkar, daha sonra ampicillin ve formaldehide'e ayrılır. Bu işlemler yaklaşık 1 saat sonra tamamlanır. Etkif parça ampicillindir. Antibakteriyel spektrumu ampicillin gibidir. Aktif molekülün hedef dokuya varıncaya kadar bu şekilde muhafaza edilmesi nedeni ile bazı üstünlükler taşır. 1. Hızlı emilir, 2. Emilim sırasında aktif madde miktarında kayıp en azdır. 3. Mide şikayetlerine sebep olmaz. Dezavantajı ise bu işlemler sırasında etkili maddenin kaybıdır.

**Pivmecillinam (pivamdinocillin):** Mecillinam'ın pivaloyl esteridir, oral yoldan emilimi %75, proteinlere bağlanma oranı %10 dur. Yemeklerle birlikte kullanılması emilimini artırır. 500 mg lik oral doz ile 6 µg/ml serum doruk noktası elde edilebilir. Serum yarı ömrü 1 saattir. Dokulara dağılımı zayıftır. 200 mg'lık tabletleri vardır. Dozu 0.6-4 g/gündür.

**Propicillin (Phenoxypropyl penicillin):** Mide asidine dirençlidir. Oral dozun %66 sı emilir. %90'ı serum proteinlerine bağlanır. 500 mg lık oral doz ile 1.2 µg/ml serum doruk noktasına ulaşır. Serum yarı ömrü 1.5 saattir. Dokulara dağılımı zayıftır. Belirgin bir üstünlüğü yoktur. Antibakteriyel spektrumu penicillin G gibidir.

**Sulbenicillin:** Carbenicillin'in -COOH grubu yerine -SO<sub>3</sub>H grubunun gelmesi ile elde edilir, etkisi ticarcillin'e benzer.

**Talampicillin:** Mide asidine dirençli, β-lactamase enzimine dirençsizdir. Ampicillin'in phthalidyl esteridir, bu hali ile antimikrobik bir etkinliği yoktur emilim sırasında ampicillin'e hidrolize olur. Ampicillin'den farkı ve üstünlüğü yok gibidir. Emilimi %70, proteinlere bağlanması %20, serum yarı ömrü 1 saattir. 500 mg oral doz 5.5 µg/ml doruk noktası oluşturur. Dokulara orta derecede yayılır, mide mukozasında iritasyona sebep olabilir, tadı çirkindir. Antibiyotik ishaline sebep olabilir. Amerika birleşik devletlerinde henüz denenmekte, bazı Avrupa ülkeleri ve bizde ise kullanılmaktadır.

**Temocillin:** Ticarcillin'in 6-a-methoxy derivatıdır. β-lactamase enzimine dirençlidir. Anaeroplara (bilhassa Bacteroideslere) etkisi zayıftır. Serum yarı ömrü 4-6 saattir.

**Ticarcillin:** Yapısı carbenicillin'e çok benzer. Sindirim kanalından çok az emilir, bu sebeple oral kullanımı sınırlıdır. Pseudomonaslara daha etkilidir. %50 si serum proteinlerine bağlanır. 500 mg lık doz kas içi uygulandığında elde edilen serum doruk noktası 9 µg/ml dir. Dokulara geçişi orta derecededir. Serum yarı ömrü 1-2 saattir. 1,3 ve 6 g lık ampulleri vardır. Genellikle 200-300 mg/kg/gün dozu uygulanır. Hemorajik diyatez komplikasyonu carbenicillin'e göre daha azdır.

Burada anlatılmayan daha pekçok penicillin türevi vardır. Bazı kök kanalı patojenlerinin bazı penicillin türevlerine olan duyarlılıkları şöyledir (Aktuğlu, 1989):

Bakteri	Carbenicillin/ticarcillin	Mezlocillin/piperacillin/Azlocillin
<i>Peptostrept.</i>	0.4 µg/ml	0.8 µg/ml
<i>S. faecalis</i>	50	0.5
<i>S. viridans</i>	0.2	0.12
<i>P. melaninog.</i>	0.5	0.2
<i>F. nucleatum</i>	0.5	0.5
<i>B. fragilis</i>	64	12

Dikkat edilirse bir kök kanalı patojeni penicillin'lere karşı ya çok duyarlı veya çok dirençlidir. Bu tipik özellik, pek çok kök kanal patojeninin penicillin'lere aslında duyarlı olduğunu ama, penicillin'lere karşı etkili bir savunma mekanizmalarının bulunduğunu telkin eder. Bu mekanizma β-lactamase prodüksiyonudur.

**Penisilinaz:** Bakterilerin üretebildikleri penisilinaz (β-lactamase) enzimi penicillin'lerin β-laktam halkasını bozarak penicillinic asite dönüştürmektedir. Penicillin molekülünün inaktivasyonu sonucu ortaya çıkan penicillinic asitin mikrop öldürücü etkisi kaybolur. β-lactamase enzimi, bakteri hücrenin sitoplazmasında sentez edilerek periplazmik boşluk içerisinde biriktirilir. Bu enzim, penicillin molekülünü sitoplazmik membranın içyüzünde bulunan PBP'lere henüz ulaşmadan bağlar ve inaktive eder. Bakterilerin üretebildikleri bu enzimin 50 den fazla farklı cinsi tanımlanmıştır (Sandham, 1994). Disiplinsiz antibiyotik kullanımı devam ettikçe, bakterilerin ürettikleri bu ve benzer enzimlerin sayıları da muhtemelen artacaktır. Bakterilerin bu savunmasını düşük doz ve/veya kısa süren antibiyotik tedavilerine borçluuz.

Penisilinaz (β-lactamase) enzimlerinin sentezini kodlayan genler bakteri hücrelerinde plazmid adı verilen DNA/RNA parçacıkları üzerinde bulunur. Çoğunlukla penicillin direnci gerçek genetik bir bilgi değildir, ama sanki bir genetik bilginin kopyalanması gibi yavru hücreye aktarılır. Bu sebeple penicillin'e dirençli bir bakteri hücresi bölündükten sonra, yeni oluşan yavru hücreler de penicillin'e dirençli olarak tespit edilirler. Plazmidler sitoplazma içerisinde serbestce yüzer şekildedir, bölünme sırasında yavru hücrelere birer kopyası aktarılır. Bu sebeple penicillin direnci genetik bilgi olarak kabul edilmelidir. Bu plazmidlere, dirençlilik bilgisi taşıdıkları için R plazmidi (Resistance plazmide) adı da verilir. R plazmidleri bir bakteri hücrelerinde birden fazla sayıda olabilir, sadece penisilinaz enzimini değil başka bir antibiyotigi inhibe edebilen başka bir enzimi de kodlayabilirler. Bir bakteri, penisilinaz üretimini kodlayan genleri, aynı florada bulunan bir başka bakteriden alabilir, yani penisilinaz üretimini öğrenebilir, veya bu bilgiyi bir başka bakteriye verebilir. Bu öğrenme ve öğretme mekanizmaları 3 türlü olabilir: 1. Transformasyon: bakteri hücresi serbest DNA parçasını bulunduğu ortama bırakır, diğer bakteriler rekabet halinde olarak bu parçayı 'ters pinositoz' ile kendi hücrelerinin içerisine alırlar. Soğukta ve kalsiyum kloritli ortamda bu mekanizma hızlanır. 2. Transdüksiyon: Bir virüs, bir bakteriyi enfekte edip, multipliyer olur ve bakteri hücrelerinden ayrılırken, bakteriye ait olan bazı DNA parçalarını viral partikül içerisine alabilir. Diğer bir bakteri hücrelerini enfekte ettiğinde, yanlışlıkla taşıdığı bu genetik bilgiyi diğer bakteri hücrelerine bırakır. Böyle virüslere bakteriyofaj denir. 3. Konjugasyon: Bakterilerin bazılarındaki fertilité faktörü (seks faktörü veya seks plazmid) bulunur. Böyle bakteri hücreleri vericidir

ve F+ olarak tanımlanır. F+ hücrelerin piluslarından bazıları özelleşmiştir ve F pilusu (fertility pillus, seks pilus'u) adını alır. F+ bakteriler F piluslarını komşu hücreye temas ettirmek sureti ile konjugatif gen transferini temin ederler, bu sırada sadece antibiyotik direnç plazmidi (R plazmidi) değil aynı zamanda F plazmidi de transfer edilir. Alıcı hücre, başlangıçta F- olsa bile sonuçta F+ olur ve yeni öğrendiği antibiyotik direnç bilgilerini başka bakteri hücrelerine aktarabilecek özellikler kazanır. Diğer iki mekanizmadan farklı olarak bu aktarım, selektif ve polardır. Buna rağmen yukarıda anlatılan her üç yöntem ile alıcı hücreler, penisilinaz kodlamasını öğrenmektedir. Bakterilerin bu şekilde edindikleri antibiyotik direnç bilgisi kaybolabilir ve yeniden hatırlanabilir niteliktedir. Bakteri kromozomunda bulunan bazı DNA parçaları genomik DNA üzerinden koparak sitoplazma içerisinde serbestleşebilirler. Bu genomik DNA parçalarına transpozon (transposone) adı verilir. DNA üzerinden, R plazmidini kodlayan gen bir transpozon gibi koparsa, bu durumda bakteri hücresi bir dönem için kazandığı penicillin direncini unutacaktır. Buna delesyon (deletion) denir. Bazen bir R plazmidi, bir transpozona bağlanabilir. Bu transpozonlar bilinmeyen bir sebep ile kromozomal DNA ile tekrar birleşebilir. Buna adisyon (addition) denir. Bu durumda, bakteri yeniden antibiyotiklere dirençli hale gelecektir. Çok daha nadir olsa bile, bazen rastgele mutasyonlar ile de bir bakterinin penicillin direnci kaybolabilir. Fakat yeniden penicillin molekülü ile karşılaşırsa kolayca R plazmidleri üretirler. Çünkü penisilinazlar "uyarılabilir" (inductable) enzimlerdir. Bilhassa penicillin V, bakterinin penisilinaz üretimini teşvik bile eder. Halbuki aminopenicillin'ler, penisilinaza biraz daha dayanıklıdır, çünkü yan zincirlerinde bulunan NH<sub>2</sub> kökü penisilinazın tutunmasını zorlaştırır ve düşük dozda kullanılmıyorsa penisilinaz endüksiyonu yapmaz.

Penisilinazlar a, b, ve c olmak üzere 3 grupta incelenir. Bunlardan a grubu penisilinazlar birer ekzoenzimdir. Yani bakteri bu maddeyi hücre dışına salar. Bu suretle a grubu penisilinaz üreten bir bakteri genetik bilgi aktarımına gerek kalmadan, sadece kendisini değil, floradaki diğer bakterileri de penicillin'den koruyabilir. Bir florada mevcut bakterilerden sadece bir tanesi a grubu penisilinaz üretiyor ise o floradaki diğer bir bakteriyi, (duyarlı olsa bile) penicillin ile ortadan kaldırmak gayet zordur. Bu gerçek, invitro duyarlılık testlerinin neden invivo başarısız olabildiğini açıklayan sebeplerden en birisidir.

Yeteri kadar uzunca bir süre maksimum efektif doz penicillin uygulanmışsa, sonuçta, bir bakteri penisilinaz üretiyor olsa bile, penicillin tarafından engellenebilmektedir. Muhtemelen penisilinaz ve penicillin molekülü arasında bire-bir bağlanma olduğundan ilk uygulanan penicillin dozu, floradaki penisilinaz enzimleri tarafından titre edilerek, bir sonraki dozun etkin olmasını kolaylaştırıyor olabilir. Bu sebeple penicillinler (hatta bütün antibiyotikler) uygun bir süre ve kesintisiz uygulanmalıdır.

Enfekte kök kanalı patojenleri içerisinde rastlanması kuvvetle muhtemel olan *Prevotella* genusunun üyeleri a grubu penisilinaz üretebilirler. Könenen ve arkadaşları (1995), 226 adet *P. melaninogenica* suşu incelemiş ve bunlardan 168 tanesinin  $\beta$ -lactamase ürettiğini göstermiştir. Bu miktar incelediği tüm suşların % 74.3 ünü oluşturur. Brook ve arkadaşları (1991) kendi çalışmasında rastladığı 21 *Prevotella* üyesinin 7 tanesinin  $\beta$ -lactamase ürettiğini yazmaktadır. Gümrü ve arkadaşları (1990) ise 38 kök kanalı patojeninden 15 tanesinin  $\beta$ -lactamase ürettiğini ifade etmektedir. Aydın ve arkadaşları (1998) enfekte kök kanallarından izole edilen 19 tane *Prevotella*'nın 10 tanesini penicillin'e dirençli ama  $\beta$ -lactamase inhibitörlerine duyarlı bulmuştur. Enfekte kök kanalı florasında  $\beta$ -lactamase üreten bakteriler çoğunlukta olduğuna göre apikal lezyonlarda penicillin grubu antibiyotikleri tek başlarına değil bir  $\beta$ -lactamase inhibitörü ile birlikte kullanmak daha tedbirli bir yaklaşımdır (Yüksel ve Verimer, 1993).

**Penicillin +  $\beta$ -lactamase inhibitörleri:** Son yıllarda, bakterilerdeki penisilinaz ( $\beta$ -actamase) aktivitesinin giderek artması, penicillinlerin klinik şöhretine gölge düşürmüştür. Fakat bu, penicillin'lerin sonu olmamıştır.  $\beta$ -lactamase enzimlerini baskılayan bazı kimyasal maddeler geliştirilmiş ve penicillin'ler ile kombine edilerek klinik kullanıma sokulmuştur. Böyle kombine antibiyotikler kullanmak sureti ile, hedef bakteriyi, penicillin molekülü karşısında korumasız yakalamak mümkün olmuştur. Bakterilerin  $\beta$ -lactamase üretimini engelleyen başlıca şu  $\beta$ -lactamase inhibitörleri bilinmektedir.

**1. Clavulanic acid:** 1976 yılında *Sterptomyces clavuligerus*tan elde edilmiştir. Bu maddenin hiç bir mikrop öldürücü özelliği yoktur, fakat bakterilerin  $\beta$ -lactamase üretimini dönüşümsüz olarak engeller. Günümüzde daha çok amoxicillin veya ticarcillin ile kombine edilerek kullanılır. Sindirim kanalından emilimi yeterlidir, parenteral kullanılması da mümkündür. Amoxicillin ile birlikte kullanıldığında eş zamanlı olarak serum doruk noktasına ulaşır. Kök kanalı patojenlerinin de dahil olduğu geniş bir spektrumda  $\beta$ -lactamase inhibisyonu yaparak endodontik patojenleri öldürebildiği gösterilmiştir (Ball ve Geddes, 1980), (Aydın ve arkadaşları, 1998), (Yüksel ve Verimer, 1993). Endodontik lezyonlarda favori antibiyotiklerden birisi amoxicillin+clavulanic acid'tir. Gebelerde emniyetle kullanılabileceğine dair yayın yoktur. 625 mg lık tabletlerin içerisinde 500 mg amoxicillin ve 125 mg clavulanic acid bulunur. Ayrıca 126.25, 312.5 mg/5ml süspansiyonları vardır. Pozoloji için ampicillin'e bakınız.

AMOKLAVIN 500 mg tab, 125, 250 mg şurup; AUGMENTIN 500 mg tab, 125, 250 mg şurup, 1 g ampul; KLAMOKS 500 mg tab, 125 mg şurup; KLAVUNAT 500 mg tab; KLAVUPEN 500 mg tab (burada belirtilen miktarlar preparatı içerisindeki amoxicillin'in dozlarıdır).

Daha az popüler bir clavulanic acid kombinasyonu ticarcillin ile olanıdır. Ticarcillin, çok geniş spektrumuna rağmen  $\beta$ -lactamase duyarlılığı nedeniyle genellikle az etkili bir antibiyotiktir. Halbuki clavulanic acid ile kombine edildiği takdirde, gayet etkili bir antibiyotiktir.

TIMETIN 1.6 ve 3.2 g ampul

**2. Sulbactam:** Bu maddenin yapısı, 6-desamino-penicillin-sulphone şeklindedir ve güçlü bir  $\beta$ -lactamase yıkıcısıdır. Kendisinin antibakteriyel etkinliği yoktur ama partneri olan penicillin'i bakterinin  $\beta$ -lactamase enzimlerinden korur. Daha çok ampicillin ile kombine edilebilir. Bu kombinasyonda ampicillin miktarının daima yarısı kadar sulbactam bulunur. (En etkili oran 1:2 oranıdır). Preparatlar da buna göre hazırlanmıştır. Kök kanalı patojenlerinin de dahil olduğu geniş bir antibakteriyel spektrumu vardır, endodontik lezyonlar için makul bir antibiyotiktir. Erişkin dozu 1-2 g/gündür.

ALFASID 375, 750mg tab, 0.25, 0.5, 1 g flakon; AMPISID 375, 750mg tab, 0.25, 0.5, 1 g flakon; BETASID 367 mg tab, COMBISID 375, 750 mg tab, 250 mg/ 5 ml ürup, 0.25, 0.5, 1g flakon; DUOBAKTAM 375, 750 mg tab, 0.25, 0.5. 1 g flakon; DUOCID 375, 750 mg tab, 0.25, 0.5, 1 g flakon; SULCID 375, 750 mg tab, 0.25, 0.5, 1 g, flakon.

**3. Thienamycin:** Streptomyces cattleadan elde edilmiştir. Bu maddede  $\beta$ -lactamase inhibisyon özelliği dışında, antibakteriyel etkinlik de vardır. Fakat çözücü sıvılar içerisinde fevkalade dayanıksız olduğu için kullanımı sınırlıdır.

**4. İmipenem:** Yukarıda anlatılan thienamycin'in N-formimidoyl esteridir ve daha stabildir. PBP lerin hepsine bağlanabilir ve bağlanması dönüşümsüzdür, bakterisidal etkilidir. Kök kanalı patojenlerini de içerisine alan geniş bir anaerop spektrumu vardır. Ticarete sunulan antibiyotikler içerisinde nispeten yeni bir ilaçtır, belkide bu sebeple bakteriler tarafından (henüz!) tanınmamakta ve yıkılamamaktadır. Hatalı antibiyotik kullanımı devam ettikçe muhtemelen etkisini zamanla yitirebilecektir. Bu sebeple aynı mikroorganizmaya etkili başka antibiyotik varsa önce onları kullanmak ve imipenem'i kuvvetli bir yedek antibiyotik olarak saklamak doğru olabilir. Allerjik bünyeli insanlarda anafilaksiye kadar varabilen duyarlılıklar bildirilmiştir. Uygulanan hastaların %2 sinde bulantı kusma ve diğer gastrointestinal yakınmalar rapor edilmiştir. Yarılanma ömrü 1 saattir ve böbreklerden inaktive edilerek atılır. İmipenem, clistatin ile kombine olarak kullanılır.

TIENAM, PRIMAXIN 500 mg flakon

**5. Monobactam'lar:** Bunlar iki tanedir, birincisi Nocardin A olarak bilinir ve Nocardialardan elde edilir. Anaeroplara az etkilidir, daha çok Gram pozitif ve fakültatif bakterilere etkilidir. Diğeri Aztreonam'dır. Gram pozitiflere ve kök kanalı patojeni olan anaerop bakterilere az etkilidir. Bu antibiyotiğin asıl etkisi Enterobacteriaceae (barsak bakterileri familyası) üzerinedir.

**VANCOMYCIN** (Fekety, 1982), (Schaad ve arkadaşları, 1980):

Streptomyces orientalis'ten elde edilir. Kompleks bir glikopeptid moleküldür. Başlıca (hatta sadece) Gram pozitif bakterilere etki eder. Bu gün, stafilokok, pnömokok ve  $\beta$ -hemolitik streptokok enfeksiyonlarında, tetanosda, şarbonda, difteride ve diğer bazı Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında ikinci alternatif olarak kullanılmaktadır. Aminoglikozitler ile kombine edilerek profilaktik amaçlar ile de kullanılmaktadır. Yalnızca anabolik faaliyetleri olan bakteriler üzerine bakterisidal etki gösterdiğinden bakteriyostatik antibiyotikler ile kombine edilemezler. Etki mekanizması ise penicillinlere benzer. Yeni oluşturulan duvar fosfolipitleri ve peptidoglikan polimerlerini hizaya sokan ve zincir haline gelmesini sağlayan transglukozidaz enzimini inhibe eder. Böylece meydana gelen hücre duvarı amorf ve fonksiyon dışıdır. Bu etkisini D-alanin-D-alanil köprüsüne bağlanarak gerçekleştirir. Bu antibiyotiğe direnç oluşumu geçirir ama mümkündür. Suda çözünebilir olmasına rağmen, sindirim kanalından hiç emilmez. Ağız yolundan 2 g/gün verildiğinde dışkıdaki konsantrasyonu 4000-9000  $\mu$ g/ml olurken, serum konsantrasyonu 1  $\mu$ g/ml'yi geçmez. Bu sebeple sadece sindirim kanalının Gram pozitif bakteri enfeksiyonlarında oral yoldan kullanılır. Sistemik enfeksiyonların tedavisi için kullanılacaksa kasiçi enjeksiyonları ağırlı olduğundan damar yolundan enfüzyon ile verilir. %60-70'i proteinlere bağlanır, serum yarı ömrü 6 saattir. 500 mg IV dozu takiben 6-10  $\mu$ g/ml serum doruk noktası elde edilebilir, bu konsantrasyon, 6 saat sonra 4 mg/ml'ye, 12 saat sonra 1-2  $\mu$ g/ml'ye düşer. Böyle bir uygulamada idrardaki konsantrasyon 100-300  $\mu$ g/ml, dışkıda ise 0-100  $\mu$ g/ml arasında tespit edilir. Atılımı böbrekler aracılığı ile olur. Kulak uğultusu (nadiren sağırılık), nefrotoksisite, lökopeni yapabilir. Böylesine spesifik bir antibakteriyel spektrumu olduğuna göre, sindirim kanalında süper enfeksiyonlar daima beklenmelidir. Fakat bu defa oluşan süperenfeksiyonlar alışıldığı gibi C. difficile ile değil Gram negatif çomaklar ile meydana gelir. Ayrıca başka antibiyotiklerin oluşturabileceği, C. difficile kaynaklı antibiyotik ishalinin tedavi edici preparatıdır. Endokardit profilaksisinde bir alternatif olarak girişimden 30-60 dakika önce 1

g vancomycin damar yolundan verilebilir (Kaplan ve arkadaşları, 1972). Erişkinde 500 mg/gün, çocukta 44 mg/gün doz hesabı ile verilir. Topikal uygulamaya da müsittir.

VANCOICIN CP 500 mg flakon

## 2. RİBOZOMAL RNA İNHİBİTÖRLERİ:

Bu antibiyotik gruplarının hedefleri bakterinin RNA sıdır. Etki mekanizmalarının ortak prensibi, bakteri hücrelerinin protein sentezinin bozulması ve/veya tamamen durdurulmasıdır.

### AMİNOGLİKOZİT GRUBU:

Bu grup antibiyotikler, streptokoklar ve anaeroplara haricinde bir çok mikroorganizmaya etkili geniş spektrumludur. Minor odontojenik enfeksiyonlarda kullanılmaz. Genellikle progresif selülitte immün sistem depresyonunda, ve hospitalize hastalarda kullanılır. Kulakta toksik etkiler (sağırlık) yapabilir.

Kök kanalı patojenlerinin çoğu anaerobik bakterilerden oluştuğuna göre aminoglikozitlerin endodontik amaçlar ile kullanımı uygun değildir. Ancak bir hücre duvarı sentezi inhibitörü (penicillin) ile birlikte kullanıldığında kök kanalı patojenleri üzerine bakterisidal atkilidir. (ör. Penicillin+streptomycin). Bazı önemli aminoglikozitler şunlardır:

**Amikacin:** Yarısentetik olup kanamycin A dan üretilir. Gram negatif enterik çomaklara daha etkilidir. Bakterilerin üretebildiği ve aminoglikozitleri etkisiz kılan acetylate, adenylate ve phosphorylate gibi enzimlerden etkilenmez (Yu ve Rhame, 1971). Buna rağmen Gram pozitiflere etkisizdir. Kiloya 15 mg dan kas içi verilir. Yarı doz (7.5 mg/kg) kas içi verildikten 30 dakika sonra 15-25 µg/ml serum doruk noktası elde edilir. Yarı ömrü 5-8 saattir.

AMIKAVER 100,250,500 mg ampul; AMIKLIN 500 mg ampul; AMIKOZİT 100,500 mg ampul; MIKASIN 100, 250, 500 mg ampul; NEGASIN 100, 500 mg ampul.

**Gentamicin:** Microspora purpurea'dan elde edilir. Üriner sistem enfeksiyonlarının en aktüel antibiyotığıdır. Penicillin ile kombine edildiğinde etkili bir ikili oluşturur, böylece endokardit ve viridan streptokoklara etkili olabilir (Sande ve Irwin, 1974). Eğer penicillin ile kombine edilecek ise asla aynı enjektör içerisinde verilmemelidir. Bu iki molekül birbirlerini süratle inaktive eder. Bu antibiyotik bir cephalosporin, vankomycin veya erythromycin ile de kombine edilebilir. Gentamicin serum proteinlere bağlanmaz, eritrosit membranlarına bağlanır. 1 mg/kg verildiğinde 5-7 µg/ml serum doruk noktası elde edilir. Serum yarı ömrü 5-7 saattir. Erişkinde dozu 3-5 mg/kg/gün, çocuklarda ise 6-7.5 mg/kg/gün dür. Topik preparatları da vardır

GARAMYCIN 20,40,80 mg amp, krem; GENDIF 20,40,80 mg ampul; GENTA 20,40,80 mg ampul; GENTAGUT göz damla ve pomatı; GENTASOL göz damlası; GETASIN pomat; OTOMYGEN damla; GENTHAVER, GENTAMISIN, GENTAMIN 20,80 mg ampul ve damla.

**Kanamycin:** Streptomyces kanamyceticus'tan elde edilir. Penicillin ile birlikte kullanıldığında dahi Streptococcus faecalis üzerine etki gösteremez. Eosinofili sebebi olabilir. Kas içi uygulanır, serum doruk noktası 20-25 µg/ml dir. Serum yarı ömrü 2-3 saattir. Proteinlere hiç bağlanmaz. Tamamı idrardan atılır. Erişkinlerde 1.5 g/gün, çocuklarda 15 mg/kg/gün olarak uygulanır.

KANAMYCIN 200mg ampul

**Neomycin:** Streptomyces fradiae'den elde edilir. Eğer ototoksiste sebebi olursa bu durum irreversibildir. Bu sebeple topik kullanımı daha yaygındır. Ayrıca, diğerleri gibi sindirim kanalından emilmediği için Gram negatiflerin sebep olduğu bazı enteritlerde de ağız yolu ile kullanılmaktadır. Erythromycin ile kombine edilebilir.

CEBEMYXINE, NEOSPORIN göz damlası; CORMISIN, THIOCILLIN pomat.

**Netilmicin:** Sisomycin'in N-enthyll derivesidir. Yarı sentetik olup aminoglikozitlerin en iyisi olduğu savunulmaktadır (Aktuğlu, 1989). Aminoglikozitleri inaktive eden enzimlerin çoğuna dirençlidir. Ancak penicillinler ile kombine edilirse Streptococcuslara etkili olabilmektedir (Kabins ve arkadaşları, 1976). Ototoksistesinin bulunmadığını savunanlar vardır (Haeger, 1980). Lane (1984) ise %1.7 oranında nefrotoksiste, %0.62 vestibuler ataklar, %1.6 işitme kaybı yaptığını yazmaktadır. Günlük dozu 3-5 mg/kg dır. Bir doz kas içi verildiğinde 7-9 µg/ml serum doruk noktası elde edilir. Yarılanma süresi 3.2-3.4 saattir. Diğer pekçok aminoglikozit gibi serum proteinlerine bağlanmaz.

NETROMYCINE 50,150,400 mg ampul.

**Sisomycin:** Gentamicin'in yarı sentetik bir derivesidir. Dozu 4 mg/kg/gün'dür. Serum doruk noktası 4-6 µg/ml, serum yarı ömrü 2-4 saattir. Serum proteinlerine bağlanmaz.

**Spectinomycin:** Streptomyces spectabilisten elde edilmiştir. Bu madde aslında aminoglikozitlerin genel yapısına tam olarak benzemez ama bir aminoglikozit olarak sınıflandırılmaktadır. 30S inhibitörüdür. Eğer endodontik patojenler için mutlaka bir aminoglikozit kullanmak düşünülüyor ise spectinomycin ilk tercih olmalıdır. Çünkü, diğerlerinden farklı olarak, Bacteroides ailesine zayıfça etki edebilmektedir (Philips ve Warren, 1975). Mycoplazmalar da bu antibiyotiğe duyarlıdır. Chlamydia generusu kısmen, Treponema pallidum ise tamamen dirençlidir.

Spectinomycin, ağız yolundan az emilir, bu sebeple kas içi uygulanır. Kas içine 2 g verilmesinden 1 saat sonra 100 µg/ml serum doruk noktası elde edilir. Bu antibiyotiğin dozu iki katına çıkarıldığında ilginçtir ki serum doruk noktası da iki katına çıkabilmektedir. Serum proteinlerine hiç bağlanmaz. Enjeksiyondan 12 saat sonra bile serum doruk noktası 30 µg/ml seviyesinde kalabilmektedir. Ototoksitesi olmadığını savunanlar (Novak ve arkadaşları, 1974) ve hatta gebeliğin ilk trimestrinde bile kullanımında mahzur görmeyenler vardır. Ancak bu tartışmalıdır.

**Streptomycin:** Streptomyces griseus'tan elde edilir, yalnız kas içerisine uygulanabilir. Tüberküloz tedavisinin halen en seçkin ilacıdır. Bazen tularemi ve bruselloz tedavisinde de kullanılır. Herxheimer reaksiyonu yapabilir. 0.5 g kas içerisine verildiğinde 15-20 µg/ml, 1g verildiğinde 30-40 µg/ml serum doruk noktası elde edilebilir. Daha yüksek konsantrasyonlar gereksiz ve hatta zararlıdır. Proteinlere bağlanma oranı %34 tür. Tamamı idrar ile değişmeden atılır. Tübülüslerden eabsorbsiyonu yoktur. çok küçük bir bölümü safradan atılır. Erişkinlerde 1-2 g/gün, 12 yaş altında ise 15-25 g/kg/gün ile verilir.

COMBIOTIC-S 0.25, 0.5, 1 g flakon; ENTERISTIN 225 mg/5ml şurup; GUANAMISIN 50 mg tab, 2 g şurup; STREPDEVA 0.5, 1 g flakon; STREPTOMYCIN, STREPTOMYCIN-IA, STREPTOMYCIN SULFATE 1g flakon.

**Tobramycin:** Streptomyces tenebrulustan izole edilmiştir. Genel olarak gentamicin'e benzer. Mycobacterium ve Streptococcuslara etkisizdir. Kiloya 1 mg tobramycin kas içerisine verildiğinde, 30 dakika sonra 5-7 µg/ml serum doruk noktası elde edilir. Serum proteinlerine bağlanmaz. Yarılanma ömrü 2-3 saattir. Lokal uygulanan oftalmik damla ve pomatları vardır. Oto ve nefrotoksitesi neomycin'den azdır.

NEBCIN 20,40 mg ampul; TOBEL 20,80 mg ampul; THILOMAXINE, TOBEX göz damla ve pomatı, TOBSIN göz damlası.

#### **LİNKOZAMİD GRUBU:**

Bu grupta sadece lincomycin ve bunun bir derivasyonu olan clindamycin bulunur. Bakterinin ribozomları üzerine etki ederler.

**Lincomycin:** Streptomyces lincolnensisden elde edilmiştir. Aminoşekere (octose) bağlı bir aminoasit (L-4-n-prophyl hygrinic acid)ten ibarettir. Suda çözünebilmesine rağmen sindirim kanalından emilimi zayıf ve azdır. En belirgin özelliği Gram pozitif fakültatif koklar üzerinedir. Staphylococcuslar üzerine 2 µg/ml, pekçok Streptococcus üzerine 0.2 µg/ml konsantrasyonda yeterince etkilidir. Bacteroides genusu üzerine de etkili olduğunu savunan kaynaklar vardır (Finegold ve arkadaşları, 1975). Gram negatif bakterilere etkisiz bulunmuştur.

Bakteri ribozomlarını 50S subunitesine bağlanarak transpeptidasyonu engeller ve protein zincirinin oluşumunun erken dönemini baskı altına alır. Bu mekanizma makrolidlerde ve thloramphenicol'de de bulunur. Bu sebeple, bu üç grup antibiyotik (linkozamidler, makrolidler ve thloramphenicol) birbirleri ile yarışma halindedir ve birbirlerinin etkilerini azaltırlar. Ayrıca bir tanesine dirençli olan bir mikroorganizma muhtemelen diğer iki grup antibiyotiğe de dirençlidir. Ancak S. aureus osteomyelitinde, pnömokok, streptokok ve diğer stafilokoklara bağlı enfeksiyonlarda bu antibiyotiğin kullanımı uygun olabilir. Anaerop spektrumu yeterince geniş değildir bu sebeple, duyarlılık tesleri yapılmamışsa endodontik lezyonlarda ilk seçim lincomycin olmamalıdır.

Oral yoldan verilen lincomycin'in ancak %25-30 kadarı emilebilir, midenin dolu olması bu oranı daha da düşürür. Ağız yolu ile verilen 500 mg lık bir doz, 2-5 µg/ml serum doruk noktası oluşturabilir ve bu seviye 6-8 saat boyunca devam eder. Halbuki yakın miktar (600 mg) kas içerisine verildiğinde 15-20 µg/ml serum doruk noktası elde edilir ve bu seviye 12 saat boyunca korunur. Serum yarı ömrü 4-6 saattir. Atılımı, karaciğer, enterohepatik dolaşım, ve dışkı ile olur, ancak %5'i idrar ile atılır.

Gram pozitifler üzerine belirgin inhibitör etkisine rağmen Gram negatifler üzerine büyük ölçüde etkisiz olması nedeniyle barsak florasında Gram negatiflerin üremesine sebep olur. Lincomycin kullanan hastalarda diyare görülmesinin sebebi budur. Aslında; lincomycin gibi dar veya spesifik spektrumu olan her antibiyotik için böyle bir süperenfeksiyon ihtimali gözardı edilmemelidir.

250, 500 mg lık kapsülleri, 250 mg/5ml lik süspansiyonları, 300 ve 600 mg lık ampul formları bulunur. Erişkin dozu 0.6-1.2 mg/gün, çocuk dozu 30-60 mg/kg/gün dür.

INCOSILLIN, LINKOMISIN-IE, LINKOSOL, LINMISIN, LINOGEN, LİNOSIN, LİNSİF 600 mg ampul; LİNCOCİN 300 ve 600 mg ampul

**Clindamycin:** Lincomycin molekülündeki bir OH- kökünün yerine bir klor atomu getirilerek elde edilir (7-(S)-chloro-7-deoxylincomycin). Moleküldeki tek bir klor substitüsyonu fevkalade geniş bir anaerop spektrum sağlar (Openheimer ve Turck, 1978). Kök kanalı enfeksiyonlarında tercih edilebilecek favori antibiyotiklerden birisidir. Pek çok Streptococcus türü, 0.04 µg/ml clindamycin konsantrasyonunda inhibe olur (Karchmer ve arkadaşları, 1975). Pek çok anaerop için MIC değeri 1.6 mg/ml'dir (Sutter, 1977). Bu konuda erythromycinden üstündür. Hatta B. fragilis için en seçkin antibiyotik olduğu iddia edilmektedir. Bacteroides fragilis suşlarının %90'ı, 0,03-32 µg/ml

konsantrasyonda (medyan değeri, 2 µg/ml) inhibe olmaktadır (Salaki ve arkadaşları, 1976). Hatta erythromycin'e dirençli olan Streptococcus üyeleri bile clindamycine duyarlı bulunmuştur. Gram negatif aeroplara etkisizdir (Openheimer ve Turck, 1978). Kök kanalı patojenleri üzerine etkisi gayet tatminkardır. Peptostreptococcus üyeleri üzerine 0.1-0.5 µg/ml, P. melaninogenica üzerine 0.1-1.0 µg/ml, Fusobacterium üyeleri için 0.5 mg/ml, Peptococcus üyeleri için 1-100 µg/ml clindamycin konsantrasyonu yeterli olmaktadır (Sutter, 1977). Actinomyces israelii de bu antibiyotiğe duyarlıdır. Kök kanalı patojenlerinin %46.5 'i clindamycin'e duyarlıdır (Aydın ve arkadaşları, 1998). Bu antibiyotiğe direnç gelişimi penicillin'den daha seyrek olarak görülür. Bacteroidesler %6, Gram pozitif anaerop koklar ise %10 oranında clindamycin direnci kazanabilmektedir (Pien ve arkadaşları, 1972).

Etki mekanizması lincomycin ile aynıdır. Makrolidler ve chloramphenicol ile linkozamidler arasında çarpaz direnç daima beklenmelidir.

Clindamycin kapsülleri içerisinde HCl tuzu bulunur. Süspansiyonlarının içerisinde palmitate esteri, enjeksiyon solüsyonu içerisinde phosphate tuzu bulunur. Clindamycin HCl suda hızla çözünür ve aktif madde sindirim kanalından %90 oranında emilir. Yiyecekler ile birlikte alınması emilim süresini uzatır ama emilim oranını değiştirmez (McGhee ve arkadaşları, 1978), (DeHaan ve arkadaşları, 1972A). Erişkinde ağız yolu ile verilen 150, 300, 450 mg'lık tek doz clindamycin HCl ile sırasıyla 2.7, 3.6 ve 5.8 µg/ml serum doruk noktaları elde edilebilmiştir (DeHaan ve arkadaşları, 1972A). Belliki serum doruk noktasına lincomycinden daha hızlı ulaşmaktadır. Aynı çalışmada 6 saat sonra, clindamycin'in serum seviyeleri 0.9, 1.1 ve 1.9 µg/ml olarak ölçülmüştür. Serum yarı ömrü 2.3-3.4 saat olarak ölçülmüştür. Clindamycin palmitate inaktif bir esterdir ve emilimini takiben hızla aktif clindamycine dönüşür. Emilim oranı HCl tuzu kadardır. Tok karnına alınması emilim oranını etkilemez. Çocuklar için dozu 2-4 mg/kg/gün'dür. Bir dozdan sonra serum seviyesi 0.3-0.5 µg/ml, serum yarı ömrü 1.5-2.2 saat olarak ölçülmüştür (DeHaan ve arkadaşları, 1972B). Clindamycin phosphate inaktif bir maddedir ve serumda serbestleyerek aktif clindamycin'e dönüşür. 300, 450 ve 600 mg lık kas içi enjeksiyonlarından ancak 2-4 saat sonra 4.9, 5.3 ve 6.2 µg/ml serum doruk noktalarına ulaşır (Metzler ve arkadaşları, 1973). Bu gecikmenin sebebi; clindamycin-phosphate esterinin geç olarak aktif formuna dönüşmesidir. Serum yarılanma süresi 4.5-5.3 saattir. 12 saat sonraki serum seviyesi 1.6, 2 ve 2.8 µg/ml olarak ölçülmüştür (DeHaan ve arkadaşları, 1972B). Bu ilacın sağlıklı ve hasta kişilerde hem serum doruk noktası ve hem de atılım hızı farklıdır ve sebebi açıklamamıştır. Sağlıklı bireylere damar yolu ile verilen 300, 600 ve 1200 mg lık dozlar ile sırasıyla 5.4, 8.4 ve 15.9 µg/ml serum konsantrasyonları elde edilir ve 12 sonra serum seviyeleri 0.2, 0.6 ve 1.2 µg/ml olarak ölçülürken (DeHaan ve arkadaşları, 1972A), hasta kişilerde aynı doz damardan verildiğinde 14.7, 17.1 ve 23.6 µg/ml serum doruk noktaları elde edilir ve 12 saat sonra bu seviye pek az değişir (Fass ve Sasla, 1972) (Fas ve arkadaşları, 1973).

Clindamycin proteinlere %90 oranında bağlanır, bu özellik teratojenik emniyet sebebi olarak düşünülebilir fakat gebelerde kullanımı halen kesinlik kazanmamıştır, çünkü plasentadan geçebilmektedir. Atılımı safra ve karaciğer yolu iledir. %10 luk bir kısmı değişmeden idrar ile atılır. Büyük kısmı karaciğerde N-demethyl-clindamycine dönüşür, bu madde clindamycinden daha aktif bir antimikrobiyaldir (DeHaan ve arkadaşları, 1972A). Bir kısmı ise clindamycin sulfoxide dönüştürülür, bu maddeler safraya geçer ve dışkı ile atılır. Yüz hastadan 8 tanesinde barsakta dirençli mikroorganizmaların üremesine sebep olarak enterit yapabilir. Eğer metronidazol veya penicillin'ler ile birlikte kullanılırsa böyle bir yan etki çok daha nadirdir. Clindamycin + gentamicin kombinasyonu da teklif edilmektedir (Fass, 1977). Çok uzun süreli kullanımlarda bile karaciğer fonksiyonlarının bozulmadığını savunanlar vardır (Fass ve Saslaw, 1972). İlacın aktif katabolitlerinin barsaktan atılması ilacın kesilmesinden 5 gün sonrasına kadar devam edilebilir, barsak florası üzerine etkisi ise 2 hafta sonrasına kadar devam edebilir (Kager ve Jiljeqvist, 1981). Bu ilacın kemiklerde oluşturduğu konsantrasyon serum seviyesinin çok üzerindedir (Nicobolas ve arkadaşları, 1975), (Dornbusch ve arkadaşları, 1977). Hem tükürükte hem de prostat salgılarında yeterli antimikrobial seviyelere ulaşır (Panzer ve arkadaşları, 1972). Clindamycin abse içeriğinde yüksek konsantrasyonlar oluşturmaktadır (Joiner ve Lowe, 1981). Bunlar endodontide kullanılabilecek bir antibiyotik için aranan özelliklerdir. Aktinomikoz abselerinde tek başına bile kullanılması teklif edilmiştir (Rose ve Rytel, 1972). S. viridans kaynaklı subakut bakteriyel endokardit vakalarında clindamycin başarı ile kullanılmıştır (Freeman ve Roberts, 1973). Üst solunum yollarının bademcik, orta kulak, yutak ve paranasal sinüslerin stafilokok ve streptokoklar ile oluşan enfeksiyonlarında clindamycin'in etkisi penicillin'e (Chernak ve arkadaşları, 1976), ampicillin'e (Jackson, 1973) ve erythromycin'e eşit (Breese ve arkadaşları, 1974), tetracycline'lerden daha üstün bulunmuştur (Werterman ve arkadaşları, 1975). Anaerobik akciğer abselerinin tedavisinde 4x600 mg/gün clindamycin uygulamasının standard penicillin G uygulamasından daha başarılı olduğu rapor edilmiştir (Levison ve Mangura, 1983). Sadece 2x150 mg/gün dozunda kullanıldığında bile en inatçı kök kanalı patojenlerinden birisi olan

Propionibacteriumlar üzerine etkili bulunmuştur (Dhawan ve Thadepalli, 1982). Dişhekimiğinde profilaksi amacı ile kullanıldığında penicillin kadar uygun bir antibiyotiktir (Wisnbaugh, 1971).

CLAMINE-T ve CLEOCIN-T losyon; CLEOCIN 150 mg cap, 150 ve 300 mg amp, 75 mg/5ml şurup; CLIN 300 mg ampul, 150 mg cap; KLEOMAK, KLINDAN, KLINOKSİN, KLITOPSİN, MENEKLİN 150 mg cak, 300 ve 600 mg amp; LINDHAVER 300, 600 mg amp.

#### **MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER:**

Bu grubun ortak özellikleri bir makrosiklik lakton halkası bulundurmalarıdır. Makrolidlerin en önemli üyesi erythromycindir, diğerleri ise azithromycin, oleandomycin ve spiramycindir.

**Erythromycin:** Streptomyces erihreusdan elde edilmiştir. Yapısında makrosilik laktona bağlı iki şeker vardır (desosamine ve cladinose). Bu madde beyaz kristaller halindedir, suda çözünür ve tadı acıdır, fakat mide asidine dayanıksızdır. Molekülün bilhassa desosamine köküne çeşitli ilaveler yapılarak mide asidine dirençli hale getirilmiştir. Erythromycin'in 5 farklı varyasyonu kullanılmaktadır. Hidroksil grubu bağlanarak "succinate esteri" elde edilebilir, amino grubu bağlanarak "stearate tuzu", propionyl bağlanarak "lauryl sulfat tuzu" elde edilmiştir. Paranteral kullanım için "lactobionate" ve "gluceptate" tuzları geliştirilmiştir. Enjeksiyonları ağırlı olup enjeksiyon yerinde flebite sebep olabileceğinden genellikle oral kullanılır. Saf erythromycin'in, yüzeyi mide asidine dayanıklı maddeler ile kaplanarak oral yol ile kullanılabilen preparatlar elde edilmiştir (film tablet). Baz ve stearate halindeki erythromycin 250 mg oral verildiğinde 4 saat sonra 0.3-0.5 µg/ml serum doruk noktasına ulaşır. 500 mg lık tek bir doz ile 0.3-1.9 µg/ml seviyeye ulaşabilir. Aç karnına alındıklarında daha düzenli emilir. Estolate formunun aç veya tok karnına alınması emilimini değiştirmez ve 500 mg tek doz ile 4 saat sonra 4.2 µg/ml serum doruk noktasına ulaşır, fakat bu miktar ilacın sadece %20-30 kadarı aktif erythromycindir, geri kalan miktarı inaktif maddedir (Bechtol ve arkadaşları, 1976). Succinate formunun tok karnına alındığında daha fazla emildiğini savunan yazarlar vardır (Coyne ve arkadaşları, 1978). Damar içerisine 500 mg lık lactobionate formu uygulandığında 1 saat sonra 9.9 mg/ml aktif erythromycin konsantrasyonu elde edilir. Erythromycin'in formları en çok %70 kadar proteinlere bağlanır (ortalama olarak %42'si). Serum yarı ömrü 1.6 saattir. Dokularda bu süreden daha uzun bir süre kalır. Erythromycin türlerinin dokulara ne oranda geçtiğine dair bazı yayınlar vardır fakat bu yayınlarda aktif madde değil inaktif esterlerinin konsantrasyonları bildirilmektedir, bu sebeple burada bu bilgilere yer verilmeyecektir. Bu ilaç en çok prostat dokusunda birikir, muhtemelen kemik diffuzibilitesi clindamycin'den düşüktür. Atılımı karaciğer yolu ile olur. Safraya geçer, daha sonra entero-hepatik dolaşıma geçer. Dışı konsantrasyonu 0.5 µg/ml, safra konsantrasyonu 250 mg/ml dir. Karaciğer hastalıklarında veya obstruktif safra hastalıklarında serum yarı ömrü 5 saata kadar uzayabilir. Estolate esteri en makul erythromycin türüdür, bu grup erythromycin'in serum konsantrasyonu 6 saat boyunca antimikrobial seviyede kalabilir. Erythromycin'in kliniği gayet emniyetlidir, yan etkileri pek az olup nadirdir. Geniş bir hasta grubuna güvenle uygulanabilir. Kök kanalı patojenlerinin %46.5'ine etkilidir (Aydın ve arkadaşları, 1998). Çocuk dozu 30-50 mg/kg/gün, erişkin dozu 1-4 g/gün'dür. Erişkin 4 g/gün dozu aşıldığında kolestatik sarılık, süperenfeksiyon, ototoksikite, karaciğer fonksiyon testlerinde sapmalar görülebilir.

Erythromycin aslında bir 50S ribozomal inhibitördür fakat antibakteriyel spektrumu penicillin'e çok yakındır, bu sebeple, penicillin verilemeyen hastalarda iyi bir alternatiftir. Actinomyces, Streptococcus, Enterococcus ve Treponemaların da dahil olduğu pek çok oral patojene yeterince etkilidir. Bazik ortamda bakteri membranlarını daha kolay geçer (Nicholas, 1977). Abse merkezi genellikle asit olduğuna göre, abseli dokuya ulaştığında etkisinin azalması mümkündür. Viridan streptokoklar 0.001-0.2 µg/ml enterokoklar 0.1-100 µg/ml, Bacteroides fragilis 0.1-100 µg/ml konsantrasyonda inhibe olur. Streptokokların %5'i erythromycin'e dirençlidir (Nicholas, 1877). Bu suşlar diğer makrolidlere, linkozamidlere ve chloramphenicol'e de dirençlidir. Erythromycin, Gram pozitif bakteri hücresinde Gram negatiflere oranla 100 katı fazla konsantre olabilir (Gilman ve arkadaşları, 1985).

Kötü antibiyotik politikası nedeniyle bilinen pek çok bakteri, erythromycin'i ve hatta bütün 50S inhibitörlerini etkisiz bırakacak mekanizmalar geliştirmiştir. Bunlardan iki direnç mekanizması en iyi tanımlanmıştır: 1. Bakteri hücresi, erythromycinin hücre içerisine girişini membranda durdurabilmektedir. Yapılan bir deneyde, membranları enzimatik olarak uzaklaştırılmış (protoplast haline getirilmiş) bakteri ribozomları erythromycin'den etkilendikleri halde normal bakteri hücrelerinin etkilenmedikleri görülmüştür (Mao ve Putterman, 1978). 2. Düşük doz, kısa süreli ve düzensiz aralıklarla antibiyotik kullanımına bağlı olarak, bakteriler 50S ribozomal ünitelerinde mutasyonlar göstermiş ve sadece erythromycin için değil diğer makrolidler (linkozamidler ve chloramphenicol) için de direnç geliştirmişlerdir (Oleinick, 1975). 3. 50S ribozomal ünitesinin kendi içerisinde 23S ve 38S lik iki parçası bulunur. Bunlardan 23S lik parçada bulunan adenin'in metilasyonu sonucu bakteri RNA'sı bütün makrolidlere, chloramphenicol'e ve linkozamidlere karşı duyarsızlaşır. Bu bir direnç kazanma



değil duyarsızlaşmadır. Bakteri hücrelerinin metilleyici bu enzimlerini, düşük doz ve/veya kısa süreli erythromycin tarafından indüklenirler [Lai ve arkadaşları, 1974].

ERİMİCİN 250 mg tab; ERITRO 500mg tab; ERITROSIF ve ESTOSIN 250 mg cap; ERYTHROCIN 100, 200mg/5ml şurup

**Oleandomycin:** Streptomyces antibioticustan elde edilir. Erythromycin'e çok benzer bir molekül yapısı ve etki spektrumu vardır. Hiçbir üstünlüğü olmadığı gibi karaciğer toksisitesi erythromycin'den fazladır, neden üretildiği ve ticarete sunulduğu belli değildir. Triacetyloleandomycin ise bu antibiyotikğin yarı sentetik bir türevi olup emilimi biraz daha iyidir. Gram pozitiflere biraz daha fazla etkilidir. Tok karnına alınması emilimi geciktirir fakat azaltmaz. 500 mg triacetyloleandomycin uygulaması ile 10.8 µg/ml serum doruk noktası elde edilebilir. Erişkin dozu 1 g/gün, çocuk dozu ise 30-50 mg/kg/gündür.

TAO 250 mg cap, 500 mg tab, 125, 250 mg/5ml şurup; TEKMİSİN 500 mg tab

**Azithromycin:** Antibakteriyel spektrumu eritromisininkine benzer. Invitro antibakteriyel etkinliği streptokoklar hariç diğer Gram pozitif bakterilere karşı eritromisininkinden daha güçlüdür. Ağızdan alındığında biyoyararlanımı %4 tür, ancak bu, besinler tarafından önemli ölçüde azaltılır. Yemeklerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. Mide asidine dayanıklıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 24-72 saattir. (Eritromisinden 2 saat daha uzundur). Dokularda uzun süre plazmadakilerden yüksek konsantrasyonlarda kalır. Post antibiyotik etkisi vardır.

ZYTROMAX 250 mg kapsül, AZZCIOL 250 mg kapsül, AZRO, ZİTROTEK.

**Klarithromycin:** Aside dayanıklı ve uzun etkili bir eritromisin türevidir. Antibakteriyel spektrumu eritromisininkine benzer. Post antibiyotik etkisi Grampozitif koklarda eritromisinden daha uzundur. Mide barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Oral biyoyararlanımı %55 kadardır. Absorpsiyonu besinler tarafından azaltılmaz. Böbrek yetmezliği olan olgularda dozun azaltılması gerekir.

Klarithromisin'in eritromisine göre bazı üstünlükleri vardır. Daha az gastroentestinal rahatsızlığa neden olur. Ve endodontik infeksiyonlardan izole edilen bazı anaerobik bakterilere karşı etkili bir spektrumu vardır.

Klarithromisin yemeklerle vey ayemek aralarında 12 saate bir 500 mg verilebilir.

KLACİD 250 mg tablet

#### **CHLORAMPHENICOL GRUBU ANTİBİYOTİKLER:**

Anti bakteriyel spektrumu oldukça geniştir. Bir çok anaerop mikroorganizma için kloramfenikolün MIC değeri 6.3-12.5 µg/ml arasındadır. Buna rağmen kök kanalı enfeksiyonlarında (antibiyotik duyarlılık testleri aksini göstermedikçe) ilk seçilecek antibiyotik bu olmamalıdır. Anaerobik spektrumu klindamisinden daha üstün değildir (Barlet ve arkadaşları, 1981).

#### **TETRACYCLINE GRUBU ANTİBİYOTİKLER:**

Tetracycline'ler geniş spektrumludur. Bilinen bir çok aerop ve anaerop bakteri dışında, riketsiyalar, mycoplasmalar, vibriyolar, mycobacteriumlar ve hatta bazı virüsler dahi bu antibiyotikten etkilenmektedir. Bilhassa doxycycline anaerop bakteriler üzerine %70-100 oranında etkili bulunmuştur (Sande ve Mandell, 1985). Genel olarak en zayıf etkili olanı, tetracycline HCl, en etkili olanlar ise minocycline ve doxycycline'dir (Cunha ve arkadaşları, 1982). Clindamycin ve chloramphenicol türü antibiyotiklerden sonra anaerop enfeksiyonlarda tetracycline'lerin kullanımı azalmıştır. Tetracycline'ler Camphylobacter, Treponema ve Chlamydia türleri üzerine de etkilidir.

Sindirim kanalından en rahat emilim asit pH'da gerçekleştiğinden tetracycline'ler aç karnına alınmalıdır. Süt ve süt ürünleri, alüminyum hidroksit, magnezyum ve kalsiyum tuzları emilim oranını azaltırlar (Kayaalp, 1991). 200 mg doxycycline ve minocycline oral verildiğinde 2.5 µg/ml serum doruk noktası oluşturur ve yarı ömrü 12-16 saattir. Serumdaki antimikrobiyal etki 24-48 saat devam eder. Oral kontraseptiflerin de etkisini azaltırlar.

Dışhekimliği açısından bakıldığında en sık rastlanan yan etkileri dentinal hipoplazi, kalıcı diş renklemesidir. Bu renklemeler tamamen doza bağlıdır. Gelişmekte ise mine dokusu içerisinde tetracycline-calcium-ortho-phosphate kristalleri oluşturur. Düşük doz tetracycline kullanan çocuklarda renklemeye görülmemektedir. Düşük doz tetracycline alan çocuklarda çıplak göz ile görülemeyen bir renklemeye bulunmaz fakat 270 nm dalga boyunda bir ışık altında bakıldığı zaman mine dokusu içerisinde tetracycline-calcium-ortho-phosphate kristallerini sarı renkli olarak izlemek mümkündür. Sekiz, hatta 12 yaşın altındaki çocuklara tetracycline grubu antibiyotik vermektan kaçınılmalıdır. Diş renklemesine sebep olma riski en düşük tetracycline, doxycyclin'dir. Bundan başka, tetracycline'ler, fotosensitivite, raş ve peteşiler, süperenfeksiyona bağlı kolit (doxycycline ve minocycline hariç), karın ağrısı, vertigo, lökositoz, trombositopenik purpura sebebi olabilirler. Eğer tetracycline'ler tok karnına

alınırlarsa tamamı emilemeyeceği için barsakta birikir ve barsak içerisinde kalan tetracycline'ler ise barsak florası üzerine olumsuz etki yaparak süper enfeksiyonlar ve kolite sebep olabilir.

Tetracycline'ler Treponemalar üzerine olan etkilerinden dolayı Vincent anjini tedavisinde seçkin bir ilaçtır. (Bu hastalık Treponema vincentii ve Fusobacterium nucleatum ortaklığı ile meydana gelen akut ve kuvvetli bir stomato-farenjitir). Bruselloz, kolera, trahom, veba, tifus, mikoplazma pnömoniler, prostatit, belsoğukluğu, aktinomikoz abseleri, sıtma gibi hastalıklarda da ilk seçilecek ilaçtır. Aminoglikozitlerle kombine edilebilirler.

Kısa etkili tetracycline'lerin 250, 500 mg lık kapsülleri, 125 mg/5ml lik süspansiyonları, 250 ve 500 mg lık ampülleri vardır. Çocuklar için oral doz 25-50 mg/kg/gündür, erişkinler için 1-4 g/gündür. (DEVASIKLIN, TETRA 250, 500 mg cap; TETRALET-500, 500 mg cap; TETRAMIN, ULTRATET 250 mg cap; VITASILIN-T/A pomat). Orta etkili olanların 150, 300 mg lık kapsülleri, 75 mg/5 ml lik süspansiyonları vardır. Çocuklar için oral doz 7-13 mg/kg/gündür, erişkinler için 600 mg/gündür. Uzun etkili olanlardan doxycycline'nin (DOKSIN, MONODOKS, TETRADOX) ve minocycline'nin 100 mg lık kapsülleri 50 mg/5ml lik süspansiyonları vardır. Çocuklar için doz 5 mg/kg/gündür, erişkinler için hücum dozu 200 mg/gün, idame dozu 100 mg/gündür.

**3. DİĞER ANTİBİYOTİKLER:** Bu gruba sokulabilecek antibiyotikler ne hücre duvar sentezini inhibe ederler ve ne de ribozomal RNA'nın bilinen protein ünitelerini bloke ederler, her bir grubun etkisi ve özellikleri farklıdır.

#### **RİFAMİSİN GRUBU ANTİBİYOTİKLER:**

Bu grup antibiyotikler aslında protein sentezini inhibe ederler fakat etki mekanizmaları ribozomal RNA blokajı değil, RNA polimerase enziminin bloke edilmesi şeklindedir. Streptomyces mediterraneiden elde edilen bir antibiyotiktir. Bu maddeden sıra ile rifamycin-B, rifamycin-SV ve rifampicin elde edilmiştir. Grubun en bilinen üyesi rifampicin'dir.

Chloramphenicol + rifampicin ikilisi Enterobacter osteomyelitinde etkili olmaktadır. Erythromycin + rifampicin kombinasyonu ise Legionella enfeksiyonlarında kullanılır. Brucella enfeksiyonlarında tetracycline'den üstün bulunmuştur. Lepra tedavisinde dapson + rifampicin ikilisi iyi bir seçenektir (Mandell ve Sande, 1980). Mikozlara tek başına etkisizdir fakat amphotericin-B ve miconazole'un etkisini artırır. Profilaktik amaçlarla kullanımı da mümkündür. (Endodontik a.ıdan kullanılması gereksizdir)

#### **QUİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLER (Akan, 1993), (Kayaalp, 1991):**

Gram negatif bakterilere karşı etkilidir. Özellikle üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olan bakterilere ve bazı Gram pozitif bakterilere (enterekoklar, bazı stafilokoklar, ve gonokoklara) etkilidir. Anaeroplara etkisizdirler. Enfekte kök kanalı florasının yalnızca %5.1'i kinolon gurubuna duyarlıdır (Aydın ve arkadaşları, 1998). Antibiyotik duyarlılık testleri aksini göstermiyorsa endodontik enfeksiyonlarda tercih edilmez.

#### **NİTROİMİDAZOL GRUBU ANTİBİYOTİKLER:**

**Metronidazol:** Bu antibiyotiğin etkili maddesi lipofilik bir bileşiktir, sindirim kanalından tamamen ve hızla emilir. Parenteral ve oral kullanımında serum konsantrasyonları aynıdır. Plazma proteinlerine %15-20 oranında bağlanır. Dokulara ve vücut sıvılarına fevkalade kolay geçer. 1.5 g lık tek bir oral doz ile 30 dakika sonra anaeroplara çoğu için yeterli olan MIC değerlerinin (8 µg/ml) 5-10 katı serum konsantrasyonlarına ulaşır (30-60 µg/ml). Bu konsantrasyon 24 saat sonra 9 µg/ml'ye, 48 saat sonra 2.5 µg/ml'ye düşer. Plazma yarı ömrü 12-14 saattir. Bakteri hücrelerine pasif difüzyon ile girer. Düşük redüksiyon potansiyeli bu geçişe yardımcı olur (hatırlatma: anaerop bakteriler düşük redüksiyon potansiyelinde ürerler). Bakteri hücrelerinin içerisinde iki farklı mekanizma ile etki ettiği düşünülmektedir. Birinci mekanizma anaerop bakterilerin elektron transport zincirinde kullanılmak zorunda oldukları proteinler ile birleşerek, bu proteinleri bakteri hücreleri için toksik hale dönüştürmeleridir. Bu toksik bileşikler bakterinin DNA'sının sentezini inhibe eder. Hidrojen transportunun bozulması ise bu mekanizmanın başka bir doğal sonucudur. İkinci bir etki mekanizması, hidrojen transportu sırasında H<sub>2</sub> oluşumunu engeller böylece NAD ve NADPH deplesyonuna sebep olurlar. Metronidazol'un bu etkisi penicillin, clindamycin ve chloramphenicol'den daha hızlı başlar ve dönüşümsüzdür (tinidazol'un etkisi daha ani ve daha güçlüdür). Metronidazol, Vincent anjini için seçkin bir ilaçtır. Bacteroides, Megasphere, Fusobacterium genusu bu bakteriye duyarlıdır. Peptococcus, Peptostreptococcus ve Veilloenalla genusunun bazı üyeleri dirençlidir. Propionibacterium ve Actinomycesler üzerine biraz daha az etkilidir. Trichomonas, Giardia ve Entamoeba gibi protozoalar üzerine de etkilidir. Amipli dizanterinin tedavisinde de kullanılır. Endodontik ve periodontal

hastalıklarda ilk seçilecek antibiyotiklerden bir tanesidir. Bu antibiyotik endodontik amaçlarla hastaya verildiğinde, ilacın prospektüsündeki hastalıkları okuyarak hastanın paniğe kapılmasını önlemek gerekir. İlacın prospektüsünde hepatik ve vaginal zoonozlar, anus apseleri, amipli dizanteri yazıyor olabileceği, bunun önemli olmadığı hastaya önceden söylenmelidir. Bu grup ilaçlar alkol ile birlikte alındığında antabus etkisi yapar, oral antikoagülanların (varfarin gibi) etkisi artar, 5-florourasil'in etkisi azalır (bu antiviral bir antibiyotiktir) (Esen, 1990).

Metronidazol, karaciğerde asidik ve hidroksilli metabolitlere dönüştürülerek safra ile atılır. Karaciğer yetmezliklerinde doz düşürülmelidir. Dozun yaklaşık %15'i idrar ile atılır. (Ornidazol'un %63'ü idrar ile %22'si dışkı ile atılır). Çok nadiren enterokolit yapar. Aslında başka bir antibiyotik enterokolit yapmışsa tedavisi metronidazol iledir. Çünkü Clostridium difficile üzerine vancomycin'den daha etkilidir (Teasley, 1983). Bulantı, kusma, glossit, stomatit, lökopeni, koordinasyon bozuklukları, nadiren konvülsiyonlar yapabilir fakat hepsi reveresibildir. Karaciğer fonksiyon testlerini saptırabilir. Emzirenlerde ve gebelerde emniyeti henüz ispatlanmamıştır. Kanserojen olduğuna dair iddialar vardır, fakat destek olarak gösterilen çalışmaların çoğu hamsterlerde yüksek doz ilaç verilmesine dayanmaktadır. İnsanlarda karsinogenezin latent periyodu yaklaşık 20 yıldır, hiçbir çalışma böyle retrospektif istatistikleri baz almamaktadır. Bu sebeplerle metronidazolun kanserojen olduğu inandırıcı değildir (Rosenblatt ve Edson, 1983). Oral kullanıma müsait tabletleri vardır. Erişkinde 1-2 g/gün, çocuklarda 25 mg/kg/gün dozu uygulanır. Aşağıdaki preparatlar muhtelif nitroimidazoller içerir:

ANAEROBEX infüzyon sol.; BİTERAL 250 mg tab; FLAGYL 500 mg tab, ampul, şurup; METRAJİL 250 mg tab; METRAZOL 125 mg/5ml şurup; METRONIDAZOL, METRONIDAZOLE, FLAGENTYL, NIDAZOL 250, 500 mg tab, 50, 200 mg/5 ml şurup, infüzyon sol.; ORNİDAL, ORNİSİD, ORNİTOP 250 mg tab, ROZA krem ve jel.

#### **ANTİBİYOTİK ETKİLEŞİMLERİ (Kayaalp, 1991):**

Birden fazla antibiyotiğin birlikte reçete edilmesini haklı çıkaracak bazı sebepler vardır. Bunlar şöyle sıralanabilir:

1. Polimikrobiyal bakteri enfeksiyonu mevcutsa, (farklı özelliklere sahip birden fazla patojen bakteri tespit veya tahmin edilmişse)
2. Enfeksiyon daha önceden güçlükle kontrol altına alınabilmiş sonradan defalarca tekrarlamışsa,
3. Süperenfeksiyonlar bekleniyor ve önlemesi isteniyorsa,
4. Tanısı konulamayan sert bakteri enfeksiyonu bulunuyor ise,
5. Enfeksiyonun zemininde immün yetmezlik durumu var ise,
6. Endodontik kaynaklı akut apse supraclavicular lenf nodlarına hızla yayılım gösteriyorsa,
7. Hasta, başka bir amaç ile zaten bir antibiyotik kullanmakta ama bu antibiyotik endodontik enfeksiyonlar için geçerli bulunmuyorsa, bu gibi durumlarda birden fazla antibiyotik birlikte kullanılabilir.

Birlikte kullanılan antibiyotikler birbirlerine karşı şu 3 şekilde davranabilir:

**1. Sinerjizm:** İkisinin birlikte uygulandığında elde edilen antimikrobik etki her birisinin tek uygulandığında elde edilen etkiden daha üstün ise iki antibiyotik sinerjik etkilidir. Bu etki potansiyelizasyon terimi ile de ifade edilebilir. Sinerjizmin mekanizması 3 şekilde açıklanabilir:

**Permiabilite artışı:** Antibiyotiklerden bir tanesinin bakteriyel membranlarındaki permiabiliteyi artırırken diğerinin kolay geçişini sağlayabilir. Bu mekanizmaya en makul örnek aminoglikozit + penicillin kombinasyonudur.

**Ardışık blok:** Kullanılan antibiyotikler, bakteri hücresi için yaşamsal öneme sahip bir anabolik biyokimyasal reaksiyonlar zincirinin ardışık iki basamağını bloke edebilir. Ko-trimoksazol, mecillinam + cephalosporin, tetracycline + erythromycin kombinasyonları gibi.

**Yıkımın azalması:** Antibiyotiğin yıkımına yol açan bakteriyel enzim diğer ilaç tarafından bloke edilebilir. Örneğin amoxicillin + clavulanic acid, piperacillin + tazobactam gibi.

#### **Şu antibiyotik ikilileri sinerjik etki gösterir:**

1. Penicillin G + streptomycin.
2. Gentamicin + ampicillin.
3. Diğer aminoglikozit + penicillin'ler. Bu ikilide etkinin artmasını sağlayan mekanizma penicillin'lerin membran geçirgenliğini artırarak aminoglikozidlerin bakteri hücresine girişini kolaylaştırmasına dayanır. Böylece aminoglikozitler anaerop etkinlik kazanırlar.
4. Penicillin +  $\beta$ -lactam inhibitörü.  $\beta$ -lactamase enzimi inhibisyonu ile penicillin türevinin bakteri savunmasından korunması esasına dayanır.
5. Mecillinam ile diğer bir penicillin. Burada, mecillinam PBP'leri bağlar ve partnerinin bakteri hücresine daha serbest girmesini temin eder.

6. Aminoglikozit + cefoxitim + clindamycin üçlüsü.
7. Doxycycline + cefoxitim.
8. Rifampicin + penicillin (veya rifampicin + vankomicin), böyle bir ikilinin mekanizması penicillin + aminoglikozitlerde olduğu gibidir.
9. Ampicillin + sulfanomid.
10. Cephazolin + aztreonam.
11. Clindamycin + aztreonam.
12. Chloramphenicol + ampicillin.
13. Sulfanomid + streptomycin (veya chloramphenicol).
14. Streptomycin + tetracycline (tartışmalıdır).
15. Chloramphenicol + streptomycin (veya tetracycline).
16. Polymixin + quinolone.
17. Metronidazole + erythromycin.
18. Tetracycline + erythromycin.
19. Erythromycin + sulfanomide.
20. Ciprofloxacin + ureidopenicillin.

**2. Antagonizma:** İki antibiyotik birliktede kullanılması durumunda etkileri azalıyor aralarında bir antagonizma bulunduğu söylenebilir. Ribozomal RNA sentezini baskı altına alan antibiyotiklerin etki edebilmesi için bakteri hücrenin yaşam faaliyetlerine devam ediyor olması şarttır. Penicillin veya cephalosporinler ile yaşam faaliyetleri durdurulan bir bakteri RNA sentezi inhibitörlerine cevap vermeyecektir. Makrolidler ve aminoglikozitler kendi aralarında bakteri ribozomuna bağlanabilmek için yarışma halindedir. Bakteri hücrene önce giren antibiyotik diğerinin bağlanmasını engelleyebilir. Cefoxitim gibi cephalosporinler (ve düşük doz verilen pek çok antibiyotik) bakteride  $\beta$ -lactamase enzimini indükler. Bu nedenle birlikte kullanılmışsa penicillin ve cephalosporinleri etkisiz kılar. Düşük doz verilen antibiyotikler bazı  $\beta$ -lactamase benzeri enzimlerin sentezini de indükleyebilir, bu enzimler penicillinleri yıkamaz ama bağlayarak hedef membrana ulaşmasını durdurabilir. Buna sünger etkisi denir. Bazı antagonistik antibiyotik kombinasyonları öunlardır.

1. Erythromycin + lincomycin.
2. Erythromycin + chloramphenicol.
3. Lincomycin + chloramphenicol.
4. Penicillin + tetracycline.
5. Amoxicillin + clavulanic acid ile cephalosporin'ler. Clavulanic acid cephalosporinase enzimini indükler (fakat sulbactam bunu yapmaz).
6. Ampicillin + chloramphenicol (nadiren sumasyon gösterebilir, en iyi ihtimal ile aldırılmazlık gösterebilir).
7. Erythromycin, lincomycin, clindamycin ve chloramphenicol'un kendi aralarında olabilecek bütün kombinasyonları.
8. Penicillin + chlorotetracycline.
9. Tetracycline + sulfanomid.
10.  $\beta$ -lactam +  $\beta$ -lactam. Bu gruptan iki antibiyotik kombinasyonu Gram pozitifler için "aldırılmazlık" yaratır. Patojen bakteri Gram negatif ise antagonizma yaratır.
11. Penicillin + chloramphenicol.
12. Cefoxitim +  $\beta$ -lactam.
13. Cephalosporin + ureidopenicillin.
14. Aztreonam + imipenem (veya cefoxitim veya  $\beta$ -lactam).

**3. Aldırılmazlık:** Birlikte kullanılan antibiyotiklerden birisinin diğerine hiçbir etkisi olmayabilir, buna aldırılmazlık durumu denir.

Böyle etkileşimler, büyük ölçüde antibiyotik konsantrasyonuna ve bakteri türü (hatta suşu)na bağlı olarak değişebilir. Bazen iki antagonist antibiyotik birlikte ve yüksek doz uygulandığında antagonizma zayıflayabilir, sonuçta aldırılmazlık gelişebilir (fakat sinerjizm gelişmez). Sinerjik olduğu bilinen bazı antibiyotik ikilileri bazı bakteriler karşısında aldırılmaz ve hatta antagonist davranabilirler. Antibiyotiklerin bu kural dışı etkileşimleri nedeniyle yukarıdaki sınıflamalar arasında keskin sınırlar bulunmaz.

### **Antibiyotik ishali:**

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan bireylerde görülen ishalin birçok sebebi vardır. Bunlardan en sık rastlananları şunlardır:

**1. Pseudomembranöz enterekolit:** *C. difficile*, sporlu, Gram pozitif, 0.3-3.0 µm uzunluğunda ve mecburi anaerop bir bakteridir. Bazen 35 µm'ye varan flamanlar yapabilir ve peritrich kırıplıkları ile hareket edebilir. Üremesi çok zor olduğu için ingilizcedeki 'difficult' (zor, güç) kelimesinden türetilen 'difficile' epiteti verilmiştir. Bu bakterinin ürettiği ortamda H<sub>2</sub>S ve diğer gazlar bulunur, kültürleri fena kokuludur. Bu bakteri aslında gazlı gangren sebebidir, ve her sağlıklı bireyin barsak florasında belirli sayıda bulunur fakat diğer bakteriler ve barsak floarasının ekolojisi tarafından engellenerek baskı altında tutulur. Bu bakteri alfa, beta ve gamma isimleri ile bilinen 3 tane eksotoksin üretir. Bunlardan insan için en zararlı etkisi olanı a-toksin olup, nekroz yapar (Akan, 1993). Diğer toksinleri ise DNaz ve hyalüronidaz etkisi gösterir.

Antibiyotikler, barsak florasında bulunan bakteriler arasındaki mevcut dengeyi bozarak *C. difficile* sayısında bir artışa sebep olabilirler. Bu durumda bu bakterinin sayısında nispi bir artış olur ve toksinleri ile barsak lümeninde sert kliniği olan bir kolitis başlatır. Rektoskop ile muayenede, barsak lümeninin gri-beyaz renkli pseudo membranlar ile örtülü olduğu tespit edilir. Bu hastalıkta rol oynayan en önemli faktör a toksindir. Bu toksin, sadece toksijenik *C. difficile* suşları tarafından üretilir ve bu hastalığa yalnızca toksijenik *C. difficile* türleri sebep olabilirler, diğer *C. difficile* suşları hastalık geliştiremezler.

Sadece penicillin değil, pekçok antibiyotik barsak florasının değişmesine sebep olabilir. Bir antibiyotiğin *C. difficile* enterekolite sebep olabilmesi için:

1. O antibiyotik *C. difficile* üzerine hiç etki etmiyor olmalıdır,
2. O antibiyotiğin aktif formları emilememiş ve bir kısmı barsakta kalmış olmalıdır,
3. O antibiyotik emilmiş ama kan yolu ile veya enterohepatik dolaşıma katılarak barsakta kümüle olmuş olmalıdır,
4. Birey, *C. difficile*ye ve onun toksinine duyarlı bulunmalıdır.

Antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişen enterekolitlerde barsakta önceden mevcut *C. difficile* bakterisinin buna sebep olduğu tartışmalıdır. Çünkü; *C. difficile* enterekoliti aynı odada yatan diğer insanlara bulaşabilir. Bu durum, hastalığın eksojen kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Yani bu yeni görüşe göre, antibiyotikler ile flora bozulmakta ve patojen olan toksijenik *C. difficile* endojen değil dışarıdan oro-fecal kontaminasyon ile barsağa yerleşmektedir. Bu görüşü destekleyen çalışmalar vardır, antibiyotik kullanırken *C. difficile* enterekoliti gelişen ve mikrobiyolojik olarak teşhis konan hastaların aile bireylerinin dışkılarında *C. difficile* sayısı anlamlı miktarda (%85) yüksek bulunmuştur (Akan, 1993).

*C. difficile* gastroenteriti sebebi ile yatan bir hastanın odasının yanındaki odada, aynı bakterinin sebep olduğu enterit vakaları görülmüştür. Bu hastanın yattığı süre boyunca temas ettiği 99 kişilerin dışkı kontrolleri yapılmış ve bunlardan 31 tanesinin dışkısında *C. difficile* tespit edilmiştir. 31 kişiden 12'sinin kuvvetli diyare şikayetleri varken, diğer 19 kişi ise asemptomatik bulunmuştur. Aynı kliniğin 73 personelinin 10 tanesinin el yıkama suyunda aynı bakteri tespit edilmiştir (Samore ve arkadaşları, 1996). Bu küçük çaplı salgının dikkatsiz personeller tarafından çıkarıldığı sonucuna varılmıştır.

Aslında antibiyotik ishali genellikle *C. difficile*enin sebep olduğu bir süper enfeksiyon olarak düşünülmelidir ve antibiyotik parenteral kullanılsa dahi görülebilir. Sorumlu bakteri *C. difficile* olmak zorunda da değildir. Vibriyolar, Camphylobacter'ler, diğer bazı Clostridium'lar ve anaerobik koklar da pseudomembranöz enterekolit sebebi olabilirler. Bu sebep karmaşasına mantar ve mayaları eklemek de mümkündür.

Enfeksiyonun tedavisinin öncelikli olduğu durumlarda diyare göz ardı edilecek ve antibiyotik tedavisi sürdürülecek ise mevcut antibiyotiğe ilave olarak oral Vancomycin ve/veya Metronidazol verilerek barsak florasındaki *C. difficile* üstünlüğü giderilmelidir (Teasley, 1983).

**2. Enterik mikozlar:** Bilhassa Candida tipi mayalar antibiyotik kullanımının 2-4 üncü gününden itibaren sadece gastroentestinal kanal değil bütün floraları sessizce işgal etmeye başlarlar. Buna bakteriyel diskordans denir. Bu mayalar ilk dönemlerde belirgin bir hastalık tablosuna sebep olamazlarken antibiyotik tedavisinin uzaması durumunda atipik rahatsızlıklara sebep olabilirler. Örneğin ağızda dissemine kandidiyasis, dudak kommisüralarında perleş, kasık, koltukaltı ve meme altında süperfisyal mikozlar, vajinal kandidiyasis sebebi olabilirler ve kliniği gayet sert olan bir diyare yapabilirler. Bu sırada diyarenin sebebinin anlaşılması güçtür. İster mayalar ve mantarlar ile isterse *C. difficile* veya başka bakteriler ile meydana gelsin her koşul altında kullanılmakta olan antibiyotiğin durdurulması eski dengelerin yeniden teşekkül ederek floranın kendiliğinden düzelmesi için yeterlidir ve aslında yapılabilecek en makul müdahale budur. Fakat kullanılmakta olan antibiyotiğin kesilmemesi gerekiyorsa, ve dışkı tetkikinde eğer mayalar fazla miktarda tespit edilebiliyorsa bu durumda oral antifungal atibiyotikler tedaviye ilave edilmelidir. Burada hangi antifungal ilacın ilave edileceğine dışkının mikrobiyolojik incelemesi ile karar vermek daha doğru olur.

**3. Enzimatik diyareler:** Antibiyotikler başka yollarla da diyare başlatabilirler. Antibiyotikler barsak lümeninde adenilat siklaz'ı veya guanil siklazı doğrudan uyarabilirler ve lümeninde su tutulmasını sağlayabilirler. Bu durumda da diyare kaçınılmazdır. Bu tip diyareler pseudomembranöz kolitisten daha masumdurlar ve ilave antibiyotiklere cevap vermezler sadece sorumlu antibiyotiğin kesilmesi ile dururlar. Bazen antibiyotikler prostoglandinleri uyararak barsakta histamin ve 5-HT (5-hydroxytryptamine) salınmasına sebep olabilirler. Düz kasların peristaltizminin artmasına sebep olabilirler. Bu durumda günlük dışkı sayısı fazladır, karın ağrısı vardır, bazen hasta istek duyar fakat defekasyon gerçekleşmez, üstelik dışkı sulu da değildir. Böyle diyareler antihistaminiklerin uygulanması ile veya sorumlu antibiyotiğin kesilmesi ile dururlar.

Antibiyotik ishaline pek çok antibiyotik sebep olabilir ama sıklıkla penicillin V, ampicillin, indanyl carbenicillin, lincomycin ve cloxacillin kaynaklıdır. Meydana gelme sıklığı 100 hasta için 1 dir. Clindamycin için 100 hasta için 8 dir (Kager ve Liljeqvist, 1981).

Burada belirtilmesi gereken önemli bir nokta; mekanizmasının ne olduğu bilinmeyen herhangi bir antibiyotik ishalinin tedavisinin vitamin ile OLMADIĞIDIR!. Vitaminler (bilhassa B kompleksi ve PP vitaminleri) sadece antibiyotiklerin sebep olduğu deri döküntülerini engelleyebilir fakat ne psudomembranöz koliti ve ne de enzimatik gelişen diyareleri engelleyemezler. Vitaminler antibiyotik ishalinin gelişmesini sağlayan diğer mekanizmaları da etkileyemezler. Bu önemlidir, çünkü antibiyotik içeren reçetelere rutin vitamin yazılması ülke ekonomisi üzerinde olumsuz etkilemektedir. Bu alışkanlık durdurulmalıdır.

Uzun süreli olarak kullanılan cloramphenicol ve onun türevleri K avitaminozlarına sebep olabilirken, PABA analogları ise B avitaminozlarına sebep olabilir. PABA grubunun sebep olabileceği B vitamin eksikliğine bağlı olarak deride pullanma, eksantemler görülebilir veya dışkı zayıfça sulanabilir. Ancak bu gibi durumlarda sadece B vitamini preparatları (polivitamin değil) reçeteye eklenebilir. Böyle durumlarda polivitamin vermek bir "aşırı tedbir"dir. Bu tip vitamin prepatlarında A, D, E ve K gibi yağda eriyen vitaminler bulunur ve bu vitaminlerin kümülasyonu nedeniyle hipervitaminozlarına rastlanabilir. Halbuki B kompleks vitaminleri suda erir ve kümülasyon yapmazlar.

BECOZYM-C, BEMIKS, B-VIT, BENERVA draje, ampul, şurup

#### **ENDODONTİDE PROFİLAKTİK AMAÇLARLA ANTİBİYOTİK KULLANIMI:**

Bakteri hücrelerinin enfeksiyon odağından kalkarak kan dolaşımına katılmasına **bakteriyemi** denir. Bakteri hücresi eğer enfeksiyon odağında kaldığı halde toksin ve enzimlerini dolaşım yatağına salıyor ise buna septisemi denir. Cerrahi müdahaleler sırasında 5-50 tane bakteri hücrelerinin kan dolaşımına katılabildiği ve bunun immün savunması yeterli olan bireylerde herhangi bir mahzur teşkil etmediği bilinir. Endodontik müdahalelerde de durum buna benzerdir. Kan dolaşımına katılan mikroorganizmaları elimine edebilmek amacı ile antibiyotik kullanılması gerekebilir. Buna **bakteriyemi profilaksisi** denir.

Aşırı enstrümantasyon yapıldığında enfekte kök kanalı içerisinde bulunan bakteriler periapikse ve oradanda dolaşıma katılabilirler. Endodontik müdahale, kandan yeterince uzak masum bir dentin dolgusu olsa bile bu miktar bakteri pulpa yolu ile kana karışabilmektedir (Anç, 1990). Ancak sağlıklı kişilerde bu miktardaki bakteriyemi bir problem oluşturmaz ve yaklaşık olarak ilk 20 dakika içerisinde fagositik hücreler tarafından ortadan kaldırılırlar. Akut enfeksiyon odağına enjeksiyon yapılması, intraligamantar, intrapulpal enjeksiyonlarda da piston kompresyonu ile fazla miktarda bakteri dolaşıma itilebilir. Bütün bu sebepler bir mikro bakteriyemi'ye sebep olur. Bu mikro bakteriyemi, antibiyotik kullanmayı gerektirmez. Bakteriyemi profilaksisinin endike olduğu durumlar şunlardır.

1. Hastanın immün savunmasını yetersiz olduğu biliniyor ise bakteriyemi profilaksisi gereklidir. Kanser, sitostatik kullanımı, ağır travmalar, radyoterapi, kortikosteroid kullanımı, AIDS, lökopeni, ağır şeker hastalığı, ağır kalp ameliyatları sonrası, kapak protezleri, geçirilmiş bile olsa endokardit, kalp romatizması, akut eklem romatizması, subakut bakteriyel endokardit, böbrek transplantasyonu gibi daha pek çok hastalık durumunda endodontik müdahale gerekiyorsa,

2. Böyle hastalarda önceden olmayan bir periapikal duyarlılık endodontik müdahaleyi takiben başlamışsa ve belirli bir endodontik sebebe bağlanamıyorsa,

3. Intraoral veya ekstraoral apse drenajı yapılacaksa, veya yapılmakta ise,

4. Akut apikal apsede pürülan kanallar açılacaksa profilaktik amaçlarla antibiyotikler verilebilir.

Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association) min ön gördüğü standart profilaksi yaklaşımlarına baş vurulabilir.

1. Risk altındaki hastalara standart rejim: İşlemden 1 saat önce 3 gram amoksisilin, ilk dozdan 6 saat sonra oral yolla 1.5 gram amoksisilin.

2. Amoksisilin ve penisiline allerjisi olan hastalarda işlemden 2 saat önce ağızdan 800 mg eritromisin süksinat veya 1 gr eritromisin stearat. İlk dozdan 6 saat sonra ağızdan 400 mg eritromisin etil süksinat veya 500 mg eritromisin stearat.
3. Amoksisilin, penisilin ve eritromisine duyarlılığı olan hastalarda, işlemden 1 saat önce ağızdan 300 mg klindamisin. İlk dozdan 6 saat sonra ağızdan 150 mg klindamisin.
4. Alternatif rejimler: Ağızdan ilaç alamayan hastalar işlemden 30 dak önce İV veya İM 2 g ampisilin. İlk dozdan 6 saat sonra İV veya İM 1 g ampisilin veya 1.5 gram amoksisilin. Ampisilin, amoksisilin, penisilin allerjisi olan hastalarda, işlemden 30 dak önce İV 300 mg klindamisin. İlk dozdan 6 saat sonra İV veya PO 150 mg klindamisin
5. Standart rejim uygulanamayan çok riskli hastalar: İşlemden 30 dak önce İV veya İM 2 g ampisilin+İV veya İM 1.5 mg/kg gentamisin. İlk dozdan 6 saat sonra ağızdan 1.5 gr amoksisilin veya 8 saat sonra paranteral rejim tekrar edilir. Ampisilin, amoksisilin, penisilin allerjisi olan çok riskli hastalarda işlemden 1 saat önce İV 1 g Vankomisin verilir

## **ENDODONTİK ÇALIŞMA SIRASINDA ENFEKSİYON RİSKLERİ**

Endodontik tedaviler sırasında aletler üzerine, muayene odasının havasına veya çevreye yayılabilecek mikroorganizmalar sadece dişhekiminin değil, yardımcı personelin ve aynı zamanda hastanın sağlığını da tehdit edebilir. Bu suretle ortaya çıkan enfeksiyon riskleri küçümsenemeyecek boyutlardadır ve bu konuda gerekli önlemlerin alınması zorunludur. Mümkün olan bütün dişhekimliği aletleri bir kullanımlık olmalıdır. Salya emicinin uçları, lastik eldivenler, hasta önlüğü, hekim maskesi, hasta bardağı ve enjektörler mutlaka bir kullanımlık olmalıdır. Enfeksiyon riskleri başlıca aletlerden, odanın havasından, üniten su deposundan ve diğer noktalardan kaynak alır.

### **1. ALETLER:**

Dişhekimliğinde kullanılan aletler CDC (Center of Disease Control) tarafından 3 kategoriye ayrılmıştır: **1. Kritik aletler:** Kan ile temas edenler. Yumuşak ve sert dokuya giren aletlerdir (Enjektör, bisturi, makas, kanal içerisinde kan ile temas eden bütün kanal aletleri). Her kullanımdan sonra mutlaka otoklav ile veya üst seviyede kuru-sıcak yöntemle sterilize edildikten sonra yeniden kullanılmalıdır. Eğer bu aletler bir kullanımlık ise çöpe atılmadan önce sterilize edilip ambalajına konulup bu şekilde çöpe bırakılmalıdır. Bunun amacı, çöpün atılması ve taşınması sırasında görevlilerin enfekte olma risklerini ortadan kaldırmaktır. Çöp taşırken bacağına enjektör batması sebebiyle enfeksiyon hastalığına yakalanan personel vardır. **2. Yarı-kritik aletler:** Kan ile temas etmeyen, ancak tükürüğe, vücut sıvılarına, yumuşak ve sert dokuya temas eden aletlerdir (kan ile temas etmemişse, aeratör, angl-druva, frezler, devital kanal tedavisinde kullanılan kanal aletleri gibi). Bozulabilmeleri ve yüksek seviyede sterilizasyona gerek göstermemeleri sebebiyle; her kullanımda mutlaka bir defa sterilizasyon işlemi gerekir. Bu sterilizasyon metodu, aletin bozulmayacağı en üst seviyede tutulmalıdır (sterilizasyon metotları için mikrobiyoloji kitaplarına bakınız). Bu aşamada aletin kullanım kılavuzu dikkatle incelenmelidir. Eğer kimyasal metotlar kullanılacaksa aletlerin kimyasal madde ile en az 10 saat temas halinde kalması gerektiği EPA (Environmental Protection Agency) tarafından önerilmektedir. Aeratör türbinleri için antiseptik spreyle geliştirilmiştir, ancak ne kadar faydalı olabileceği tartışmalıdır. Bu aletler kullanıldıktan sonra en az 20-30 saniye boşta çalıştırılmalı ve daha sonra sterilize edilmelidir. Bundan maksat, aletin su ve hava boruları içerisinde yer alan bakterilerin uzaklaştırılmasıdır. Aletin boşta çalıştırılması muayene odasında yapılıyorsa su spreynin hemen önüne bir kağıt mendil konulmalı ve spreyn odanın havasına değil mendil üzerine püskürmesi sağlanmalıdır. Bu kağıt mendil atılmalıdır.

Bütün çöpler kalın naylon torbalar içerisinde atılmalı ve ağızları sıkıca kapalı olmalıdır. Sıvı atıklar foseptiğe boşaltılmadan önce üzerine 50 ml/l %53 lük sodyum hipoklorit veya kireç kaymağı ilave edilmelidir. **3. Kritik olmayan aletler:** Kan ve diğer vücut sıvılarına ve dokularına temas etmeyen aletlerdir. Bu tip aletler mukoza ve dişe temas etmezler. Röntgen tübü, amalgamatör cihazı, hasta koltuğu vs. Bu tip aletlerin deterjan ve yıkama ile dezenfekte edilmelerine müsaade edilmiştir.

### **2. ODANIN HAVASI**

Aeratör cihazları, su ve hava karışımını frezin ucuna odaklayarak pulverize ederler. Diş yüzeyine çarpan hava su karışımının bir kısmı tekrar odanın havasına karışarak aerosol oluşturur. Bu sırada ağız florasından onbinlerce bakteri ve virus bu su damlacıkları üzerine yüklenir. Bu damlacıklara droplet adı verilir. Dropletler fevkalade enfeksiyöz partiküllerdir. Dental aerosoller 1 cm<sup>3</sup>'te yaklaşık 100.000 bakteri içerir. Bu miktar öksürük ile havaya saçılan bakteri sayısından 2 kat fazladır. 2 metre uzaktan gayet enfeksiyöz dropletler elde etmek mümkündür ancak 4 metre uzaklıkta sayıları azalmaktadır (Belting ve arkadaşları, 1964). Her hastadan sonra muayene odasındaki bulunan mikroorganizmaların sayısında 30 kat artış olduğu bilinmektedir (Larato ve Martin, 1996). Bunun

sebebi aerotor ve hava-su spreyinden havaya karışan aerosollerdir. Dropletlerin çapları enfeksiyon riski üzerine belirleyicidir.

1. Çapları 10 µm den büyük olan dropletlerin çoğu solunum yoluna giremezler. Bu partiküller üst solunum yolunun tek katlı epitelinin silyaları tarafından tutulurlar. Bu büyüklükte partiküller konuşma, öksürme ve hapşurma sırasında havaya bol miktarda saçılırlar ve partikülün hızı fazla olduğu için uzağa gidebilirler. Hızla odanın zeminine doğru çökerler. Enfeksiyon yapabilme ihtimalleri diğerlerine göre daha azdır ama imkansız değildir.

2. Çapları 3-5 µm olan dropletler enfeksiyözdür. 1000-10000 tanesi ile farede deneysel olarak enfeksiyon başlatılabilmektedir. Muayene odasındaki sayıları ancak 30 dakika sonra yarıya iner.

3. Çapları 1-2 µm olan partiküller de enfeksiyon riski fazla olan grubu oluşturur. Bunların yarısı veya tamamına yakın miktarı inspirasyon ile akciğer alveollerine kadar gidebilir. Bir kısmı havada asılı olarak kalabilir ve hasta muayenesinden sonra da odanın atmosferinde bulunurlar. Dişhekimliğinde en büyük enfeksiyon riskini bu çaptaki partiküller oluşturmaktadır.

4. Çapları 0.5 µm den küçük olan partiküller alveollere kolayca ulaşabilirler, fakat, ekpirasyon havası ile tekrar dışarı atılırlar. Bu nedenle diğerleri kadar enfeksiyöz sayılmazlar. Bir kok hücrenin çapı 1mm olarak düşünülüründe, bu dropletin bakteri yükleyemeyeceği anlaşılır. Bunlar sadece virus ve prionları taşıyabilirler. Bu büyüklükteki dropletler muayene odasının havası içerisinde saatlerce asılı olarak kalabilir. Ancak günler sonra zemine çökerler veya sadece ventilasyon ile uzaklaştırılabilirler.

Dişhekiminin çalışırken maske ve eldiven kullanması bu yol ile bulaşabilecek enfeksiyonlardan korunmasını sağlar. Dişhekimliğinde kullanılan maskeler 3 µm den küçük çaptaki dropletleri tutamaz (Craig ve Quale, 1985). Maskeler bir kullanımlık olmalıdır, aksi halde maskenin absorbladığı enfektif partiküller bir sonraki kullanımda dişhekimini tarafından inspire edilebilmektedir.

Her hastadan sonra odaya ve aletlerin üzerine sıkılması önerilen antiseptik spreyleyler vardır. CDC tarafından ısrarla önerilmektedir. Bunların kullanılmalarına bir standart getirilmiştir. Bu standart uygulama, SWS (Spray-Wipe-Spray) kullanımı adı ile bilinir. Bu spreyleyler hasta koltuktan kalkar kalkmaz, gecikmeden ve dropletlerin çökmesini beklemeden aletlerin üzerine doğru püskürtülür. Bu püskürtme işlemi odanın havasını da içerisine alacak kadar uzaktan yapılmalıdır. Daha sonra aletlerin dış yüzleri temiz bir peçete kağıdı ile silinir ve bu kağıt atılır, daha sonra tekrar sprey sıkılır. ADA (American Dental Association) CDC'un bu standardını benimsemiştir, ancak İngiltere'de SWSWS (Spray-Wipe-Spray-Wipe-Spray) yöntemi standardize edilmiştir. Günümüzde dişhekimliğinin sterilizasyon kurallarına tam olarak uymak biraz da ekonomik yük getirebilmektedir.

Çalışma sırasında diş üniti üzerinde salyanın daima sıçradığı bir bölge varsa bu kısım bir kağıt örtü ile kapatılmalı ve bu örtü sık sık değiştirilmelidir. Reflektörün pozisyonunu ayarlamak için kullanılan sap kısmına da benzer bir örtü takılmalı ve sık sık değiştirilmelidir.

Her hastadan sonra hava-su şiringasının ucu, el ile tutulan sapı, sonik diş temizleme cihazının başlık ve uçları, üretici firmanın önerdiği metot ile sterilize edilmelidir.

Endodontik çalışma yapılan odanın kullanılmadığı günlerde fenollü bir antiseptiğin şişesinin kapağı açılarak bu şekilde bırakılabilir. Bu durumda paslanabilir metalik aletler kapalı kaplarda muhafaza edilmelidir. Fenollü bileşikler 8 saatte 0.5 ppm hızla odanın havasına karışırlar ve kabul edilebilir dozu maximum 3 ppm dir (Cottone ve Terezhalmı, 1996). Çalışma yapılacağı zaman oda iyice havalandırılmalıdır.

Başka bir yöntem; ultra viyole (U.V.) lamba kullanmaktır. Dalga boyu 380-460 nm arasında olan bu ışık göz ile görünmez veya soluk mor renkli olarak görünür. İnsan gözüne zararlıdır. Retinada dekolmanlara sebep olur, ayrıca anemi yaptığı da bilinmektedir. Bu lambalar piyasamızda bulunur ve ucuzdur. U.V. lambalar akkor filamanlı olabileceği gibi floresan ampul şeklinde de olabilir. En az 40 wattlık iki ampul yaklaşık 40 m<sup>2</sup>lik bir oda için yeterlidir. Bu lambadan çıkan ışık muayene odasının tavanına ve hasta koltuğunu yukarıdan etkileyecek biçimde yerleştirilmelidir. Bu ışığın etkisi, uzaklığın karesi ile orantılı olarak azalır. Tavana yerleştirilmiş 80 Wattlık bir U.V. ışık kaynağından, 3 metre yüksekliğindeki bir odanın döşemesi üzerine 8.9 Wattlık ışık enerjisi ulaşabilir (80/32=8.9). Aynı odada, ayakta duran insanın göz seviyesine yaklaşık 47 Wattlık U.V. ışık enerjisi ulaşacaktır. Bu lambalar, oda içerisinde insan bulunmadığı zaman yakılarak yanık bırakılır. Yanmakta olan lambaya doğrudan bakılmamalıdır ve oda içerisinde durulmamalıdır. U.V. ışık, oda zeminindeki, havadaki ve ulaşabildiği yüzeylerdeki bakteri, mantar ve viruslerin RNA'ları üzerine engelleyici etki gösterir. RNA molekülündeki urasil parçasının yerinden kopmasını sağlar. Aynı etkiyi insan RNA'sı üzerinde de gösterir, ampul yakılınca oda derhal terk edilmelidir.

Endodontik çalışma yapılan odaların havalandırılması bazı özellikler taşır ve buna laminar havalandırma adı verilir. Odaya, yukarıdan filtre edilmiş (mesela HEPA filtre sistemi ile) taze hava



verilir ve aşağıdan eksozlanır. Bu durumda dropletler yere yapışır ve enfeksiyon riski minimize edilir (Miller ve Micik, 1996). Ameliyathaneler de böyle havalandırılır.

Hava yolu ile bulaşabilecek sayısız hastalık vardır. Bunların içerisinde en önemlilerinden birisi tüberkülozdur. *Mycobacterium tuberculosis*, 3-5 µm den büyük partiküller içerisinde günlerce yaşamaya devam edebilir, kuru ortamda 9 saat canlı kalabilir ve enfektivitesini devam ettirir (Loudon ve arkadaşları, 1969). Dünya sağlık örgütünün 1995 raporunda tüberkülozun toplumlarda giderek artan frekansı Ebola virus enfeksiyonları ve birçok kanserden daha fazla bulunmuştur. En dirençli mutantlar ise Kazakistan ve NewYork bölgesinden rapor edilmiştir (Dirks, 1998).

### 3. DIŞ ÜNİTİNİN SU DEPOSU

CDC'nin önemle üzerinde durduğu bir nokta salya emici cihazlardır. Bu cihazlar basitçe bir aspiratör, emici uç ve emilen salyayı biriktiren bir kavanozdan yapılmışlardır. Bazı düzenekler, kompresör durduğunda veya önceden hızlı iken sonradan yavaşlatıldığında, emilen salyayı bir süre sonra tekrar ağıza geri vermektedir. Bu tamamen aerodinamik ve hidrodinamik prensipler doğrultusunda olan bir ters vakumdur. Salya emen uçlar bir kullanımlık bile olsa hortum, kavanoz gibi parçaların içerisindeki kontamine materyal istenmeden tekrar hastanın ağız ortamına girebilmektedir. Bu sebeple CDC salya emici cihazlara tek yönlü çek-valf içeren düzenekleri mecburi kılmıştır. Cihaz satın alınır veya kullanılırken bu nokta göz önünde bulundurulmalıdır.

CDC nin dikkat çektiği bir başka nokta aeratörün su depolarının dezenfeksiyonudur. Dış ünitlerinin su sistemleri ve burada kapalı bulunan depo suyunun musluk suyundan şu farkları vardır. 1.Düşük volum, 2.Düşük akış hızı, 3.Laminar akış, 4.Oda ısısında olması, 5.Yüksek basınçlı olması, 6.Dar borulardan geçmesi, 7.Aerasol haline gelmesi, 8.İçerisinde çözünmüş bulunan oksijen miktarı, 9.İçerisinde çözünmüş olarak veya tortu olarak inorganik maddeler bulunması. Bu özel koşullar dış ünitlerinin su depolarında bakterilerin çoğalabilmelerine yardımcı olur. Her fırsatta bu özel şartların mikroorganizmaların aleyhine olarak bozulmaları gerekir. Hafta sonları veya cihazın kullanılmayacağı uzun dönemler için depodaki su boşaltılmalı, depo, bir dezenfektan ile yıkanmalı ve kurutulmalıdır. Çünkü bekleme ile depodaki suyun içerisinde bakteriler çoğalabilmekte ve potansiyel bir enfeksiyon kaynağı oluşturmaktadır. Bu bakteriler genellikle su kantaminantlarıdır (*Aeromonas*, *Plesimonas*, *Legionella*, *Rhodococcus*, *Pediococcus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertusis*, *Streptococci*, eugonic *Mycobacterium*lar, mantarlar ve diğer akuatik parazitler ve hatta yosunlar). Ne kadar ilginçtirki; bu mikroorganizmalar yüzme havuzu ve akvaryum florasının üyeleridir. Bunlar insanda nadiren ölümlü sonlanan hastalıklara sebep olurlar ve hastalık yapabilmeleri şahısın duyarlılığına bağlıdır. Fakat, bu durum dişhekimliği cihazlarının su depolarının dezenfekte edilmelerini engellemez. Su deposu içerisine %0.3 chlorohexidine katılması önerilmiştir. Su deposundaki suyun hastanın ağızına doğrudan geldiği için, hasta daha fazla risk altındadır. Bu su, aerosol haline gelerek dişhekimliği ve yardımcı personelin sağlığını da tehdit eder. Dış ünitenin su deposunda bulunan bakterilerin yaptıkları hastalıklar şunlardır:

**Legionellozlar:** Aerosoller ile bulaşabilecek hastalıkların başında *Legionella pnömonisi* gelir. Çünkü *Legionella pneumophila* dış ünitlerinin su depolarından en sık elde edilebilen bakteridir (Challacombe ve Fernandes, 1995). Bu bakteri, 1-20 µm boyunda, Gram negatif, hareketli, aerobik bir çomaktır. Birer uçları hafifçe şişkindir (puro ucu gibi). Primer izolasyonu gayet zordur. Düşük ısıda ve metal tuzlarının varlığında daha kolay ve bol ürerler. Hücrede succinicdehydrogenase, endotoksin, diaminopimelic acid, 2-keto-3-deoxyoctonate bulunur. Basit karbonhidratları değil ama nişastayı kullanabilir. β-lactamase oluşturur. Klima gibi ısıtma-soğutma sistemlerine, su depolarına, su birikintilerine yerleşebilmektedir. Lejyoner hastalığı adı ile bilinen bir akciğer enfeksiyonuna sebep olur.

Bu hastalığın iki türlü kliniği vardır:

Birincisinde bulaşmayı takiben 2-10 gün kuluçka döneminden sonra ateş, kas ağrısı, kusma, taşikardi, ve geç dönemde balgam çıkarma ve göğüs ağrısı görülür. Tanısı zor ve geçtir. Hemen daima delirium veya konvülsiyonlar gelişir. Bu hastalık her ne kadar bir pömoni olsa bile kliniği tam olarak pnömoni değildir. İkinci klinik formunda ise ateş yoktur, aslında belirgin pnömoni de yoktur. Bu klinik formun diğer adı; pnömonisiz pnömoni veya pontiac hastalığıdır. Kuluçka süresi 36 saattir. Hastada, kırıklık, halsizlik, baş ağrısı vardır, 2-5 gün bazen daha fazla devam eder. Bu tipteki lejyonellozların, canlı değil, çok sayıda ölü bakteri ile oluştuğu düşünülmektedir veya *L. pneumophila* dışında başka *Legionella*lar ile meydana geldiği zannedilmektedir. Tedavide makrolitler veya 50S inhibitörleri kullanılır. Bu bakteriler bütün aldehitli dezenfektanlara, sodyum hipoklorite, dördümlü amonyum bileşiklerine, %70 etil alkole dayanıksızdır.

Dış ünitlerinin su deposundan yaygın olarak *Legionella* izole ediliyor olması gayet düşündürücüdür. Bu bakteri hastanın, dişhekiminin ve yardımcı personelin solunum yoluna yerleşmekte ve uzun süren subklinik enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Ronald ve arkadaşları, 1995). Yapılan bir çalışmada dişhekimliği ile ilgisi olmayan insanların serumlarında %5 oranında *Legionella*

antikoru tespit edilmiştir. Aynı çalışmada dişhekimlerinin serumlarında %50 oranında, yardımcı personelin serumlarında %38, teknisyenlerin serumlarında %20 oranında antikor bulunmuştur (Reinthal ve arkadaşları, 1988). Bu bakteriye karşı anlamlı miktarda antikor bulunması, bu insanların bu bakteriyle karşılaşmakta olduğu anlamına gelir. 15 Ağustos 1997'de Chicago'da bir Legionella salgını bildirilmiştir.

Pnömoni sebebi ile ölen bir dişhekiminin akciğer otopsisinde bol miktarda (100000 CFU) *L. dumoffi* invazyonu tespit edilmiştir, aynı bakteri, dişhekiminin kullandığı diş ünitesinin su deposunda 100 CFU konsantrasyonda tespit edilmiştir (Atlas ve arkadaşları, 1991)

Su deposundan gelen ve aerosol içerisine karışan mikroorganizmalar ile tüberküloz dahil, astım, bronşit, pnömoni ve benzer solunum yolu hastalıklarına yakalanmak mümkündür, muhtemelen dünyada pek çok dişhekimi bu haldedir (Challacombe ve Fernandes, 1995). Su depolarının dezenfeksiyonuna daha fazla önem verilmelidir.

Aeratörlerin hava kompresörlerinin depolarında kontamine edilmiştir. Burada sık rastlanan mikroorganizmalar, *Bacillus stearothermophilus*, *Penicillium notatum* ve *Aspergillus niger*dir. Bu mikroorganizmalar aeratör ucundan ve kavitenin kurutulması sırasında hava şiringasından ağıza yayılır (Ciccio ve Chan, 1998). Bunların önlenmesi için Purilair sistemler geliştirilmiştir. Bu cihazlar hava kompresör tankının çıkışına monte edilmektedir. İçerisinden geçen havayı 250 C'ye ısıtmakta ve bir porselen duvara çarptırarak soğutmaktadır.

#### 4. DİĞER:

Biyopsi materyalleri uygun fiksator (genellikle bir alkol) içerisine alındıktan sonra doku içerisinde mevcut bulunan bakteriler uzun süre ölmezler. Bu sıvının içerisinde haftalarca canlılıklarını korurlar. Bu sebeple biyopsi materyalleri fevkalade enfeksiyözdür. Bu materyal, içerisine alkol konulmuş olan steril bir taşıyıcı şişe içerisinde muhafaza edilerek patoloji laboratuvarına bu şekilde yollanır. Şişenin dış yüzünde kontaminasyon varsa bir not yazarak laboratuvar uyarılmalı veya en kısa zamanda dezenfekte edilmelidir. Bu şişeler yollanmadan önce ayrıca temiz bir naylon ambalaja konularak ağız kısmı sıkıca kapatılmalıdır.

Biyopsi materyalleri kadar ve hatta onlardan daha enfeksiyöz olan, çekilmiş dişlerdir. Çekilmiş dişlerin endodontik eğitim amaçları ile kullanılmaları bir enfeksiyon riski oluşturur. Dişhekimliğinde hepatit B, kontaminasyon riski en fazla olan ve ciddi bir hastalıktır. Bu bakımdan çekilmiş her dişin hepatitli bir hastaya ait olabileceği daima varsayılmalıdır. Böyle dişler kullanımdan önce deterjan ile ve bol su altında yıkanmalı, yüzeylerinde bulunması muhtemel kontamine tabakalar sonik temizleyiciler ile uzaklaştırılmalıdır. Bütün bu işlemler sırasında eldiven kullanılmalı, daha sonra dişler sodyum hipoklorit solüsyonu içerisinde bekletilmelidir. Burada kullanılabilecek solüsyon biraz daha konsantre olmalıdır (%53). Çekilen dişlerini hastalara vermek birçok yönden doğru değildir.

Enfekte kanal içerisine kullanılan kanal aletleri dişhekimi veya yardımcı personelin eline (eldivene rağmen) batabilir. Bu gibi durumlarda bulaşmasından korkulan hastalıklar şöyle özetlenebilir:

#### 1. VİROZLAR:

Virus enfeksiyonlarına viroz adı verilir. Virüsler 3-200 nanometre büyüklüğündedir. Virüs partikülüne viryon adı verilir. Virüs bir hücre değildir. Basitçe, DNA veya RNA ihtiva eden protein paketleridir. Viryonun yüzeyinde kapsit adı verilen yüzey bir örtüsü vardır. Kapsit, kapsomer adı verilen protein paketlerinden oluşur. Kapsomerdeki her bir protein yapıya protomer adı verilir. Bazen protomerler kapsitten dışarıya doğru radyal (ışınsal) çıkıntılar yaparlar bunlara peplomer adı verilir. Her virüsün kapsomeri farklı protomerlerden yapılmıştır. Kapsit, dışarıdan lipid bir zarf ile örtülür, bazı virüslarda bu zarf yoktur. Viryonun merkezinde RNA veya DNA öz bulunur. Bütün virüsler bir konak hücre bulunmadan yaşayamazlar ve üreyemezler. Eğer bir dokuda canlı hücre yoksa viral bir hastalıktan bahsetmek zordur (Bu sebeple kök kanalı enfeksiyonlarında viral etyoloji düşünülmez). Bütün virüsler, birer intraselüler parazittir. Konak hücreye önce tutunurlar, bu tutunma selektiftir ve her virüs, organizmanın farklı dokularına tropizm gösterir. Tutunan virüs, daha sonra konak hücre içerisine girerek (viropexis), yaklaşık ilk 10 dakikada kapsit örtüden soyunur. Aslında bu soyunma virüsün değil konak hücrenin tepkisi nedeniyle oluşur. Konak hücre, viryona karşı ürettiği kapsidaz isimli litik bir enzim ile viryonun kapsit örtüsünü açar. Açığa çıkan nükleik öz konak hücreye, kendisinin aynısını replike ettirir. Yüzlerce viral öz sentez edildikten sonra, bunları örtecek kapsomerler sentez ettirilir. Daha sonra kapsit örtüyle yeniden sarılmış olarak yüzlerce olgun viryon, konak hücreden tomurcuklanarak dışarı çıkar ve başka konak hücrelere tutunur. Bu olay, virüslerin üreme siklusudur. Bu dönemde konak hücre kendi metabolik faaliyetlerine ara verir, sonuçta ölmeyebilir veya konaklık ettiği virüsün özelliğine göre ölebilir de. Tomurcuklanma sırasında konak hücre membranlarından bir tabaka olgun viryonun üzerinde kalır.

Endodontik çalışmalar sırasında bir dişhekimine bulaşabilecek en önemli virus hastalıkları viral hepatit ve AIDStir. Bundan başka Herpes virus Tip I, Coxaci virus A ve B, Poliovirus, rotavirus ve diğer enterik viruslar, Inflanza A ve B virusları, rhinoviruslar, cardioviruslar ve diğer respiratuar viruslar sayılabilir (Gwaltney, 1982). Son gelişmelere göre, vesiküler stomatitten Indiana virusu sorumlu tutulmaktadır (Charles, 1997).

Endodontik çalışma sırasında başka bir tehdit Human Papilloma Virus (HPV) dur. Margie (1994), yaş ortalaması 55 olan, sigara ve alkol kullanmayan 64 oral kanserli hastanın %53'ünün salyasından HPV elde edilmiştir. Bu hastaların %56'sından ise hem Epstein-Barr Virus (EBV) hem de HPV elde edilmiştir. EBV 'nun Burkitt's Lymphoma'sına sebep olduğu yıllardan beri bilinmektedir. Yazar, bu çalışmada subklinik EBV enfeksiyonunun değil, HPV koenfeksiyonunun oral kanserlere sebep olabileceğini düşünmektedir (Margie, 1997). Her iki virus da temas ile bulaşabilmesine rağmen sadece duyarlı kişilerde hastalığa sebep olmaktadır.

Viral hepatit terimi, hepatit A,B,C,D ve E viruslarının oluşturduğu karaciğerin iltihabi hastalıklarını tarif eder. Hepatit viruslarının karaciğere ulaşmaları 3 yol ile olur: 1. Kan yolu, 2. Cinsel temas, 3. Feka-oral yol. Genel olarak hepatit virusları ve yaptıkları hastalıklar şöyledir:

Hepatit A Virus (HAV) 27-28 nm büyüklüğünde 32 kapsomerden oluşan, zarfsız, bir RNA virusudur. Dezenfektanlara, kuruluğa ve ısıtılmaya karşı dirençsizdir. Oro-fekal yol ile bulaşır. Öpüşme, salya gibi vücut salgılarına el ile temas ile ve daha çok kirli sular, kontamine yiyecekler ile bulaşır (Mbithi ve Springthorpe, 1992). HAV, barsağa yerleşir ve çoğalır. Genel durum bozukluğu, lenfadenopati, sarılık ve ishal ile 2-3 hafta seyrederek ve genellikle iyileşir. Bu hastalıktan ölüm %0.1-8 arasındadır. Aşı çalışmaları vardır.

Hepatit B virusu (HBV) 42 nm çapında iki sarmallı DNA viruslarıdır, zarflıdır. Dişhekimliği açısından, en önemlisi bu virustur. Bu virusun viryonuna Dane partikülü adı verilir. Viryonun dış yüzünde HBsAg (Avustralya antijeni) adı verilen kapsit antijeni vardır. (Buradaki H, hepatit kelimesinin kısaltmasıdır; B, hastalığın B tipi olduğunu anlatır; S, İngilizcedeki surface -yüzey- anlamındadır, Ag ise İngilizcedeki antigen kelimesinin kısaltmasıdır). Bu antijenin fevkalade özel yapısı vardır ve hepatit kliniğinin oluşumuna sebep teşkil eder. HBsAg, virusun DNA'sı üzerinde S1 geni tarafından kodlanan 3 major proteinden oluşur (bu proteinler sırasıyla 226, 281 ve 409 aminoasitten oluşur, molekül ağırlıkları sırasıyla 24, 35 ve 42 kDa'dır). Virusun DNA'sı üzerinde, S1 geninden bir ve iki önce yer alan genlere Pre-S1 ve Pre-S2 genleri denir ve bu genler hastalık ile ilişkili olan diğer viral proteinleri ve antijenleri kodlar. Hastalığın başlamasından kaybolmasına kadar geçen bütün safhalarda kanda ilk tespit edilen antikorlar HBsAg'ye karşı olan antikorlardır ve anti-HBsAg adını alırlar. Portörlerin, hasta olanların, hastalığı geçirmiş olanların ve aşılananların kanlarında anti-HBsAg bulunur. Hastalığı hiç geçirmemiş olanlarda anti-HBsAg bulunmaz. HBsAg kuvvetli antijeniktir ve fevkalade dayanıklı bir proteindir. Bu proteinin dayanıklılığı ile virusun dayanıklılığını birbirine karıştırmamak gerekir. HBsAg, 100 C sıcaklıkta 6 saat bozunmaz, halbuki %0.5 sodyum hipoklorit ile 3 dakikada tahrip olur. HBsAg'nin 8 tane iyi tanımlanmış iki tane de az rastlanan antijenik varyantları vardır (ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, adr, adw, adyw ve adyr). Her geçen yıl yeni varyantlar tanımlanmakta olduğu için, okuyucu bunları ezberinde tutmamalıdır. HBV'nun DNA'sına öz (core) antijeni adı verilir. HBcAg olarak gösterilir (buradaki c harfi 'core' kelimesinden gelir). Bu antijen virus tarafından enfekte edilen karaciğer hücrelerinin içerisinde bulunur, genellikle aktif fulminan hepatit döneminde bu antijene karşı gelişen antikorların kana dökülmesi hastalığın dorukta olduğuna işaret eder. Konak immün sistemi tarafından bu antijene karşı oluşturulan antikorlara anti-HBcAg adı verilir. Hastalığın geç dönemlerinde kanda ortaya çıkar ve diğer antikorlardan önce kaybolur. HBV'nun DNA'sı üzerinde bulunan bir gen bölgesi içeri katıldığı için geç olarak konak dokuya temas eder, bu bir kriptik antijendir ve e antijeni adını alır, HBeAg ile gösterilir. Hastalık sırasında bu antijenin karaciğer hücresinden dışarı çıktığı ve kana geçtiği gösterilememiştir. Buna karşı oluşan antikorlara anti-HBeAg adı verilir, bu antikorların kanda görülme zamanı anti-HBcAg'nin serolojik takvimine uyar. HBV viryonunda DNA polimerase adı verilen bir enzim bulunur ve viral DNA'nın konak hücredeki replikasyonundan sorumludur. Bu enzim de antijeniktir. Bunun dışında HBV partikülünde pekçok antijenik yapılar bulunur, bunlar DNA'nın transkripsiyonunu sağlayan protein kinazlar, glikolipitler, fosfolipitler, polipeptitlerdir.

Bu virus, -20 C'de 20 yıl yaşar, herhangi bir kanal aletin üzerinde ve oda ısısında 6 ay canlı kalır. 60 C'de 1.5 saat, 180 C'de kuru sıcak sterilizatörde 1 saat, otoklavda 15 dakika ölür. Ultra viyole ışınları ile öldürülemez (U.V. ışınları RNA'da urasil kopartır, bu virusta RNA yoktur). Şehir sularındaki klor konsantrasyonuna dirençlidir. %70 alkol, %2 glutaraldehide içerisinde ve deterjanlar içerisinde en az 10 dakika sonra deaktive olur fakat tam olarak ölmeyebilir. %0.5 sodyum hipoklorit ile 4-6 dakikada ölür.

HBV enfeksiyonlarının klinik belirtileri karmaşık ve nispeten kişiye özgüdür. Kuluçka dönemi 45-180 gün (ortalama 65 gün)dür. İlk dönemde halsizlik, kırıklık, sebebi anlaşılamayan ateş, lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali vardır, lökosit sayısı ve formülü normale yakındır, erken

dönemin karaciğer fonksiyon testlerinde henüz ciddi bir sapma bulunmayabilir. Teşhis serolojik olarak HBsAg nin kanda gösterilmesi ile mümkündür. Hastalık henüz kuluçka döneminde iken, karaciğer testlerinin pozitifleşmesinden 3-4 hafta önce ve sarılık başlamasından 4-5 hafta önce serumda HBsAg görülür (Unat, 1987). Virus karaciğer hücresinde çoğalıp dışarı çıkarken kendisine yetecek miktardan çok daha fazla kapsit materyali sentezletirir. Kapsit, HBsAg ihtiva eder ve virusun aktivitesinin sadık bir belirtisidir (Bu antijenin kaybolması iyileşme anlamına gelir). Bazı kaynaklara göre virusun replikasyonu sindirim kanalında olmaktadır (Akan, 1994). Kliniğin başlamasından hemen önce karaciğer biyopsilerinde mikroapseler, endoflebit, hepatositlerde sayıca azalma, vena porta endotelinde enflamasyon görülür. Bundan 1-3 hafta sonra antikorlar (anti-HBsAg) oluşur, fakat hastanın kanında anti-HBsAg tespit edilemez. Çünkü oluşan antikorlar sürekli olarak HBsAg tarafından nötrleştirilir, ancak antikor fazlalığı oluşmuşsa kanda anti-HBsAg tespit edilebilir. İlerleyen dönemlerde ise karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması gayet belirgindir. Oluşan antijen-antikor kompleksleri poliartritis, makülopapüler döküntüler, periarteritis nodosa, glomerulonefritis gibi farklı tablolara sebep olabilirler. Nonkonjuge bilirubinemiye bağlı olan sarılık (hepatoselüler ikter) ilk defa skleradan başlar ve yayılır, veya hiç görülmeyebilir. Hastalık aylarca sürebilir. Hasta genellikle yatağa mahkum olacak kadar halsiz olabilir. Nadiren subklinik HBV enfeksiyonları da vardır. Virusun core antijenine karşı üretilen antikorların (anti-HBcAg) kana dökülmesi hastalığın ikinci yarısında olur, daha sonra anti-HBsAg yükselir ve sonra HBsAg kaybolur. Henüz serum transaminazları normale dönmemiş olsa bile bu durum iyileşmenin habercisidir. Anti-HBsAg 5 hafta sonra azalır. Bu hastalık, ömür boyu bağışıklık bırakır. İyileşme sırasında karaciğer hücrelerinde fibrosis ve submasif nekroz gelişir ve çoğunlukla hastalar iyileşir. Ölüm %1, kronikleşme %3'tür. Portörlerin serumunda hem HBsAg ve hem de anti-HBsAg vardır. Karaciğer hücrelerinin içerisinde TGF-a (Transforming Growth Factor) birikir ve parankim dokunun epitelli soysuzlaşmasına rehberlik eder (Schirmacher ve arkadaşları, 1996). İyileşenler siroza ve karaciğer kanserine yatkın olarak yaşarlar. Dişhekimi gerekirse hastasından hepatit marker'larını istemeli ve laboratuvarından gelen raporu yorumlayabilmelidir. Bunun için, hasta bir biyokimya laboratuvarına yollanır ve "hepatit B marker'larının tespiti" istenir. Hastalığın kuluçka döneminden iyileşmesine kadar olan antikor cevapları dişhekimi tarafından iyice bilinmelidir.

	HbsAg	Anti-HbsAg	HbcAg	AntiHBcAg
Hiç geçirmemiş	-	-	-	-
Hasta	+	-	farketmez	farketmez
Taşıyıcı	+	+	-	-
Geçirmiş/aşılı	-	+	-	-

Antikorların hangi tipte (IgM veya IgG) olduklarının bilinmesinin dişhekimine teşhiste bir faydası olmayabilir. Laboratuvarından gelen raporda HbsAg nin pozitif olduğu BÜTÜN durumlar, bu hastanın vücut çıkartılarının enfektif olduğunun kanıtıdır. Dişhekimi, her hastası için sterilizasyon kurallarına mutlaka ve daima uymalıdır.

HBV'nin dünyada görülme sıklığı bölgeye göre %0.1 den %15'e kadar değişir. Deriye yapılan döğmeler, akapunktur iğneleri, kirli enjektörler, ven içine narkotik kullanımı ile yayılmaktadır. Berberlerin kullandığı malzemeler, jilet, manikür makasları ile de yayılır. Dişhekimi en tehlikeli meslek grubunda yer alırlar. MS2 adı verilen HBV suşları ağız yoluyla bulaşır (Akan, 1994). Vajinal salgıda, ejakülat içerisinde, diğer vücut salgılarında virusun varlığı gösterilmiştir. Enfektif kanı emen sivrisinekte ve artropodlarda da HBV'nin varlığı gösterilmiştir (Unat, 1987).

Tedavide alfa interferon haftada 3 defa 5x10<sup>6</sup> U/m<sup>2</sup> uygulanır. Hastalığın aşısı vardır. Her dişhekimi hepatit B aşısı olmalıdır. Aşı olabilmek için serumda antikor bulunup bulunmadığını önceden araştırılması gereksizdir. Hasta olan, taşıyıcı olan, hastalığı geçirmiş olan veya hiç geçirmemiş olan herhangi bir şahıs (bebekler dahil) rahatça bu aşığı olabilir. HBV aşısı toksoid veya atenüe aşılardan değildir, DNA teknolojisi ile üretilen rekombinan aşılardır. ENGERIKS, HEPADNA ve HEPAVAC isimleri ile piyasada bulunur. HBV viryonunun HBsAg üretimini yöneten S geni izole edilerek Escherichia coli isimli bakteriye ve Saccharomyces cerevisiae isimli maya hücresine klonlanarak bu tip aşılarda elde edilmektedir. Bunlardan HEPAVAC isimli olan aşı Pasteur enstitüsü tarafından imal edilmiştir ve S, Pre-S1 ve Pre-S2 genlerinin kodladığı viral antijenleri de içerir. Bu sebeple, immün refleksi diğerlerine oranla biraz daha geniş yelpazede tembih eder. Sıfır, 1 ve 5. inci aylarda 1 ml olarak kas içerisine uygulanır. Aşı, enjektörünün içerisinde olarak kullanıma hazır vaziyette satılmaktadır. Koruma %99 dur, 5 yılda bir rapeli yapılır.

Bulaşma şüphesi olan kan teması varsa, dişhekimi en kısa zamanda varsa açık yarayı antiseptikler ile yıkamalı ve 0.05 mg/kg HB hiperimmünglobulin enjekte edilmelidir. Derhal aşı olunmalıdır. Bunun bulunmadığı durumlarda büyük dozda human-immünglobulin kas içerisine enjekte edilmelidir, fakat bu ikinci korumanın başarısı yüksek değildir.

Hepatit C virus (HCV) 30-50 nm büyüklüğünde, zarflı bir RNA virusudur. Zarflı olduğu için alkol, formaldehide ve etere karşı dayanıksızdır, fakat 60 C de 10 saat enfektivitesini korur. 100 C sıcaklığa 5 dakika dayanabilir. Kan yolu ile bulaşır. Yaptığı hastalık hafif seyirlidir, bazen subklinikdir, vakaların ancak 1/4'inde sarılık bulunur. Hepatit C hastalığı tekrarlama eğilimindedir. Vakaların %10-40'ı kronikleşir ve karaciğer kanserine yatkınlık gösterir. Aşısı yoktur. Tedavide interferonlar kullanılmaktadır.

Hepatit D virus (HDV) 35-37 nm büyüklüğünde tek sarmallı RNA'dan oluşan zarflı bir virustur (diğer adı delta ajanı'dır). Zarflı olduğu için alkol, formaldehide ve etere karşı dayanıksızdır. Açık deri lezyonlarından kan yolu ile bulaşır, seksüel temas ile de bulaşabilir. Bu virus hastada geçirilmiş bir HBV enfeksiyonu yoksa herhangi bir hastalık yapmaz. Defektif bir virustur. Hastalık yapabilmek için hepatit B virusunun yüzey antijenine ihtiyacı vardır. Bu sebeple eğer bir hastada HDV tanısı konulmuşsa HBV de aranmalıdır. İki mekanizma ile hastalık yapar: 1. arka planda aktif HBV enfeksiyonu var iken süperenfeksiyonlar yapar, iyileşme %80-90'dır, 2. Arka planda geçirilmiş HBV varken koenfeksiyonlar yapabilir, böyle vakaların %70'inde geç dönemde siroz gelişir. Kliniği tıpkı HBV gibidir. Aşısı yoktur fakat hepatit-B 'ye karşı aşılananlar HDV'ye yakalanmazlar. Tedavide a interferon ve foscarnet kullanılmaktadır.

Hepatit E virus (HEV) 27-34 nm büyüklüğünde, tek sarmallı RNA virusudur, zarfsızdır. Alkolik dezenfektanlara dirençlidir. Sıvı nitrojende 1 yıl dayanır, fakat buzdolabında 3-5 günde ölür, oda ısısında daha hızlı ölür. Oro-fekal yol ile bulaşır (kirli sular ve kontamine yiyecekler ile geçer). Kuluçka süresi 30-40 gündür, sarılık oluşma ihtimali sadece %20'dir. Daha çok 15-40 yaşlarında görülür. Çocuklarda hiçbir belirti vermeden subklinik seyrederken, hamile annede ölüm oranı %20'dir. HEV enfeksiyonu kronikleşmez. Aşısı yoktur. Çok etkili bir tedavisi de yoktur.

Human Immündeficiency Virus (HIV) (Unat, 1987): Retroviridae familyasının 3 ailesinden bir tanesi Oncornaviridae'dir. Bu ailenin içerisindeki virusların ortak özellikleri kanatlı, kemirgen ve insanda ur yapmalarıdır. Sarkom ve lösemi yapan bir çok virus bu ailenin içerisinde yer almaktadır. 1977 yılında bu ailenin bir üyesi olan HTLV (Human T Lenfotropik Virus) bulunmuştur. Bu virusun tavuklara inokule edilerek, hayvandan hayvana bulaşabilen T hücre lösemisine sebep olduğu gösterilmiştir. 1982'de bu virusun bir alt tipi tarif edilmiştir. Bu yeni virus, T hücrelerinin içerisinde gizlenebilmekte, savunma yetmezliğine sebep olmakta ve kan yolu ile bulaşabilmektedir. Böylece "kazanılmış bağışıklık-yetmezliği" anlamına gelen AIDS hastalığı tarif edilmiştir. Bu hastalığı oluşturan virusa HIV, oluşan klinik belirtilere ARC (Aids related complex) adı verilir. Bulaşma kan ürünleri ve cinsel temas ile olur.

HIV, 100 nm büyüklüğünde, çift sarmallı RNAsı olan zarflı bir oncornavirustur. Silindirik bir protein örtüyle çevrili nükleik öz vironun tam merkezinde değildir. Viryon içerisinde reverse transcriptase adı verilen bir enzim bulunur. Viryon dıştan önce bir protein örtü ile sonra lipit bir zarf ile örtülüdür. Yüzeyde protein çıkıntılar (peplomer) vardır ve GP120 adını alır. Bu peplomer, molekül ağırlığı 120 kdalton olan bir glikoprotein olduğu için bu isim verilmiştir. HIV, fevkalade dayanıksız bir virustur. 56 C de 10 dakikada inaktive olur, kuruluğa, alkollere, dezenfektanlara, U.V. ışığa en çok 10 dakika dayanabilir. Sodyum hipoklorite ilk temasta derhal inaktive olur. Bu zavallı yapısına rağmen kliniği sinsidir, hemen daima öldürücüdür.

HIV, lenfotropiktir, yani sadece lenfoid dokuyu konak olarak seçer ve bilhassa ve sadece T lenfositlerine tutunabilir. Tutunmayı sağlayan GP120'dir. Hücre içerisine girip soyunduktan sonra kendi RNA'sının bir kopyasını DNA olarak sentezlettirir. Bu sırada viryonun reverse transcriptase enzimi önemli rol oynar. Viral RNA'nın kopyası olan DNA zincirinin iki ucundaki özel bölgelere LTR adı verilir. Bu DNA parçası, lenfositin çekirdeğinde bulunan kromozomu belirli bir yerinden keser ve her iki LTR parçası ile konak DNA'sına bağlanır. Artık viral partikül konak hücrenin bir parçası halindedir. Bu haline provirus adı verilir. Proviruslar yıllarca sessiz kalabilir ve enfeksiyon yapmayabilirler. Eğer konak hücre bölünürse, provirus yavru hücrelerde kopyalanır. Bunlara endojen provirus adı verilir. Bu latent dönemde, lenfositin fonksiyonları ve sayıları tamamen normaldir. Bulaşmayı takiben 3-4 ay kadar sonra, serolojik testler ile hastanın kanında GP 120 peplomerine karşı antikor bulmak mümkündür. Böyle hastalara seropozitif, veya HIV+ denir, bunlar ARC göstermezler (klinik olarak hasta değildir). Bilinmeyen bir sebep ile LTR parçaları kopar ve proviral DNA, lenfositin sitoplazmasında serbestleşir. Proviral DNA'nın üzerinde bulunan gag, pol ve env genleri sırasıyla öz proteinleri, reverse transcriptase'ı ve zarf proteinlerini sentezlettirir. Bütün bu yapılar lenfosit sitoplazması içerisinde birleşir, lenfositin membranından tomurcuklanma ile yüzlerce HIV virüsü kana geçer. Yeni lenfositleri enfekte eder. Bir provirusun neden aktive olduğu bilinmemektedir. Muhtemelen, HIV, bir başka virusun varlığına ihtiyaç duymaktadır ve kendisinde bulunmayan bazı genetik bilgileri dışarıdan okumaktadır. Bu şekilde olan başka viruslar vardır, bunlar viral özü değil ama kapsit proteinlerini sentez ettirebilirler ve içi boş kapsitler olarak tomurcuklanırlar, prion adını alırlar. Eğer, bir başka virustan gerekli genetik bilgileri alırlarsa hastalık yapabilen olgun viryonlar geliştirebilirler.

Muhtemelen HIV provirusları da bir eksternal stimülasyon ile aktive olmaktadır. İster provirus ister aktif konumunda olsun hasta her zaman enfektiftir. ARC göstermeyen HIV+ hastaların pulpa dokusu içerisinde HIV'un varlığı gösterilmiştir (Pindborg, 1994).

HIV aktive olduğunda kanda Th sayısı, 10-437 hücre/mm<sup>3</sup>'e kadar düşer ve buna bağlı olarak selüler immün cevaplar azalır. Normalde insan için patojenitesi fevkalade az olan mikroorganizmalar hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara sebep olurlar. Vakaların %76'sında ilk belirti ağızda görülen pamukçuk (kandidiyaz)tur. Tekrarlayan herpes lezyonları, lökoplaziler, pseudomembranlı mukoza ülserleri, subanguler, axiller, supra klavikuler ve inguinal bölgelerin en az ikisinde lenfadenopati, belirgin olmayan ateş, organizmanın herhangi bir yerinde kapanmayan bir yara, iyileşmeyen enfeksiyonlar, hepatomegali, splenomegali, saç dökülmesi, halsizlik, deride kaposi sarkomu (bu lezyon ağız mukozasında da görülebilir ve sıklıkla seksüel geçişli AIDS vakalarında bulunur), bilhassa *Pneumocystis carinii* sebepli pnömoniler, bazen mikobakteri pnömonileri, uykusuzluk, terleme, bir ayda %10'dan fazla kilo kaybı, zihinsel bulanıklık, tremor, birer ARC belirtidir. Bazen serebellum atrofisi ve dejenerasyonuna bağlı olarak demans, bulbus oculi inkoordinasyonları, ve diğer nöropatolojiler ilk belirtiler olabilir (Tagliati ve arkadaşları, 1998). Tedavide ise zidovudin, retrovir, zalsitabin, hivid veya didanosin kullanılmaktadır, fakat pek başarılı oldukları söylenemez. Bulaşma şüphesi olduğunda 4 ay sonra kanda antikor araması mümkündür. Daha önceki dönemde tanı koymak tesadüfidir veya genellikle yanlış negatiftir. Serolojik tanı amacıyla iki defa arka arkaya ELISA (Enzym Linked Immün Assay) yapılır, bunların her ikisinin de pozitif çıktığı durumda, doğrulama amacıyla bir western blot testi yapılır.

AIDS istatistikleri hızla değişir ve genellikle her istatistik aslında olduğundan küçük sayılar içerir, bu sebeple sadece fikir almak amacıyla incelenmelidir. Üye olan 208 ülkenin 24 tanesi turizmlerini etkilememek için rapor vermemesine rağmen, 27-Aralık-1997 tarihli dünya sağlık örgütü raporuna göre: sadece 1997 yılı içerisinde 5.8 milyon yeni HIV enfeksiyonu gerçekleşmiştir, ve 2.3 milyon ölüm vakası vardır. Toplam ölüm vaka sayısı 11.7 milyon olup %46'sı kadın ve çocuktur. HIV ve AIDS birlikte olarak ölüm sayısı 30.6 milyondur. Dünyada 27 milyon kişi sağlıklı olduğunu düşündüğü halde HIV taşımaktadır.

Türkiye'de yaklaşık 500 seropozitif bilinmektedir ama 50000 den az olmadığı zannedilmektedir. Büyük şehirlerimizde her 15 kişiden bir tanesi seropozitiftir, bu seropozitif kişilerin sadece %60'ı ARC göstermektedir (Badur, 1994).

Salyada bulunan thrombospondin (TSP) isimli protein HIV kapsitini bloke edebilmektedir. Belki de bu sebeple, HIV öpüşme ile bulaşmamaktadır. Bu proteinden gargara, anal ve vajinal supozituar yapma çalışmaları; ve aynı maddeyi dişmacunları ve prezervatiflerin içerisine yerleştirme çalışmaları yürütülmektedir (Jeremy, 1998). Aynı protein sivrisineğin salyasında da vardır.

**3. SFİLİTİK LEZYONLAR:** Endodonti hastasının aynı zamanda bir sfiliz (frenji) hastası olduğunu anamnez ile öğrenmek zordur. Çünkü bu hastalık *Treponema pallidum* adı verilen anaerop bir bakteri ile oluşur ve yıllarca sessiz kaldığı bir dönemi vardır (ikincil dönem). Bu dönemde hastalık subklinik ve hastanın kanı enfektiftir. Bu dönemdeki bir sfiliz hastasının kanı ile kontamine olmuş bir endodontik alet dişhekiminin elini yaralarsa *T. pallidum*'un dişhekimine bulaşması mümkündür. Ağızda pek çok *Treponema* bulunur bunlardan bazıları dişeti ve kök kanalı enfeksiyonları yaparken diğer bazıları sfiliz benzeri olan ve çok daha hafif kliniği olan başka bazı enfeksiyonlara sebep olabilirler. Örneğin *Treponema carateum* ve *Treponema pertenuis* sifilize benzer, nispeten daha hafif seyreden, sistemik enfeksiyonlar yapabilir (nonvenereal sfiliz). *Treponemalar* çok hareketli ve çok ince bakteriler olduğundan zedelenmiş deriden penetre olabilirler. Eğer sfilizli bir hastanın kanı ile temase eden bir alet dişhekimini yaralamışsa, yaranın oksijenli su ile ve diğer antiseptikler ile temizlenerek parenteral kristalize penicillin 2.000.000 IU uygulanması gerekebilir. Ağrısız yaralar ve yaralanan yere en yakın lenf bezleri (aksiller) ilk iki hafta boyunca dikkatle izlenmelidir.

**4. DİĞER BAKTERİ ENFEKSİYONLARI:** Ele batan kanal aleti kan ile temas etmemiş ise kök kanalından anaerop bir bakteriyi taşımış olması sürpriz değildir. Bu durumda yara bol oksijenli su ile yıkanmalı kanama varsa hemen durdurulmamalı ve yara kapatılmamalıdır.

Böyle durumlarda, dişhekiminin immün sisteminin duyarlı olduğu herhangi bir oral flora bakterisi lokal yada sistemik bir enfeksiyona sebep olabilir. Bu konuda bir kural veya sınırlama yoktur. *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Lactobacillus*, *Pneumococcus* ve diğer herhangi bir bakteri dişhekimini enfekte edebilir. Buna respiratuvar virüsler de dahildir (Davies, 1997).

Son yıllarda Cruetzfeldt-Jakob Disease (CDJ) adı ile bilinen bir hastalık giderek güncelleşmeye başlamıştır. Bu hastalığın etkeni bir virus değil priondur. Prionlar içlerinde nükleik öz bulunmayan kapsitlerdir. Basit bir anlatım ile protein paketleridir. Ülkemizde "deli dana hastalığı"

olarak bilinen Mad Cow Disease sendromunun sorumlusu da bir priondur. Kuru ve Scarpie adı verilen yavaş virozlar da birer prion hastalıklarıdır. Prionların nasıl hastalık yaptığı kesin olarak bilinmemektedir (Prusiner ve arkadaşları, 1997). CDJ hastalığının dünyada görülme sıklığı on milyonda 2-3 iken, İsrail'de on milyonda 12'dir (Akan, 1994). Bu hastalık spongiform ensefalit veya Alzheimer hastalığına sebep olabilmektedir ve kök kanalında varlığı tespit edilmiştir (Beardsley, 1990). Kluluçka süresi yıllar ölçülebilecek kadar uzundur, beyinde hızlandırılmış bir senil atrofi olarak tanımlanabilecek değişiklikler görülür (Oken, 1995). Alzheimer hastalarının otopsilerinde de benzer histolojik değişimler görülmüştür. Buradan alınan materyal sağlıklı hayvana aktarıldığında hastalığın bulaşabileceği görülmüştür (Adams, 1978). Manuelidis (1998), otopsilerde %13 oranında bu priona rastladığını ifade etmektedir. Son yıllarda kan yolu ile bulaşabileceği ileri sürülmektedir (Brown, 1995). Bu prion, otoklavda veya protein eriticiler ile muamele edildiğinde kolayca inaktive olmakta fakat kuru sıcak sterilizasyona yarım saat direnç göstermektedir (Neiburger, 1992).

#### KAYNAKLAR:

- Abrahams, J.J., Glassberg, R.M. : Dental disease: a frequently unrecognized cause of maxillary sinus abnormalities? *Am. J. Roentgenol.*, 166(5): 1219, 1996.
- Adams, D.H. : Transmission of agent of Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Br. Med.*, 1(6118): 987, 1978.
- Ailsa, S.McKee, Ann S.McDermid, Baskerville, A., Dowsett, A.B., Ellwood, D.C., Marsh, P.D. : Effect of hemin on the physiology and virulence of *Bacteroides gingivalis* W50. *Infect. Immunity*, 5 : 349, 1986.
- Akan, E. : Genel ve Özel Viroloji. Saray kitabevi, Adana, 1994.
- Akan, E. : Tıbbi mikrobiyoloji. Saray kitabevi, Adana, 1993.
- Aktuğlu, Y. : Klinikte antibiyotik kullanımı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Final Matbası, İstanbul, 1989.
- Ali, R.W., Velcescu, C., Jivanescu, M.C., Lofthus, B., Skaug, N. : Prevalence of 6 putative periodontal pathogens in subgingival plaque samples from Romanian adult periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, 23(2): 133, 1996.
- Anğ, Ö. : Ağız Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1990.
- Appel, G.B., Neu, H.C. : The nefrotoxicity of antimicrobial agents. *New Engl. J. Med.*, 296 : 63, 1977.
- Atlas, R.M., Williams, J.F., Huntington, M.K. : Legionella contamination of dental unit waters. *Appl. Env. Microbiol.*, 61(4): 1208, 1991.
- Avny, W.Y., Heiman, G.R., Madonia, J.V., Wood, N.K., Smulson, M.H. : Autoradiographic studies of the intracanal diffusion of aqueous and comphored parachlororphenol in endodontics. *Oral Surg.*, 36 : 80, 1973.
- Aydın, M. : Diş apselerinde gümüş anot uygulaması. Doktora tezi. Adana, 1997.
- Aydın, M., Günay, İ., Köksal, F., Serin, M.S. : Taksometri ve bakteriyel identifikasyonda bilgisayar kullanımı. *Mikrobiyol. Bült.*, 30(3) : 281, 1996.
- Aydın, M., Günay, İ., Pelit, A., Serin, M.S. : The deposition profile of antibacterial anodic silver in the root canal systems of teeth. *J. Biomed. Mater. Res.*, 38/1 : 49, 1997A.
- Aydın, M., Serin, M.S., Pelit, A., Günay, Y. : Silver anode-induced phenotypical changes in bacteria. *Ann. Med. Sci.*, 7 : 15, 1997B.
- Aydın, M., Serin, M.S., Yarkın, F. : Antibiotic susceptibility in anaerobic bacteria which are most frequently isolated from infected root canals. *Ann. Med. Sci.*, 7(1) : 35, 1998.
- Aydın, M., Yarkın, F., Serin, M.S., Kibar, F. : Morphological changes in *Candida albicans* induced by silver anode. *Ann. Med. Sci.*, 7 : 23, 1997C.
- Bach, V.T., Roy, I., Thapedalli, H. : Susceptibility of anaerobic bacteria to cefoxitin and related compounds. *Antimicrob. Agents Chemoter.*, 912 : 11, 1977.
- Badur, S., Külekçi, G., Atalay, T., Çalangu, S. : Dişhekimiği ve AIDS. 2.nd International Dental Congress, İstanbul-June, 1994.
- Baldwin, D.S., Levine, B.B., Mc Cluskey, R.T. : Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *New Engl. J. Med.*, 279 : 1245, 1968.
- Ball, A.P., Geddes, A.M. : Clavulanic acid and amoxicillin: a clinical, bacteriological and pharmacological study. *Lancet*, 6201 : 1, 1980.
- Balloul, H., Vitry, N., Cohen, R., Reinert, P. : Septicemia due to *Streptococcus milleri* with pulmonary complications. *Arch. Pediatr.*, 1(3): 264, 1994.
- Balows, A., Hausler, W.J., Herrmann, K. : Manual of Clinical Microbiology, 5th ed., American Society for Microbiology, Washington, DC, 1985.
- Bannatyne, R.M., Harnett, R.M., Lee, K. : Inhibition of biologic effect of endotoxin on neutrophils by polymyxin B sulfate. *J. Infect. Dis.*, 136 : 469, 1977.
- Barlet, J.G., Louie, T.J., Gorbach, S.L. : Therapeutic efficiency of twenty-nine antimicrobial regimens in experimental intraabdominal sepsis. *Rev. Infect. Dis.*, 3 : 535, 1981.
- Barlett, J.G. : Chloramphenicol. *J. Med. North Am.*, 1 : 97, 1982.
- Baurmash, H. : Osteomyelitis or abscess? *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 54(6): 803, 1996.
- Bayırlı, G.Ş. : Kök kanallarından negatif kültür elde edildikten sonra doldurulan dişlerle pozitif kültür elde edildikten sonra doldurulan dişlerin iyileşmesinin tetkiki. Doçentlik tezi, İstanbul, 1973.
- Beardsley, T. : CJD from root canal. *Scien. Am.*, 12 : 1, 1990.
- Bechtol, L.D., Stephens, V.C., Pugh, C.T. : Erihtromycin esters comperative in vivo hydrolysis and bioavailability. *Curr. Ther. Res.*, 20 : 610, 1976.
- Belting, C.M., Haberfeld, G.C., Juhl, L.K. : Spread of organisms from dental air rotor. *JADA*, 68(5) : 648, 1964.
- Bender, I.B., Seltzer, S. : The advantages and disadvantages of the use of antibiotics in endodontics. *Oral Surg.*, 7 : 993, 1954.
- Bergan, T. : Overview of acylureidopenicillin pharmacokinetics. International symposium on acylureidopenicillins. London, Grosvenor House, 29-31 October, 1981.

- Bergenholtz, G. : Anaerobic bacteraemia and fungaemia of patients receiving endodontic treatment. Unpublished data, personal communication, 1998.
- Bertrand, B., Rombaux, P., Eloy, P., Reyckler, H. : Sinusitis of dental origin. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.*, 51(4): 315, 1997.
- Beşe, M. : Mikrobiyolojide kullanılan antibiyotik duyarlılık ve deneme yöntemleri. Kardeşler basımevi, İstanbul, 1989.
- Bilgehan, H. : Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış Yayınları, İzmir, 1992.
- Blazevic, D.J., Ederer, G.M. : Principles of biochemical tests in diagnostic microbiology. pp29-36, John Wiley&Sons, New York, 1975.
- Bloomer, H.A., Barton, L.J., Maddok, R.J. : Penicillin induced encephalopathy in uremic patients. *JAMA*, 200 : 121, 1967.
- Bonapart, I.E., Stevens, H.P., Kerver, A.J., Rietveld, A.P. : Rare complications of an odontogenic abscess: mediastinitis, thoracic empyema and cardiac tamponade. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 53(5): 610, 1995.
- Boyd, J., Barry, C.Mcbride. : Fractionation of hemagglutinating and bacterial binding adhesins of *Bacteroides gingivalis*. *Infection Immunity*, 8 : 403, 1984.
- Breese, B.B., Disney, F.A., Talpey, W.B. : Sterptococcal infection in children. Compariosn of the therapeutic effectiveness of erithromycin administreted twice daily, erithromycin, penicillin phenoxymethyl and clindamycin administreted three times daily. *Am. J. Dis. Child.*, 128 : 457, 1974.
- Bridgeman, A., Wiesenfeld, D., Hellyar, A., Sheldon, W. : Major maxillofacial infections. An evaluation of 107 cases. *J. Aust. Dent.*, 40(5): 281, 1995.
- Bridgeman, A., Wiesenfeld, D., Newland, S. : Anatomical considerations in the diagnosis and management of acute maxillofacial bacterial infections. *J. Aust. Dent.*, 41(4): 238, 1996.
- Brook, I., Frazier, E.H., Gher, M.E. : Aerobic and anaerobic microbiology of periapical abscess. *Oral Microbiol. Immunol.*, 6(2) : 123, 1991.
- Brown, C.H., Natelson, E.A., Bradshaw, W. : The hemostatic defect produced by carbenicillin. *New Engl. J. Med.*, 291 : 265, 1974.
- Brown, P. : Can C-J disease be transmitted by transfusion?. *Curr. Opin. Hematol.*, 2(6): 472, 1995.
- Browne, G.J., Ryan, J.M., McIntyre, P. : Evaluation of a protocol for selective empiric treatment of fever without localising signs. *Arch. Dis. Child.*, 76:2, 129, 1997.
- Bryan, L.E., Kwan, S. : Mechanisms of aminoglycoside resistance of anaerobic bacteria and facultative bacteria grown anaerobically. *J. Antimicrob. Chemother.*, 8(d) : 111, 1981.
- Bryant, M.P. : *Selenomonas*. Noel R.K., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.1, 650-653, 1986.
- Burke, G.W., Knighton, H.T. : The incidence of microorganisms in inflamed dental pulps of rats following bacteremia. *J. Dent. Res.*, 39: 205, 1960.
- Calas, P., Rochd, T., Roques, C., Michel, G. : Effectiveness of various irrigants: an antibacterial comparative study. *Int. End. J.*, 23(1) : 60, 1990.
- Canale, E.C. : *Spirochaetaceae*. Noel R.K., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.1, pp39-70, 1986.
- Challacombe, S.J., Fernandes L.L. : Detecting *Legionella pneumophila* in water systems: a comparison of various dental units. *JADA*, 126 : 603, 1995.
- Chance, K., Lin, L., Shovlin, F.E., Skribner, J. : Clinical trial of intracanal corticosteroid in root canal therapy. *J. Endodon.*, 13:466, 1987.
- Charl. C. : Kişisel haberleşme, 22 Sep 1997.
- Charles, H.C. : Kişisel haberleşme, Dept. Microbiology, Colorado State University, 25.06.1997.
- Chernak, W.J., Leidy, G., Anses, R.S. : Comparison of oral clindamycin to oral and intramuscular penicillin in treatment of streptococcal pharyngitis. *Curr. Ther. Res.*, 19 : 11, 1976.
- Chopra, I., Howe, T.G.B. : Bacterial resistance to the tetracyclines. *Microbiol. Rev.*, 707 : 42, 1978.
- Ciccio, A., Chan, E.C. : Elimination of microorganisms from dental operatory compressed air. *J. Can. Dent. Assoc.*, 64: 1, 42, 1998.
- Convay, N., Birth, B.D. : Streptomycin in pregnancy: effect on fetal ear. *J. Brit. Med.*, 2 : 260, 1965.
- Corrigan, J.J., Kiernat, J.F. : Effect of polymyxin B sulfate on endotoxin activity in a Gram negative septicemia model. *Pediatr. Res.*, 13 : 48, 1979.
- Cottone, M., Terezhalmly, O. : *Practical Infection Control in Dentistry*, 2nd. edition, pp:156, Elsevier, 1996.
- Coyne, T.C., Shum, S., Chun, A.H.C. : Bioavailability of erithromycin succinate in pediatric patients. *J. Clin. Pharm.*, 18 : 194, 1978.
- Craig, D.C., Quale, A.A. : The efficiency of face masks. *J. Br. Dent.*, 158 : 887, 1985.
- Craig, W.A., Turner, J.H., Kunin, C.M. : Prevention of generalized Schwartzman reaction and endotoxin lethality by polymyxin B localized in tissues. *Infect. Immunol.*, 10 : 287, 1974
- Cumminis, C.S., Johnson, J.L. : *Proionibacterium*. Sneath P.H.A., Nichols S.M., Sharpe M.E., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.2, 1346-1353, 1986.
- Cunha, B.A., Comer, J.B., Jones, M. : The tetracyclines. *Med. Clin. North Am.*, 66 : 1, 1982.
- Cunha, B.A., Gosslink, H.R., Pasternak, H.S. : The penetration characteristics of cephazoline, cephalothin and cephadrine into bone in patients undergoing total hip replacement. *J. Bone Joint Surgery*, 59-A : 856, 1977.
- Currie, W.J., Ho, V. : An unexpected death associated with an acute dentoalveolar abscess-report of a case. *J. Br. Oral Maxillofac. Surg.*, 31(5): 296, 1993.
- Dahlen, G., Bergenholtz, G. : Endotoxic activity in teeth, with necrotic pulps. *J. Dent. Res.*, 59 : 1033, 1980.
- Daniel, G., Belanger, M. : Protective effect of *Porphyromonas gingivalis* outer membrane against bactericidal of human serum. *Infection Immunity*, 8 : 3004, 1991.
- Daniel, G., Mayrand, D. : Functional characterization of extracellular vesicles produced by *Bacteroides gingivalis*. *Infection Immunity*, 6 : 111, 1987.
- Daniel, G. : Hemin-binding property of *Porphyromonas gingivalis* outer membranes. *Fems Microbiology Letters*, 77 : 45, 1991.
- Davies, K.J. : Seroepidemiological study of respiratory virus infections among dental surgeons. *B. D. J.*, 176 : 262, 1997.



- Debelian, G.J., Olsen, I., Tronstad, L. : Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod. Dent. Traumatol.*, 10(2):57, 1994.
- DeHaan, R.M., Metzler, C.M., Schellenberg, D. : Pharmacokinetic studies of clindamycin hydrochloride in humans. *Int. J. Clin. Pharm.*, 6 : 105, 1972A.
- DeHaan, R.M., Vanden, B.W.D., Metzler, C.M. : Clindamycin palmitate flavored granules. Multidose tolerance, absorption and urinary excretion study in healthy children. *J. Clin. Pharm.*, 12 : 74, 1972B.
- Depp, R., Kind, A.C., Kirby, W.M.M. : Transplacental passage of methicillin and dicloxacillin into the fetus and amniotic fluid. *Am. J. Obstet. Gyn.*, 107 : 1054, 1970.
- Devine, L.F., Johnson, D.P., Hagerman, C.R. : Rifampicin levels in serum and saliva and effect of meningococcal carrier state. *JAMA*, 214 : 1055, 1970.
- Dhawan, V.K., Thadepalli, H. : Clindamycin, a review of fifteen years of experience. *Rev. Infect. Dis.*, 4 : 1133, 1982.
- Dirks, S. : Prof. Dept Dental Lab Tech, Univ Texas Health Science Center, San Antonio, Texas. *Kişisel haberleşme*, 10.04.1998.
- Dornbusch, K., Carlström, A., Hugo, H. : Antibacterial activity of clindamycin and lincomycin in human bone. *J. Antimicrob. Chem.*, 3 : 153, 1977.
- Douglass, G.D., Trowbridge, H.O. : Chronic focal sclerosing osteomyelitis associated with a cracked tooth. Report of a case. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 76(3): 351, 1993.
- Droz, D., Koch, L., Lenain, A., Michalski, H. : Bacterial endocarditis: results of a survey in a children's hospital in France. *J. Br. Dent.*, 9;183(3): 101, 1997.
- Durutürk, L., Abbasoğlu, U. : Camphorated parachlorophenolün antibakteriyel etkinliği. *A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg.*, 15 : 163, 1988.
- Durutürk, L., Şener, B., Çetinel, S. : The duration of effectiveness of camphorated parachlorophenol in deciduous teeth. *Gazi Ecz. Fak. Derg.*, 4 : 85, 1987.
- Dwyer, T.G., Torabinejad, G. : Radiographic and histologic evaluation of the effect of endotoxin on the periapical tissues of the cat. *J. Endodon.*, 7 : 31, 1981.
- Ellen, R.P., Gibbons, R.J. : M protein associated adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial surfaces: Prerequisite for virulence. *Infect. Immunity*, 5(5) : 826, 1972.
- Esen, A.Ö.D. : *Farmakoloji*. İ. Ü. Basım Merkezi, İstanbul, 1990.
- Fabre, J., Milek, E., Kalfopulos, P. : The kinetics of tetracyclines in man. Excretion, penetration in normal, inflammatory, tissues, behavior in renal insufficiency and hemodialysis. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 101 : 625, 1971.
- Fabricius, L., Dahlen, G., Öhman, A.E., Möller, A.J.R. : Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canals after varied times of closure. *Scand. J. Dent. Res.*, 90: 134, 1982.
- Faffney, D.F., Foster, T.J. : Chloramphenicol acetyl transferase determined by R plasmids from Gram negative bacteria. *J. Gen. Microbiol.*, 109:351, 1978.
- Farber, P.A., Seltzer, S. : Endodontic microbiology. *J. Endodon.*, 14 : 363, 1988.
- Fas, R.J., Scholand, J.F., Hodges, G.R. : Clindamycin in the treatment of serious anaerobic infections. *Ann. Intern. Med.*, 78 : 853, 1973.
- Fass, R.J. : Treatment of mixed bacterial infections with clindamycin and gentamicin. *J. Infect. Dis.*, 135 : 74, 1977.
- Fass, R.J., Saslaw, S. : Clindamycin clinical and laboratory evolution of parenteral therapy. *Am. J. Sci.*, 263 : 369, 1972.
- Fekety, R. : Polymyxins. *Infectious Disease*, Infections, pp 300, Wiley Publ, New York, 1979.
- Fekety, R. : Vancomycin. *Med. Clin. North Amer.*, 66 : 175, 1982.
- Finogold, S.M., Harada, N.E., Miller, L.G. : Lincomycin: Activity against anaerobes and effect normal human feces flora. *Antimicrob. Agent. Chem.*, 64 : 659, 1975.
- Fox, J., Moodnik, R. : Systemic reactions to polyantibiotic root canal dressing. *S.Y.St.Dent. J.*, 30 : 282, 1964.
- Freeman, R., Roberts, D.W. : A case subacute bacterial endocarditis treated with clindamycin. *JAMA*, 226 : 1120, 1973.
- Fu, K.P., Neu, H.C. : Antibacterial activity of ceftizoxime, a  $\beta$ -lactamase stable cephalosporin, *Antimicrob. Agent. Chem.*, 583 : 17, 1980.
- Fulghum, R.S., Wiggins, C.D., Mullaney, T.P. : Pilot study for detecting obligate anaerobic bacteria in necrotic dental pulps. *J. Dent. Res.*, 52: 637, 1973.
- George, R.H. : Pseudomembranous colitis probably due to rifampicin. *Lancet*, 1 : 1304, 1980.
- Gibbons, R.J. : Bacterial adhesion to oral tissues: A model for infectious diseases. *J. Dent. Res.*, 68(5) : 750, 1989.
- Gibbons, R.J. : Selective bacterial adherence to oral epithelial surfaces and its role as an ecological determinant. *Infect. Immun.*, 3(4) : 567, 1971.
- Gibbons, R.J., Hay, D.I., Cisar, J.O., Clark, W.B. : Adsorbed salivary Proline-rich Protein1 and statherin: Receptors for Type 1 fimbriae of *Actinomyces viscosus* T14V-J1 on apatitic surfaces. *Infect. Immun.*, 56 : 2990, 1988.
- Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. : *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed. Mc Millan Publ Co., 1985.
- Glynn, A., Goulbourn, R., Ryden, R. : A human pharmacologic study of cefaclor. *J. Antimicrob. Chem.*, 4 : 343, 1978.
- Grannsi, G.G., Fietta, A., Sacchi, F., Derose, V. : Influence of ceftriaxone on natural defence system. *Am. J. Med.*, 37 : 77, 1984.
- Grieve, A.R., Friend, L.A., Plant, C.G. : A clinical trial of three root canal medicaments. *J. Br. Dent.*, 134 : 188, 1973.
- Griffie, M.B., Patterson, S.S., Miller, C.H., Kafrawy, A.H., De Obarrio, J.J. : *Bacteroides melaninogenicus* and dental infections. Some questions and some answers. *Oral surg.*, 54 : 486, 1982.
- Grossman, L.I. : *Endodontic practice*. 8th Ed., Lea Febiger, 1974.
- Gürmü, O., Timuçin, N., Külekçi, G., Kasaboğlu, Ç. : Gömük akıl dişlerinin cerrahi çekiminden sonra ortaya çıkan komplikasyonlar üzerine Augmentin'in etkisi. *İ.Ü. Dişhekimliği Fak. Dergisi*, 3 : 24, 1990.
- Gwaltney, A. : Transmission of experimental rhinovirus infection by contaminated surfaces. *Am. J. Epidemiology*, 116(5) : 828, 1982.
- Haapasalo, M. : *Kişisel haberleşme*, 28.03.1998
- Haeger, K. : The toxicity of aminoglycosides with special reference to netilmicin. *J. Clin. Trial*, 6 : 360, 1980.
- Hansen, H. : Pulp capping with corticoid containing materials. *Odontologisk Tids.*, 77 : 223, 1969.

- Happonen, R.P., Viander, M., Pelliniemi, L.J. : Immunoelectron microscopic study of Actinomyces colony in odontogenic periapical infection. *J. Int. Oral Surg.*, 13(6): 539, 1984.
- Harris, B.M., Wendt, S.L. : The effect of petroleum based ointment and water based cream on apical seal. *J. Endodon.*, 13 : 122, 1987.
- Harrison, J.W., Madonia, J.V. : The toxicity of parachlorophenol. *Oral Surg.*, 32 : 90, 1971.
- Hedman, W.J. : An investigation into residual periapical infection after pulp canal therapy. *Oral Surg.*, 4: 1173, 1951.
- Heithersay, G.S. : Calcium hydroxyde in the treatment of pulpless teeth with associated pathology. *J. Br. Endo. Soc.*, 8 : 74, 1975.
- Hoeprich, P.D., Warshauer, D.M. : Entry of four tetracyclines into saliva and tears. *Antimicrob. Agent. Chem.*, 5 : 310, 1974.
- Holbrook, W.P. : Bacterial infections of oral soft tissues. *Curr. Opin. Dent.*, 1(4): 404, 1991.
- Holdeman, L.V., Cato, E.P., Moore, W.E.C. : Anaerobe laboratory manual. 4.th ed. Blacksburg V.A. Virginia Polytechnic Institute and State Univ., 1977.
- Holdeman, L.V., Kelley, R.W., Moore, W.E.C. : Bacteroidaceae. Noel R.K., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.1, 602-662, 1986.
- Holt, S.C., Kinder, S.A. : Capnocytophaga. Staley J.T., Bryant M.P., Pfennig N., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.3, 2050-2057, 1986.
- Hoshino, E. : Predominant obligate anaerobes in human carious dentin. *J. Dent. Res.*, 64: 1195, 1984.
- Hoshino, E., Ando, N., Sato, M., Kota, K. : Bacterial invasion of nonexposed dental pulp. *J. Int. Endo.*, 25: 2, 1992.
- Jackson, H. : Prevention of rheumatic fever. A comparative study of clindamycin palmitate and ampicillin in the treatment of group A beta hemolytic Streptococcal pharyngitis. *Clin. Pediatr.* 12 : 501, 1973.
- Jayaraman, G.C., Penders, J.E., Burne, R.A. : Transcriptional analysis of the Streptococcus mutans hrcA, grpE and dnaK genes and regulation of expression in response to heat shock and environmental acidification. *Mol. Microbiol.*, 25(2): 329, 1997.
- Jeffrey, R.T. : Kişisel haberleşme 22 Sep 1997.
- Jeremy, H. : New York Hospital-Cornell Medical Center Kişisel haberleşme 8 Ocak 1998 .
- Jeremy, M.H. : Streptococci. Sneath P.H.A., Nichols S.M., Sharpe M.E., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.2, 1043-1071, 1986.
- John, E.M., Charles, L.N., Richard, B.K. : The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 47 : 976, 1989.
- Joiner, K.A., Lowe, B.R. : Antibiotic levels in infected and sterile subcutaneous abscess in mice. *J. Infect. Dis.*, 143 : 487, 1981.
- Jones, R.N., Barry, A.L., Thornsberry, C. : Ceftriaxone: a summary of in vitro antibacterial qualities including recommendations for susceptibility tests with 30 mg disks. *Diagn. Microbiol. Inf. Dis.*, 295 : 1, 1983.
- Kabins, S.A., Nathan, C., Cohen, S. : In vitro comparison of netilmicin, a semisynthetic derivative of sisomicin, and four other aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agent. Chem.*, 10 : 139, 1976.
- Kager, L., Liljeqvist, L. : Effect of clindamycin prophylaxis on the colonic microflora. *Antimicrob. Agent. Chem.*, 20 : 736, 1981.
- Kaplan, E.L., Antony, B.F., Bisno, A. : Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*, 56 : 140, 1972.
- Karabiber, N., Türet, S., Ülker, A., Onaran, L. : Normal populasyonda Helicobacter pylori antikör prevalansı. *Doğa Tr. J. Medical Sciences*, 16 : 479, 1992.
- Karaokçu, O. : Biyokimya laboratuvarı, 292/98/010104 sayılı, 13.04.1998 tarihli analiz raporu.
- Karchmer, A.W., Moellering, R.C., Watson, B.K. : Susceptibility of various serogroups of Streptococci to clindamycin and lincomycin. *Antimicrob. Agent. Chem.*, 7 : 164, 1975.
- Kauffman, R.E., Thirumorti, M.C. : Relative bioavailability of intra venous chloramphenicol succinate and oral chloarmphenicol palmitate in infants and children. *J. Pediatr.*, 99 : 963, 1981.
- Kayaalp, S.O. : Tıbbi farmakoloji. Cilt I, Bölüm 2, 6.ıncı baskı, Feryal Matbası, 1991.
- Keiser, G. : Thiamphenicol. *Postgrad Med. J.*, 50(5) : 13, 1974.
- Kennedy, G.D.C., Stevenson, A.G., MacFarlane, T.W., Mason, W.N. : Root treatment of pulpless anterior teeth. *J. Br. Dent.*, 143 : 77, 1977.
- Kerr, R.O., Cardamone, J., Dalmasso, A.P. : Two mechanisms of erythrocyte destruction in penicillin induced hemolytic anemia. *New Engl. J. Med.*, 287 : 1322, 1972.
- Kessler, R.E., Fung-Tome, J.C. : In vitro activity of cefprozil compared with other cephalosporins. *Infect. Med.*, 9 : 10, 1992.
- Kirstil, V., Hakkinen, P., Jentsch, H., Vilja, P., Tenovuo, J. : Longitudinal analysis of the association of human salivary antimicrobial agents with caries increment and cariogenic micro-organisms: a two-year cohort study. *J. Dent. Res.*, 77: 1, 73, 1998.
- Kolezun, M.C., Nelsen, C.L. : Antibiotic concentration in human bone. *The Hip*, pp 206-230, Mosby Co., 1974.
- Koontagongkaew, S., Silapichit, R., Thawenboon, B. : Clinical and laboratory assessment of camphorated monochlorophenol in endodontic therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.*, 65 : 757, 1988.
- Könönen, E., Saarela, M., Kanervo, J., Karjalainen, S., Asikainen, S., Somer, H.J. : B lactamase production and penicillin susceptibility among different ribotypes of Prevotella melaninogenica simultaneously colonizing the oral cavity. *Clin. Infect. Dis.*, 20 : 364, 1995.
- Kucers, A., Bennet, N. : The use of antibiotics. 2nd ed. William Heinemann Medical Books Inc. pp173-240, London, 1975.
- Küleççi, G., Mısırlıgil, A. : Türkiye'de ağız mikrobiyolojisi ve immünolojisi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 24 : 73, 1994.
- Lacassin, F., Hoen, B., Lepout, C., Suty, S.C., Delahaye, F., Goulet, V., Etienne, J., Briancon, S. : Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *J. Eur. Heart.*, 16(12): 1968, 1995.
- Lai, C.F., Weissblum, B., Fahnestock, S.R. : Alteration of 23 ribosomal RNA and erythromycin-induced resistance to lincomycin and spiramycin in Staphylococcus aureus. *J. Mol. Biol.*, 74 : 67, 1974.
- Lamer, P.L., Smith, H., Weinstein, L. : Penicillin neuro-toxicity. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 145(2) : 310, 1976.
- Lamont, R.J. : Oral-Biology Dept, Washington Univ. Dental School, Kişisel haberleşme, 12.12.1997.
- Lane, A.Z. : Clinical experience with netilmicin. *J. Antimicrob. Chem.*, 13A : 67, 1984
- Larato, R., Martin, J. : Dental room air. *Pros. Dent.*, 116 : 758, 1996.

- Larkin, E.B., Scott, S.D. : Metastatic paraspinal abscess and paraplegia secondary to dental extraction. *J. Br. Dent.*, 177(9):340, 1995.
- Lerner, A.M., Cone, L.A. : Randomized controlled trial of the comparative efficacy auditory toxicity, and nephrotoxicity of tobramycin and netilmicin. *Lancet*, 1123 : 1, 1983.
- Levison, M.E., Mangura, C.T. : Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann. Intern. Med.*, 98 : 466, 1983.
- Li, Y., Zhang, Y. : Diagnosis and treatment of acute focal bacterial nephritis. *Chin. Med. J.*, 109: 2, 168, 1996.
- Liebana, J., Castillo, A., Peis, J., Baca, P., Piedrola, G. : Antimicrobial susceptibility of 1042 strains of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*: comparison from 1985 to 1989. *Oral Microbiol. Immunol.*, 6(3) : 146, 1991.
- Lillian, V., Holdeman, M., John, L.J., Moore, W.E.C. : Peptostreptococci. Sneath P.H.A., Nichols S.M., Sharpe M.E., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.2, 1083-1092, 1986.
- Loudon, R.G., Bumgarner, L.R., Lacy, J., Coffman, G.K. : Aerial transmission of mycobacteria. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 100 : 165, 1969.
- Lund, F., Tybring, L. : 6- $\beta$ -amdiopenicillanic acids a new group of antibiotics. *Nature*, 236 : 139, 1972.
- Lund, F.J. : 6- $\beta$ -amdinopenicillonic acids synthesis and antibacterial properties. Elks J. Ed. *Recent advances in the chemistry of beta-lactam antibiotics*. London chemical society, Burlington house, pp 25-45, 1979.
- Mandel, L. : Diagnosing protracted submasseteric abscess: the role of computed tomography. *J. Am. Dent. Assoc.*, 127(11): 1646, 1996.
- Mandell, G.L., Sande, M.A. : Drugs used in chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In Goodman A.G., Goodman I.S., and Gilma A. (eds), *The pharmacological basis of therapeutics*. 6th Ed. NY Mac Millan Co, pp 1203-1206, 1980.
- Manuelidis, L. : Yale Univ. Microbiology dept. Kişisel haberleşme. 28.04.1998.
- Margie, B. : HPV or EBV related oral cancers. *Med. Pathol.*, 7 : 720, 1994.
- Margie, B. : Mount Sinai School of Medicine, New York. Kişisel haberleşme, 06.01.1997.
- Mas, M.M., Biayna, C.J., Ortabe, J.I. : Mediastinitis as a rare complication of an odontogenic infection. Report of a case. *Acta Stomatol. Belg.*, 93(3): 125, 1996.
- Massey, W.L.K., Romberg, D.M., Hunter, N., Hume, W.R. : The association of carious dentin microflora with tissue changes in human pulpitis. *Oral Microbiol. Immunol.*, 8: 30, 1983.
- Mao, J.C.H., Putterman, M. : Accumulation of Gram positive and Gram negative bacteria as a mechanism of resistance to erythromycin. *J. Bact.*, 95 : 1111, 1978.
- Mates, S.M., Patel, L., Kaback, H.R., Miller, M.H. : Membrane potential in anaerobically growing *Staphylococcus aureus* and its relationship to gentamicin uptake. *Antimicrob. Agent. Chemother.*, 526 : 23, 1983.
- Matsuda, S., Furuya, H. : Fundamental and clinical studies on cefaperazone in the field of obstetrics and gynecology. *Chemotherapy*, 28 : 788, 1980.
- Mbithi, J.N., Springthorpe, V.S. : Survival of hepatitis A virus on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J. Clin. Microb.*, 30(4) : 757, 1992.
- McGhee, R.F., Smith, C.B., Wilcox, C. : Comparative studies of antibacterial activity in vitro and absorption and excretion of lincomycin and clindamycin. *Am. J. Med. Sci.*, 256 : 279, 1978.
- Messer, H.H., Chen, R.S. : The duration of effectiveness of root canal medicaments. *J. Endodon.*, 10 : 240, 1984.
- Metzler, C.M., DeHaan, R., Scellenberg, D. : Clindamycin dose bio-availability relationship. *J. Pharm. Sci.*, 62 : 591, 1973.
- Meurman, J.H. : Dental infections and general health. *Int. Quintessence*, 28(12): 807, 1997.
- Meurman, J.H., Pyrhonen, S., Teerenhovi, L., Lindqvist, C. : Oral sources of septicaemia in patients with malignancies. *Oral Oncol.*, 33(6): 389, 1997.
- Miller, E.H., Kassebaum, D.K. : Managing periorbital space abscess. Secondary to dentoalveolar abscess. *J. Am. Dent. Assoc.*, 126(4): 469, 1995.
- Miller, R.L., Micik, R.E. : Air pollution and its control in the dental office. *Dent. Clin. North. Am.*, 22 : 454, 1996.
- Moellering, R.C. Jr., Willey, S., Eliopoulos, S. : Synergism and antagonism of ceftizoxime and other new cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemoter.*, 69 : 10, 1982.
- Moellering, R.C., Wennersten, C., Medrek, T. : Prevalence of high level resistance to aminoglycosides in clinical isolates of enterococci. *Antimicrob. Agent. Chemoter.*, 70 : 335, 1971.
- Montejo, M., Aguirrebengoe, K. : *Streptococcus oralis* meningitis after dental manipulation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 85(2): 126, 1998.
- Moore, W.E.C., Lillian, V., Holdeman, M. : Eubacterium. Sneath P.H.A., Nichols S.M., Sharpe M.E., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.2, 1353-1373, 1986.
- Morey, M.M., Caubet, B.J., Iriarte, O.J.I. : Mediastinitis as a rare complication of an odontogenic infection. Report of a case. *Acta Stomatol. Belg.*, 93: 3, 125, 1996.
- Möller, A.J.R. : Microbiological examination of root canals and periapical tissues of human teeth. Thesis. *Odontol. Tiskr.*, 74 : 380, 1966.
- Möller, A.J.R., Fabricius, L., Dahlen, G., Öhman, A.E., Heyden, G. : Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Scand. J. Dent. Res.*, 89 : 475, 1981.
- Nair, P.N.R. : Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. *J. Endodon.*, 13 : 29, 1987.
- Nair, P.N.R. : Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology* 2000, 13: 121, 1997.
- Nakae, R., Nakse, R. : Diffusion of aminoglycoside antibiotics across outer membrane of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agent. Chemoter.*, 554 : 22, 1982.
- Navazesh, M., Mulligan, R. : Systemic dissemination as a result of oral infection in individuals 50 years of age and older. *Spec. Care. Dentist*, 15(1): 11, 1995.
- Navazesh, M., Mulligan, R., Sobel, S. : Toxic shock and Down syndromes in a dental patient: a case report and review of the literature. *Spec. Care. Dentist*, 14(6): 246, 1994.
- Neiburger, E.J. : Sterilization and disinfection. *J. Am. Dent. Assoc.*, 123(7) : 12, 1992.
- Neiss, E. : Cepharidine. Summary of preclinical studies and clinical pharmacology. *J. Irish Med. Assoc.*, 66 : 1, 1973.
- Nicholas, P. : Erythromycin. *Clin. Rev. NY. State J. Med.*, 77 : 2088, 1977.
- Nicolas, P., Meyers, B.R., Levy, R.N. : Concentration of clindamycin in human bone. *Antimicrob. Agent. Chem.*, 8 : 220, 1975.

- Noel, R.K., John, G.H. : Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Barbara Tansill (Ed.), Williams&Wilkins, Vol.1,2,3, 1986.
- Nolan, J.P., Leibowitz, A.I. : Modification of acute carbon tetrachloride injury by polymyxin B and antiendotoxin. *Gastroenterology*, 75 : 445, 1978.
- Novak, E., Gray, J.E., Pgeifer, R.T. : Animal and human tolerance of high dose intramuscular therapy with spectinomycin. *J. Infect. Dis.*, 130 : 50, 1974.
- Okabe, K., Nakagawa, K., Yamamoto, E. : Factors affecting the occurrence of bacteremia associated with tooth extraction. *J. Int. Oral Maxillofac. Surg.*, 24(3): 239, 1995.
- Oken, R.J. : Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Dent. Res.*, 74(12) : 1836, 1995.
- Oleinick, N.L. : The erythromycin. Corcoran C.W., Hahn F.E. (eds): Mechanism of action of antimicrobial and antitumor agents. New York Springer Verlag, pp 396., 1975.
- Ommaty, R. : Vademacum, Modern ilaç rehberi. Feryal matbaası, Ankara, 1997.
- Openheimer, S., Turck, M. : Laboratory and clinical evolution of 7-chloro-7-deoxylincomycin. *Am. J. Med. Sci.*, 256 : 314, 1978.
- Otto, K., Norbert, W. : Lactobacilli. Sneath P.H.A., Nichols S.M., Sharpe M.E., Holt J.G. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Williams & Wilkins, Vol.2, 1209-1234, 1986.
- Ömürlü, H. : Enfekte pulpa olgularında (devital dişlerde) dezenfektan solusyonların antibakteriyel etkinliğinin karşılaştırılması. Doktora tezi, Ankara, 1984.
- Page, D.O., Trumpy, G.N., Schaeffer, L.D. : Pulpal studies. Passage of 3H-tetracycline into circulatory system through rat molar pulps. *Oral Surg.*, 35: 555, 1973.
- Pajukanta, R. : In vitro antimicrobial susceptibility of Porphyromonas gingivalis to azithromycin, a novel macrolide. *Oral Microbiol. Immunol.*, 8(5) : 325, 1993.
- Panzer, J.D., Brown, D.C., Epstein, W.I. : Clindamycin levels in various body tissue and fluids. *J. Clin. Pharm.*, 12 : 259, 1972.
- Parent, R., Mouton, C., Lamonde, L., Bouchard D. : Human and animal serotypes of Bacteroides gingivalis defined by crossed immunoelectrophoresis. *Infection and Immunity*, 3 : 909, 1986.
- Park, J.T., Burman, L. : FL1060: New penicillin with a unique mode of action. *Biophys. Res. Commun.*, 51 : 863, 1973.
- Parnas, I., Reinhold, R., Fine, J. : Synaptic transmission in the crayfish : increased release of transmitter substance by bacterial endotoxin. *Science*, 171 : 1153, 1971.
- Paster, B.J., Dewhirst, F.E., Olsen, I., Fraser, G.J. : Phylogeny of Bacteroides, Prevotella, and Porphyromonas spp. and related bacteria. *J. Bacteriol.*, 176(3): 725, 1994.
- Paterson, R.C. : Corticosteroids and exposed pulp. *Br. Dent. J.*, 140 : 174, 1976.
- Peterson, L.J. : Principle of antibiotic therapy. Chapter 5 Oral and maxillofacial infections 2.nd ed. Philadelphia. WB Saunders, 1987.
- Pfeffer, M., Jackson, A., Ximenes, J., De Menezes, J.P. : Comperative human oral clinical pharmacology of cefadroxil, cephalixin and cephadrine. *Antimicrob. Agent. Chemoter.*, 11 : 331, 1977.
- Philips, I., Warren, C. : Susceptibility of Bacteroides fragilis to Spectinomycin. *J. Antimicrob. Chem.*, 1 : 91, 1975.
- Pien, F.D., Thompson, R.L., Martin, W.J. : Clinical and bacteriological studies of anerobic Gram pozitive cocci. *Mayo Clinic Proc.*, 47 : 251, 1972.
- Pierson, C.L., Schaberg, D.R., Fehety, Jr., Mc Clatchey, K.D. : In vitro activity of SCH 29482, MK 0787, ceftriaxone and seven other antibimicrobials against 840 separate clinical isolates. *J. Antimicrob. Chemoter.*, 79 : 9 1982.
- Pindborg, J.J. : AIDS. 2.nd International Dental Congress Istanbul-June, 1994.
- Pinero, G.J., Kiatpongah, S., Hutching, M.O., Hoover, J. : The effect of endotoxin on the synthesis of connective tissue matrix components by pulp fibroblasts in vitro, *J. Endodon.*, 9 : 2, 1983.
- Pirila, V., Rantanen, A.V. : Root canal treatment with bacitracin-neomicin as cause of flare-up of allergic eczema. *Oral. Surg.*, 13 : 589, 1960.
- Pittinger, C. : Antibiotic induced paralysis. *Anesth. Analg.*, 49 : 487, 1970.
- Pitts, D.L., Williams, B.L., Norton, T.H.Jr : Investigation of the role of endotoxin on inflammation. *J. Endodon.*, 8 : 10, 1982.
- Prusiner, S.B., Scott, M.R. : Genetics of prions. *Ann. Rev. Genet.*, 31 : 139, 1997.
- Radner, D.B. : Toxicologic and pharmacologic aspects of rifampin. *Chest.*, 64 : 213, 1973.
- Ranly, D.M., Lzzari, E.P.:A biochemical study of two biofunctional reagents as alternatives to formocresol. *J. Dent. Res.*, 62 : 1054, 1983.
- Rappaprt, H.M., Lilly, G.E., Kapsimalis, P. : Toxicity of endodontic filling materials. *Oral Surg.*, 18 : 785, 1964.
- Reinthalder, F.F., Mascher, F., Stünzer, D. : Serological examination for antibodies against Legionella species in dental personnel. *J. Dent. Res.*, 67(6) : 942, 1988.
- Reyes, U.K., Palutke, M., Lerne, A.M. : Granulocytopenia associated with carbenicillin. Five episodes in two patients. *Am. J. Med.*, 54 : 413, 1972.
- Richard, C. : Enterobacter. Noel R.K., Holt J.G. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Williams & Wilkins, Vol.1, 465-469, 1986.
- Roberson, J.B., Harper, J.L., Jauch, E.C.: Mortality associated with cervicofacial necrotizing fasciitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 82:3, 264, 1996.
- Rogers,R.S.:Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 16(4): 278, 1997.
- Rogosa, M. : Veillonellaceae. Noel R.K., Holt J.G. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Williams & Wilkins, Vol.1, 680-683, 1986.
- Roitt, I., Brostoff, J., Male, D. : Immunology. 4.th ed., Mosby Publisher, Barcelona, Spain, 1996.
- Ronald, M.A., Jefferey, F.W., Mark, K.H. : Legionella contamination of dental unit waters. *Appl. Env. Microbiology*, 61(4) : 1208, 1995.
- Rose, H.D., Rytel, M.W. : Actinomycosis treated with clindamycin. *HAMA*, 221 : 1052, 1972.
- Rosenblatt, J.E., Edson, R.J. : Metronidazole. *Mayo Clin. Proc.*, 58 : 154, 1983.
- Sack,C.M.,Koup,J.R.,Smith, A.L.:Chloramphenicol pharmacocinetincs in infants and young children. *Pediatrics*, 66 : 579, 1980.
- Saiko, A.K. : Tissue and fluid concentrations of cefoperazone. Sixth International cefoperazone symposium, Tokyo, 1982.

- Sakaguchi, M., Sato, S., Ishiyama, T., Katsuno, S., Taguchi, K. : Characterization and management of deep neck infections. *J. Int. Oral Maxillofac. Surg.*, 26(2): 131, 1997.
- Salaki, J.S., Black R., Tally F.P. : *Bacteroides fragilis* resistant to the administration of clindamycin. *Am. J. Med.*, 60 : 426, 1976.
- Salinas, G. : Canal treatment of deciduous teeth with the biocalex method. *Rev. Ital. Stomatol.* 46 :4, 1983.
- Sande, M.A., Irwin, R.G. : Penicillin aminoglycoside synergy in experimental *Streptococcus viridans* endocarditis. *J. Infect. Dis.*, 129 : 572, 1974.
- Sande, M.A., Mandell, G.L. : Antimicrobial agents. Tetracyclines chloramphenicol, erythromycin and miscellaneous agents. 7th ed, Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of therapeutics. Mac Millan Pub Co, 1985.
- Sande, M.A., Scheld, W.M. : Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis. *Ann. Int. Med.*, 92 : 390, 1980.
- Sandham, H.J. : Criteria for the assessment of adverse effects of chemotherapy on the oral microflora. *J. Dent. Res.*, 73(3) : 692, 1994.
- Samore, M.H., Venkataraman, L., DeGirolami, P.C., Arbeit, R.D., Karchmer, A.W. : Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am. J. Med.*, 100(1): 32, 1996.
- Sato, T., Hoshino, E., Uematsu, H., Noda, T. : In vitro antimicrobial susceptibility to combinations of drugs on bacteria from carious and endodontic lesions of human deciduous teeth. *Oral Microbiol. Immunol.*, 8(3) : 172, 1993.
- Schaad, B., McCracken, G.H., Nelson, J.D. : Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. *J. Pediatr.*, 96 : 119, 1980.
- Schaal, K.P. : Actinomyces. Sneath P.H.A., Nichols S.M., Sharpe M.E., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.2, 1383-1418, 1986.
- Schein, B., Schilder, H. : Endotoxin content in endodontically involved teeth. *J. Endodon.*, 1: 19, 1975.
- Schirmacher, P., Schauss, D., Dienes, H.P. : Intracellular accumulation of incompletely processed transforming growth factor-alpha polypeptides in ground glass hepatocytes of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 24: 5, 547 1996.
- Schonfeld, S.E., Greening, A.B., Glick, P.H., Frank, A.L., Simon, J.H., Herles, S.M. : Endotoxic activity in periapical lesions. *Oral Surg.*, 53 : 82, 1982.
- Schroeder, A. : Corticosteroids in endodontics. *J. Oral Ther. and Pharm.*, 2: 171, 1965.
- Schmidt, G. : Penicillin reaction in endodontic treatment. *JADA.*, 52: 190, 1956.
- Schuman, N.J., Turner, J.E. : Brain abscess and dentistry: a review of the literature. *Int. Quintessence*, 25(6): 411, 1994.
- Schuumpfbach, P., Neeser, J.R., Golliard, M., Rouvet, M., Guggenheim, B. : Incorporation of caseinoglycomacropeptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci. *J. Dent. Res.*, 75: 10, 1779, 1996.
- Seltzer, S., Farber, P.A. : Microbiologic factors in endodontology. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78: 634, 1994.
- Selwyn, S., Bahtiar, M. : Comparative studies on beta-lactams susceptibility using a two dimensional solid test system. *Chemotherapy*, 3 : 13, 1979.
- Seppa, L.A. : Scanning electron microscopic study early subsurface bacterial penetration of human molar-fissure enamel. *Arch. Oral Biol.*, 29: 503, 1984.
- Serene, T. P., Anderson, D.L. : Isolation of *Mycoplasma* from human root canals. *J. Dent. Res.*, 46: 395, 1967.
- Serene, T. P., McDonald, E.D. : Endodontic culturing : A statistical study. *J.A.D.A.*, 78: 1013, 1969.
- Shannon, K., Philips, I. : Mechanism of resistance to aminoglycosides in clinical isolates. *J. Antimicrob. Chemoter.*, 91 : 9, 1982.
- Shindell, L. : Studies on the possible presence of a virus in subacute and chronic periapical granulomas. *Oral Surg.*, 15 : 1382, 1982.
- Shovelton, D.S. : The presence and distribution of microorganisms within non - vital teeth. *Br. Dent. J.*, 117: 101, 1964.
- Silver, M.S., Counts, G.W., Zeleznik, D., Turck, M. : Comparison in vitro antibacterial activity of three oral cephalosporins: cefaclor, cephalexin and cephadrine. *Antimicrob. Agent. Chemoter.*, 12 : 591, 1977.
- Singleton, P., Sainsbury, D. : Dictionary of Microbiology. John Wiley Sons Publ. London, 1978
- Smibert, R.M. : *Campylobacter*. Noel R.K., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.1, 111-118, 1986.
- Smilack, J.K., Flittie, W.H., Williams, T.W. : Bone concentrations of antimicrobial agents after parenteral administration. *Antimicrob. Agent. Chemoter.*, 9 : 169, 1976.
- Sneath, P.H., Barrett, S.J. : A new species of *Neisseria* from the dental plaque of the domestic cow, *Neisseria dentiae* sp. nov. *Lett. Appl. Microbiol.*, 23: 5, 355, 1996.
- Sojar, H.T., Hamada, N., Genco, R.J. : Structures involved in the interaction of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae and human lactoferrin. *FEBS Lett.*, 422(2): 205, 1998.
- Sorensen, T.S., Colding, H., Schroeder, E. : The penetration of cefazolin, erythromycin and methicillin into human bone tissue. *Acta. Orthop. Scand.*, 49 : 549, 1978.
- Soydan, N. : Histoloji Organlar ve Sistemler. İ.Ü. Dişhek. Fak Yayınları No:64, Doyuran Matbaası, sa:126-128, İstanbul, 1986.
- Spratt, G.B. : Comparison of the binding properties of two 6-β-amidopenicillanic acid derivatives that differ in their physiological effects on *Eschechia coli*. *Antimicrob. Agent. Chemoter.*, 11 : 161, 1977.
- Stashenko, P., Wang, C.Y., Tani-Ishii, N., Yu S.M. : Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78: 494, 1994.
- Stewart, G.G. : An improved antibiotic-antihistamine compound for root canal medication. *J. Dent. Med.*, 9: 174, 1954.
- Straffon, L.H., Han, S.S. : Effects of varying concentrations of formocrezol on RNA synthesis of connective tissue in sponge implants. *Oral Surg.*, 29 : 915, 1970.
- Sugiyama, K. : Anti-lipopolisaccharide activity of histatins, peptides from human saliva. *Experientia*, 49 : 1095, 1993.
- Sugiyama, K., Ogata, K. : High performance liquid chromatographic determination of histatins in human saliva. *J. Chromatography*, 619 : 306, 1993.
- Sundqvist, G., Figdor, D., Persson, S., Sjogren, U. : Microbiological analysis of teeth with failed endodontic treatment and outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 85 : 86, 1998.
- Sundqvist, G. : Associations between microbial species in dental root canal infections. *Oral Microbiol. Immunol.*, 7 : 257, 1992A.

- Sundqvist, G. : Bacteriological studies of necrotic dental pulps (PhD Thesis). Umea University Odontol Dissertation no : 7, 1: 94, 1978.
- Sundqvist, G. : Ecology of the root canal flora. *J. Endod.*, 18 : 427, 1992B.
- Sundqvist, G. : Taxonomy, ecology and pathogenicity of the root canal flora. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78: 522, 1994.
- Sundqvist, G. : President in Endodontics Dept., Umea, Sweden, Kişisel haberleşme. 24.09.1997.
- Sutter, V.L. : In vitro susceptibility of anaerobes: comparison of clindamycin and other antimicrobial agents. *J. Infect. Dis.*, 135: 57, 1977.
- Szymaniak, E. : Pathophysiology of odontogenic focal infections. *Czas. Stomatol.*, 29(11): 957, 1976.
- Tagliati, M., Simpson, D., Morgello, S., Clifford, D., Schwartz, R.L., Berger, J.R.: Cerebellar degeneration associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurology*, 50: 1, 244, 1998.
- Tanner, A.C.R., Socransky, A.A. : *Wolinella*. Noel R.K., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.1, 646-650, 1986.
- Taylor, G.N., Madonia, J.V., Wood, N.K., Heuer, M.A. : In vivo autoradiographic study of relative penetrating abilities of aqueous 2% parachlorophenol and comphorated 35% parachlorophenol. *J. Endodon.*, 2 : 819, 1976.
- Teasley, D.G. : Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile* associated diarrhoea and colitis. *Lancet*, 2 : 1043, 1983.
- Tenovuo, J. : Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 25: 1, 82, 1997.
- Tronstad, L., Barnett, F., Flax, M., Slots, J. : Anaerobic bacteria in periapical lesion on human teeth. *J. Dent. Res.*, 65: 231, 1986.
- Tronstad, L., Yang, Z.P., Trope, M., Barnett, F., Hammond, B.F. : Controlled medicaments in endodontic therapy. *Endodon. Dent. Traumatol.*, 1 : 130, 1985.
- Türet, S., Oygür, T., Gültekin, E., İlhan, F. : *Helicobacter pylori* rezervuarı olarak dental plakların incelenmesi ve özgül antikor cevabı ile korelasyonu. G.Ü. Tıp Fak. Dahili yayın, 1994.
- Uchin, R.A., Parris, L. : Antibacterial activity of endodontic medications after varying time intervals within the root canal. *Oral Surg.*, 16: 608, 1963.
- Unat, E.K. : Tıp bakteriyolojisi ve virolojisi II. 2inci baskı, Dergah yayınevi, İstanbul, 1987.
- Vittoria, S. : *Bifidobacterium*. Sneath P.H.A., Nichols S.M., Sharpe M.E., Holt J.G. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Williams & Wilkins, Vol.2, 1418-1434, 1986.
- Wahl, M.J. : Clinical issues in the prevention of dental-induced endocarditis and prosthetic joint infection. *Pract. Periodontics Aesthet. Dent.*, 7(6): 29, 1995.
- Wahl, S.M.: Regulation of leukocyte adhesion and signaling in inflammation and disease. *J. Leukoc. Biol.*, 12: 123, 1996.
- Walsh, L.J.: Serious complications of endodontic infections: some cautionary tales. *Aust. Dent. J.*, 42: 3, 156, 1997.
- Wang, T.D., Chen, Y.C., Huang, P.J. : Recurrent vertebral osteomyelitis and psoas abscess caused by *Streptococcus constellatus* and *Fusobacterium nucleatum* in a patient with atrial septal defect and an occult dental infection. *J. Scand. Infect. Dis.*, 28(3): 309, 1996.
- Warfvinge, J., Dahlen, G., Bergenholtz, G. : Dental pulp response to bacterial cell wall material. *J. Dent. Res.*, 64: 1046, 1985.
- Wasfy, M.O., McMahon, K.T., Minah, G.E., Falkler, W.A. : Microbiological evaluation of periapical infections in Egypt. *Oral Microbiol. Immunol.*, 7(2): 100, 1992.
- Watts, A., Paterson, R.C. : The response of mechanically exposed pulp to prednisolone and triamcinolone acetone. *Int. End. J.*, 21: 9, 1988.
- Wehrli, W. : Rifampin: mechanisms of action and resistance. *Rev. Infect. Dis.*, 407 : 3, 1983.
- Weinstein, L. : Drugs used in chemotherapy of tuberculosis in leprosy. Goodman L.S. Gilman A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. 5 ed., pp 1201-1223, NY MacMillann Co., 1975.
- Werterman, T., Panzer J.D., Atkinson W.H. : Comparative efficacy of clindamycin HCl and tetracycline HCl in acute sinusitis. *Eye Ear Nose Throat Mon*, 54 : 39, 1975.
- Winkelhof, A.V., Steenbergen, M.V., Graaf, J. : *Porphyromonas (Bacteroides) endodontalis*, its role in Endodontic infections. *J. Endodon.*, 18(9) : 431, 1992.
- Wisnibaugh, J.M. : Comparison of oral penicillin and clindamycin as prophylactic antibiotics in oral surgeons. *Oral Surg.*, 31 : 302, 1971.
- Wu, M.K., De Gee, A.J., Wesselink, P.R. : Fluid transport and dye penetration along root canal fillings. *J. Int. Endod.*, 27 : 233, 1994.
- Wu, M.K., De Gee, A.J., Wesselink, P.R., Moorer, W.R. : Fluid transport and bacterial penetration along root canal fillings. *J. Int. Endod.*, 26 : 203, 1993.
- Yamamoto, K., Fukushima, H., Tsuchiya, H., Sagawa, H. : Antimicrobial susceptibilities of *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* and *Bacteroides* isolated from root canals of teeth with periapical pathosis. *J. Endodon.*, 15(3) : 112, 1989.
- Yamasaki, M., Kumazawa, M., Kohsaka, T., Nakamura, H., Kameyama, Y. : Pulpal and periapical tissue reactions after experimental pulp exposure in rats. *J. Endodont.*, 20: 13, 1994.
- Yamashita, Y., Kunimori, A., Takehara, T. : Effect of calcium ions on cell surface electrostatics of *Bacteroides gingivalis* and other oral bacteria. *Zbl. Bakt.*, 275 : 46, 1991.
- Yogev, R., Kolling, V.M. : Pharmacokinetic comparison of intravenous and oral chloramphenicol in patients with *Haemophilus influenzae meningitidis*. *Pediatrics*, 67 : 656, 1981.
- Yonetsu, K., Izumi, M., Nakamura, T. : Deep facial infections of odontogenic origin: CT assessment of pathways of space involvement. *Am. J. Neuroradiol.*, 19(1): 123, 1998.
- Yoshioka, H. : Placental transfer of Gentamicin. *J. pediatr.*, 80 : 121, 1972.
- Younessi, O.J., Walker, D.M., Ellis, P., Dwyer, D.E. : Fatal *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: the dental implications. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 85(2): 168, 1998.
- Yu, V.L., Rhame, F.S. : Amikacin therapy: use against infections caused by gentamycin, and tobramycin resistant organisms. *JAMA*, 238 : 943, 1971.
- Yüksel, G., Verimer, T. : Endodontik enfeksiyonlar ve antibiyotik tedavisi. *Oral*, 9 : 105, 1993.
- Zimmerman, N.C. : The prophylaxis and treatment of penicillin reactions with penicillinase. *Clin. Med.*, 5 : 305, 1958.

