

ENDODONTİK İMMÜNOLOJİ

Aydın M. Endodontik immünoloji . Ed Alaçam T. Endodonti. Bölüm 14 Sa 385, Barış yayın evi , Ankara, 2000

Anadolu'nun kuzeyinde yaşayan Pontus kralı Mithridates (M.S. 132 - 163), Roma ile yaptığı başarısız bir savaş ve kendi askerlerinin ayaklanmasını takiben, intihar etmek amacı ile, zehirli otları ördek kanı ile karıştırarak, sabahları aç karnına içmeye başlamıştır. Ölmeyince daha fazla miktarda içmiş, yine ölmeyince, para ile adam tutarak kendisini bıçakla öldürtmek zorunda kalmıştır. Böylece farkında olmadan bizlere, ilk yazılı bağışıklık bilgisini bırakmıştır (Howard ve Mayer, 1996).

Bağışıklık sistemimizin doğru hikayesi, genetik lisanı ile kromozomlarımızda yazılıdır. Bu gün, immünolojik mekanizmaların pek azını bilmekteyiz ve daha keşfedilecek en az yüzlerce katı daha fazla bilgi olduğu zannedilmektedir. Belkide önümüzdeki yüzyıllarda en ilgi çeken tıp disiplini immünoloji olacaktır.

Pulpa dokusunda ve periapekte ortaya çıkan immünolojik reaksiyonlar dişin ve hastanın kliniğini belirleyen önemli olaylardır. Dişhekiminin endodontik müdahaleden önce bu konuda fikir sahibi olması fevkalade önemlidir.

(Not: Bu bölümde metin içerisinde kullanılan kısaltmaların ne anlama geldiği, bölüm sonunda bir liste halinde verilmiştir).

Genel immünolojik kavramlar:

(Akan, 1992), (Bilgehan, 1994), (Gülmezoğlu ve Ergüven, 1994), (Trowbridge, 1989), (Roitt, 1988), (Roitt ve arkadaşları, 1996).

İmmünoloji, terimi eski Roma'da askerlik ve vergi gibi kamu görevlerinden bağışlanan kişiler için kullanılan "immunitas" (bağışlama; Immunis = bağışıklık) kelimesinden gelmektedir. Genelde enfeksiyon etkenlerine ve zehir etkisi gösteren maddelere karşı direnç oluşmasını ifade eder. İmmünoloji terimi dilimize bağışıklık bilimi olarak çevirilebilir. Bugün, allerji ve otoimmün hastalıklar da bu terime dahil edilmiştir.

Herhangi bir kimyasal madde, konak ile temasa geçtiğinde kendisine karşı özgül bir cevap meydana getiriyor ve hem invitro hem de invivo reaksiyonlara giriyorsa bu maddeye **antijen** adı verilir. Bir cevap olarak, konak tarafından sentezlenen kimyasal maddelere de **antikor** adı verilir. Antikorlar, antijen ile temas ettiklerinde reaksiyona girerler, daha doğru bir deyişle en azından birleşirler. Antijen ve antikor molekülleri, birbirlerinin girintilerini çıkıntı, çıkıntılarını ise girinti ile kavrarlar. Yani, stearik konfigürasyonları birbirlerinin komplementeridir. Böyle birleşmiş molekül parçalarına **antijen-antikor kompleksi** denir.

Eğer yabancı madde, konakta cevap uyandırıyor fakat oluşan antikorlar ile reaksiyona girmiyorsa immünojen adı verilir. Her immünojen bir antijen değildir. Antikorlar bilhassa belirli bir antijen için üretilmiş ise özgül antikor adı verilir. Eğer bir antikor, birden fazla antijenik yapıyı kendisine bağlayabiliyorsa özgül olmayan antikor adı verilir. Konakta böyle antikorların üretilmesine nonspesifik antikor cevabı denir.

Bir antijene karşı oluşturulan özgül antikorlar bir tesadüf olarak başka bir kimyasal maddenin herhangi bir molekül grubu ile reaksiyon verebilir. Bu antikora **heterofil antikor** adı verilir. Hedef alınmadığı halde meydana gelen reaksiyonlara **çarpaz reaksiyonlar** denir (Bkz. Post-streptokoksik hastalıklar). Bu yanlışlık otoimmün hastalıkları tarif eder. Eğer bir heterofil antikorun yanlışlıkla başladığı hedef doku, konağın kendisine ait ise, o zaman, meydana gelen antikora otoantikor denir, böyle oluşan hastalıklara **otoimmün hastalıklar** denir. Bunlar mikroorganizmaların başlatabildikleri ama kendi kendine devam eden otoimmün hastalıklardır.

Bir molekülün bir bölgesi antijenlik özelliği taşıyabileceği gibi birden fazla bölgesi de antijenik olabilir. Böyle konak cevabı yaratabilen her bölgeye **antijenik determinant** veya **epitop** adı verilir. Sığır serumundaki albuminin molekülünde 8 tane epitop vardır. Tavuk yumurtası albümininde ise 5 tane epitop bulunur. Bir antijenik determinanti kavrayabilen antikor parçasına paratop adı verilir. O antijene özgül bile olsa, bir antikor molekülünün sadece bir bölgesi paratop görevi görür.

Antijenler genellikle dolaşımında tek başlarına bulunmazlar, hemen daima bir proteine bağlı halde bulunurlar. Bu protein olayların çoğuna katılmaz sadece taşıyıcıdır ve carrier (taşıyıcı) protein adını alır. Taşıyıcı protein T lenfositleri tarafından tanınır ve hücresel cevap üretilirken, antijenik moleküller B lenfositleri tarafından tanınır ve sıvısal cevap üretilir. Eğer bir antijene konak cevabının oluşması için T lenfositleri gerekiyor ise bu durumda o antijene T hücrelerine bağımlı antijen adı verilir. Maya ve mantarların selüler ekstraktları, bol miktarda T hücrelerine bağımlı antijen ihtiva eder. T lenfositlerine gerek olmadan konak cevabı oluşuyorsa T bağımsız antijen (veya Tind) adı verilir. Haptenler ve endotoksin T bağımsız, pekçok mikrop antijeni T hücrelerine bağımlı antijendir.

Bazı kimyasal maddeler antijen değildir, ama konakta mevcut özgül olmayan antikorlar ile kuvvetle reaksiyon verebilir. Böyle kendisi bir antijen olmadığı halde, antijen gibi davranan maddelere **hapten** adı verilir. Haptenler B lenfositleri tarafından tanınır ve girdiği konakta sıvısal cevap görürler. Bunları taşıyan bir protein varsa (carrier protein), o zaman, T lenfositleri hapteni değil taşıyıcı proteini tanır ve hücresel cevap başlatırlar. Guta perka konlar, krezofom, iodoform ve diğer kök kanalı antiseptikleri bir hapten gibi davranabilirler. Mono ve disakkaritler haptendir. Dişhekimlerinin giydiği lastik eldivenler kauçuk esaslıdır ve bir hapten gibi davranabilir. Bu eldivenleri kullananlarda, IgE aracılıklı allerjik reaksiyonların görülme sıklığı %9'dur (Katelaris ve arkadaşları, 1996). Safadi ve arkadaşları (1996), 34 kişiden 12 sini lastik eldivenlere allerjik olarak bulmuşlardır. Friesen ve arkadaşları (1996), sağlık personelinin giydiği vinil eldivenler nedeniyle oluşan kontakt dermatit, kontakt ürtiker ve rinitis'in sonunda bronşiyal astım'a dönüşebileceğini savunmaktadırlar.

Konak immün cevabına öncülük eden mekanizma eğer B lenfositleri ise, antikor sentezine dayanıyor ve sonuçta antijen-antikor kompleksleri oluşuyor ise **buna humoral (sıvısal) cevap** adı verilir. Eğer konak immün cevabı, T hücreleri ile oluşuyorsa, sonuçta hedef hücre sindiriliyorsa bu durumda, konakta oluşan immün tepkiye **selüler (hücresel) cevap** adı verilir.

Antijenler, aynı anda, aynı konakta bulunuyorsa antijenik rekabet oluşturabilirler. Bu durumda konak, bu antijenik yapılardan en immünojenik olanını hedef tayin ederek cevap verir. Diğer antijen(ler)e ait konak cevabı baskılanır. Aslında bu bir baskılanma değil ertelenmedir. Kendisine öncelikle ve kuvvetle cevap verilen antijenler şu özellikleri taşır:

1. Büyük bir molekül olmalıdır. 10 kilodaltondan büyük moleküller kuvvetli immünojendir. Tek başına bir aminoasit, yağ asitleri, pürin, pirimidin ve monosakkaritler immünojenik bile değildir, çünkü molekül ağırlıkları 200 daltondan azdır. Albümin (69 kdalton) ve globülin (150 kdalton) iyi immünojendir.

2. Konağa yabancı olmalıdır. Bağışıklık sisteminin en önemli özelliği kendisine ait olan veya olmayan molekülleri ayırt edebilir olmasıdır. Molekülün üç boyutlu mimarisi (stearik konfigürasyon) konak tarafından önceden rastlanılmamış ise o madde iyi bir immünojendir. Kök kanalı içerisine kullanılan pek çok madde konak doku için yabancıdır. Bazen konağa yabancılığı artırmak gerekebilir. Örneğin toksoid veya atenüe aşı solusyonlarında, enjekte edilen antijene karşı konağı yabancılaştırmak gereklidir. Bu amaçla, aşı solusyonunun içerisine $Al(PO_4)_3$ veya $Al(OH)_3$ ilave edilir. Böyle katkılara adjuvan adı verilir. Adjuvanlar, immün tahrik ve kışkırtma oluşturur.

3. Molekül mimarisi karmaşık olmalıdır. Yan dallar ve halkalı yapılar ne kadar fazla ise, o molekülün antijenik determinant barındırma ihtimali o kadar fazladır. Örneğin akrilik monomeri, polimerinden daha az immünojendir.

4. Zorlukla katabolize olmalıdır. Bir madde hızla yıkılıyor ve konaktan atılabiliyorsa iyi antijen değildir. Lenfositlerin bunu yakalayıp tanımaya vakit olmalıdır. Jelatin, bir proteindir. Süratle metabolize olur ve antijenik değildir. Halbuki buna tirozin bağlanarak stabil hale getirildiğinde kuvvetli bir antijendir.

5. Çözünür olmamalıdır. Su, yağ veya alkolde çözünebilen antijenler antijenik determinantlarını kaybeder. Parçacık halinde kalabilenler (sadece süspanse olabilenler) kompleks yapılarını muhafaza ederler. Naylon, teflon, polistren çözünmedikleri için zayıf antijendir.

6. Molekülü, sert olmalıdır. Tirozin ve prolin gibi aminoasitlerin, bağlandığı molekülleri sertleştirdiğine inanılmaktadır. Lipitler tek başlarına yumuşak moleküllerdir ve iyi antijen değildirler.

7. Molekülün elektrik yükü zayıf olmalıdır. Kuvvetli polar moleküller henüz lenfositlerin kendisini muayenesinden önce başka moleküllerle birleşerek epitoplarnı kaybedebilirler.

8. Epitoplarn yüzeyde olmalıdır. Yumaksı (globüler) bir molekül üzerinde bulunan antijenik determinantlar, içeriye katlanıp lenfositlerin temasından kaçabilirler. Böyle kimyasal maddeler iyi antijen değildir ve sessiz antijenik determinantlar adını alırlar. Ancak molekül yıkıldığında açığa çıkarlar (penicillin'den penicillanic acid'in açığa çıkması gibi). Çok büyük moleküllerde yıkılma sonucu açığa çıkacak olan potansiyel determinantların fazla sayıda olması beklenir. Bu determinantlar daha çok molekülün sert zincirlerin hidrofil (su seven) tarafında yerleşir.

Endo antijenler (doku antijenleri): Antijen kelimesinin içerisinde "yabancı olma" kavramı gizlidir. Burada "endo" ön-eki kullanmak sureti ile anlatılmak istenen antijenler, konağın kendi doku ve hücrelerini temsil eden moleküler yapılardır. İmmün hücreler birbirlerini tanıyabilmek için özel ve ortak moleküler yapılara ihtiyaç duyarlar, bunlar endo antijenlerdir. Aynı takımında görev alan bireylerin ortaklaştıkları kimlik bilgisi gibi düşünülmelidir. Tüm çekirdekli hücrelerin sitoplazmik zarında endojen antijenler vardır. HLA (Human Leucocyte Antijen) A,B ve C tipleri lökositlere ait endo antijenlerdir. Bu antijenlerin alt grupları vardır; MHC sınıf 1 (Major Histocompatibility Complex) ve MHC'in sınıf 2 antijenleri gibi. Bunlar B lenfositleri, makrofaj ve lenfositlerin etkileşiminde kimlik bilgisi olarak rol oynarlar. Ayrıca eritrosit antijenleri, A, B, O gibi kan grubu antijenleri (200 den fazladır) ve alloantijenler birer endo antijendir.

T hücreleri enflamasyon sinyalinin hangi kaynaktan geldiğini öğrenmek isterler. Antijeni yakalayıp T hücrelerine sunan immün hücreler, bu antijeni bir endo antijen ile

(MHC sınıf 1 veya MHC sınıf 2) ile birlikte iletmek zorundadır. Bu bakımdan MHC antijenleri, T hücrelerine bir antijen sunulurken önemli rol oynarlar.

Mikrop antijenleri:

Henüz başlayan veya kontrol edilemeyen enfeksiyonlarda mikrop hücresinin konak dokuya temas eden antijenleri, mikrop hücresinin sadece ekstraselüler yapıları ve ekzotoksinleridir. Pulpitiste ve apikal enfeksiyonlarda, ilk doku cevabı bakteri hücresinin dışduvar yapılarına karşı gelişir. Bakteriyel DNA, RNA, sitoplazmik yapılar ve hücre zarı, konak immun cevabının ilk hedefi değildir. Periapikal dokularda ilk immun cevap (sırasıyla) şu mikrop öğelerine karşı oluşmaktadır:

1. Ekzotoksinler ve ekstraselüler veziküller: Başta Porphyromonas gingivalis ve diğer Porphyromonas üyeleri olmak üzere, diğer bazı kök kanal patojenleri ekstraselüler vezikül oluştururlar. Her bir mikrop hücresi yaklaşık 100 civarında vezikül oluşturur. Bunlar lipopolisakkarit tabaka ile sarılmış litik enzim paketleridir (Bkz. Porphyromonas gingivalis). Diğer bazı bakteriler hücre dışına kollagenaz ve hyalüronidaz salarlar. Bu ekzotoksinlerden birçoğu, kanalın yıkanması ile veya aldehit kökü taşıyan kanal antiseptikleri ile temas edince detoksifiye olurlar.

2. Kapsül: Kök kanalı bakterilerin büyük bir bölümü konak doku ile temas edince bir kapsül oluşturur. Bu kapsül glikokaliks yapıda olup aslında bir polisakkarittir ve iyi bir antijendir (K antijeni). Bacteroideslerin tamamına yakın bir bölümü konak dokuda kapsül yaparlar, Streptococcusların bilhassa C ve D grubu olanlarının kapsülleri levan ve fruktoz ihtiva eder. Dolayısı ile bunların kapsülleri, antijenitesi yüksek bir polisakkarit komplekstir.

3. Kirpik (pili): Pillin isimli kompleks bir proteinden yapılmıştır, antijeniktir.

4. Flajel: Kök kanalı bakterilerinin hepsinde flajel bulunmaz. Sadece bazı Wolinella, Treponema ve Camphylobacter üyelerinde bulunur. Flajeli oluşturan flagellin isimli protein eğer bir monomerden ibaret ise antijenik olmadığı halde, polimer ise kuvvetli antijenik olabilir.

5. Bakteri hücresinin yüzeyindeki antijenleri:

a) Gram negatiflerin dış duvarı: Bu grup bakterilerin dışduvarı somatik O antijeni ile kaplıdır. Hemen altında endodotoksin (Lipit-A ve öz polisakkarit tabakası) bulunur (Bkz. Endodotoksin).

b) Gram pozitiflerin hücre duvarı: Bu grup bakterilerin dışduvarı peptidoglikan kompleksten oluşur. Teikoik asit ve onun türevleri olan moleküller, bu kompleks üzerinde konak savunma elemanları tarafından kolayca tanınabilecek çıkıntılar oluşturur. Bu yapılar T'ye bağımlı antijenlerdir.

6. Sitoplazmik membran: Fosfolipit ve proteinden oluşur. Bakteriye özgül antijenik yapılar taşır.

7. Diğer yapılar: bakteri hücresinin sitoplazmik muhteviyatı pekçok ve nonspesifik antijenik yapılar bulundurur. Bunlar, glikolipit, fosfolipit, arabinogalaktan, lipoteikoik asit, teikoik asit, siklik aminobazlar, bakteri DNAsı, RNA'sı ve daha pek çok kimyasal yapılar.

Konak savunmasının organ ve dokuları:

Enfeksiyonda, bakteri tarafındaki saldırı genellikle sadece yapısında antijen(ler) bulunduğunda şeklinde iken, konak savunması oldukça profesyoneldir. Bu savunmada rol oynayan organ ve dokular iki gruptur:

1. Timik organlar: Lenfoid organlar (lenf düğümleri, retikuloendotelial sistem), dalak, timus, damar endoteli, dolaşımdaki ve dokudaki immün hücre topluluğu,
2. Bursa fabricus: Bu anatomiik oluşum insanda yoktur, sadece kuşlarda bulunur ve kuyruğa yakın bir dokudur. İnsnlardaki karşılığı karaciğer ve kemik iliğidir. Bursa fabricus denilince sadece kemik iliği ve karaciğer anlaşılmalıdır.

Lenfoid organlar bol lenfosit içeren retiküler doku türevidir. Vücudun değişik yerlerine iki ayrı düzen ile dağılmıştır.

A) Diffüz lenfoid dokular:

Herhangi bir organ loju çevresinde yaygın, sınırları belirsiz kümeler yaparlar. Dalağın periarteriyel kılıfları, tonsillerin internodüller alanları, mezenterin ve mediasteninin muhtelif yerleri, solunum ve sindirim mukozasının lamina propriyası, tükürük bezleri veya herhangi bir sahaya saçılmış vaziyette bulunabilirler. İçlerinde retiküler hücreler, fibroblastlar ve sabit makrofajlar bulunur. Sabit makrofajlar, dolaşımdaki makrofajlardan farklıdır, eğer antijen partikülü kendisine kan veya lenf yolu ile gelirse fagosite ederler, fakat, bu makrofajlar dolaşıma geçmezler. Böyle dağınık yerleşmiş lenfoid dokuların içlerinde küçük lenfositler, lenfoblastlar, plazmositler ve serbest makrofajlar da bulunur.

B) Toplu lenfoid dokular:

Yukarıda anlatılan diffüz lenfoid dokuların iyi organize olmuş ve bir organ haline dönüşmüş şeklidir. Başlıcaları şunlardır:

1. MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue): Biraz sonra anlatılacak olan toplu lenfoid dokuların en ilkel halidir. Bilhassa intestinal mukozada olmak üzere pekçok yerde mukoza altında kümeler oluşturur, bunlara "**peyer plakları**" da denir. Waldeyer'in lenf halkası aslında bir peyer plağıdır. Bu tip dokular özgül IgA sekrete eder ve mukozal savunma bariyeri oluşturur. Bir antijen parenteral yoldan verildiğinde kuvvetli immün cevap veriyorken, oral verildiğinde beklenenden daha az immün tepkimeye sebep olabilir. Buna oral tolerans denir. Oral tolerans'ın mekanizmasında MALT orijinli IgA ve erken uyarı sistemi vardır.

2. Lenf düğümleri: Diffüz lenfoid dokuların fibröz bir kapsülle çevrili vaziyette olarak vücudun stratejik yerlerinde oluşturduğu ovoid organlardır. Birbirlerine küçük kapiller damar ile bağlıdırlar. Kasık, koltukaltı, çene altı, dil altı ve parotis çevresinde yoğun olarak bulunur, sayıları birkaç yüzden fazladır. Mandibuler dişlerin lenfatik dönüşlerinin bir kısmı sublingual bir kısmı sub anguler lenf düğümleri ile olurken, maksiller dişlerin lenfatik dönüşleri daha çok subangüler ve bir kısımda parotis bölgesindeki lenf düğümleri üzerinden olur. Büyüklükleri antijenik uyarı ile paralel olarak artar, normalde 1-25 mm çapındadırlar. Lenf düğümlerinin kendilerine ait kan damarları vardır ve bu kan damarları ile beslenirler. Burada üretilen antikorlar kana bu kan damarları vasıtası ile veya buradan ayrılan efferent lenf damarları vasıtası ile geçerler. Lenf düğümünün medullasında, kortekste üretilen B lenfositleri ve plazma hücreleri bulunur. B hücrelerinin ilk uyarımları burada olur. Lenf düğümlerinin korteksi, antijenin kompetan hücrelere ilk sunulduğu yerdir. İlk özgül antikor sentezi medullada tespit edilir. Periapikal lezyonun ilk dönemlerinden itibaren en yoğun antijen trafiği buradadır.

3. Dalak: Batın sol üst kadranda fibroelastik ovoid bir organdır. Kapsülden organ içerisine uzanan ve kandamarlarını getiren trabeküler girintiler vardır. Bu girintiler merkezde kaybolur, bu sınır, lenfoid dokunun başladığı yerdir. Buraya "**beyaz pulpa**" adı

verilir. Bunun dış kısmına **kırmızı pulpa** adı verilir. Beyaz pulpada kan damarlarının sonlandığı uçlara Scweinger kılıfı denir ve bu kapilerin uçları gövdesinden biraz daha kalındır. Bunun sebebi kapilerin uç kısımlarında kümeleşen fagositlerdir. Buraya bazı kaynaklarda **PALS (Peri Arteiolar Lymphoid Sheat)** adı da verilir. Beyaz pulpa sinüzoidlerden oluşur. Retiküler lifler, Malpighi cisimcikleri denen nodülleri yaparlar. Buradaki bütün gözeler fevkalade zengin makrofaj, plazmosit, B ve T lenfositleri, makrofajlar ve diğer kompetan savunma elemanları ile doludur. Bakteriler, kırmızı pulpa tarafından tutulurlar ve beyaz pulpaya giremezler. Antijenin lenfositlere sunulduğu bir başka yer burasıdır.

4. Timus: 3üncü farengal arkten oluşur. Mediastende sternumun üst arkasındadır. İlerleyen yaşlarda yağlı dejenerans ile küçülür. İki lobludur, dışarıdan kapsül ile sarılmıştır. Bu kapsül organın içerisine girintiler yapar. Prenkim dokusu tamamen ve daima lenfositler ile doludur. Buradaki hücrelerin %89'u yeni oluşmakta olan çok genç T lenfositleridir ve "timosit" adını alır. Bunlar Pre-T hücresine dönüştüklerinde yüzeylerinde hem CD4 hem CD8 vardır, medullaya geçtiklerinde bu işaretlerden bir tanesini kaybederek ya CD4 veya CD8 işareti taşırlar. Üretimleri çok hızlıdır ve kortekstedir. Koordinasyon timosin ve THF (Tymic humoral Factor) ile yapılır. Bu enzimler serumdan izole edilebilmiştir. Olgunlaşan lenfositler buradaki özelleşmiş hücreler tarafından adeta kalite kontrolundan geçirilerek medullaya geçer ve buradan kan damarları yolu ile dolaşıma katılır. Kusurlu bulunan T lenfositleri kortekste bulunan makrofajlar tarafından parçalanır (negatif seleksiyon veya timik seleksiyon). Bu mekanizma burada anlatıldan çok daha karmaşıktır.

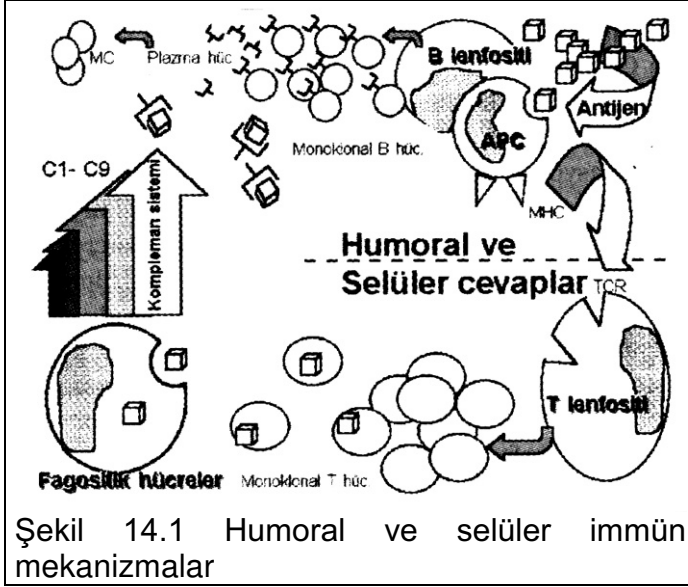
5. Kemik iliği ve karaciğer: Doğumun ilk aylarından itibaren B lenfositlerinin yapımı kemik iliğinde ve karaciğerde olur.

Konak savunma hücreleri: Konak savunmasında rol alan hücreler şunlardır:

Hematopoetik stem (kök) hücreleri, lenfositler (B ve T cinsleri), megakaryosit, lökosit, mast hücresi, monosit, makrofaj, Langerhans hücresi, dendritik hücreler, naturel killer hücreleri ve diğer bazı lenfoid gruplar. Bunlardan endodontide önemli olanların özellikleri şöyledir:

1) **Lenfositler:** 6-10 mm büyüklüğündedir. Hücrenin çekirdeği, sitoplazmasına pek az yer bırakacak kadar büyüktür. Erişkinin dolaşımında, yaklaşık 10^{12} lenfosit bulunur. Bir günde toplam olarak, yaklaşık 10^9 lenfositin kana döküldüğü zannedilmektedir. Dolaşımdaki lenfositlerin dokuya geçişleri, kapillerlerin **HEV (High Endotelial Venules)** adı verilen özel bölgelerinden olur. Bunlar, antijene özgül cevap verebilen, sınırlı sayıda uzman hücrelerdir, kapiler permiabilitenin elverdiği her dokuya saçılarak, dağılımları HEV koordinasyonu ile isabetli bir şekilde engellenmiştir. Ancak iltahap bulunan dokularda yoğunlaşırlar. Yüzeylerinde immün haberleşmede kullanıkları özel yapılar bulunur. Bunlara CD (Cluster of Differentiation) adı verilir. Her lenfositin yüzeyinde CD1, CD4, veya CD32 gibi farklı yüzey marker'ları vardır. Eğer bir lenfositte CD4 marker'ı yok ise CD4- olarak ifade edilir. Eğer yüzeyinde CD8 marker'ı varsa CD8+ olarak ifade edilir. Her T lenfosit bu yüzey moleküllerinin hepsini bulundurmaz, sadece CD2, CD3 ve CD5 hepsinde bulunur, ortak yüzey marker'larına "Pan-T-cell markers" denir. CD4 ve CD8 yüzey marker'ları gayet özeldir. Lenfositler, hangi organda üretildiğine bakılarak sınıflanırlar. Bursa fabricus'ta üretilenler Bursa kelimesinin başharfi olan B lenfositleri olarak isimlendirilir. (Bursa Fabricus= kuşlarda kuyruğa yakın bir dokudur, memelilerdeki karşılığı, kemik iliği ve karaciğerdir). Diğer bir grup lenfosit timusta üretilir. Timus kelimesinin baş harfi ilave edilerek T lenfositleri adını alır. Eğer immün sistem bir orkestraya benzetilseydi, lenfositler bu orkestranın şefi olurdu. Ayrıca sınıflanamayan lenfositler de vardır. **NK (Natural Killer) hücreleri** böyle hücrelerdir.

A) B Lenfositleri: Toplam lenfositlerin %5-15'ini oluşturur. Yüzey membranlarında sadece IgD ve IgM tipinde antikor taşırlar. Fakat her gruptan antikoru sentez edip salabilirler. B lenfositleri MHC sınıf II endo antijeni taşırlar. Diğer immün hücreler ile etkileşimde bu endo antijenler rol oynar. Ayrıca yüzeylerinde Ig-a, Ig-β, CD3, CD5, CD19, CD20, CD21, CD22, CD32, CD35, CD40, CD42 marker'ları bulunur. Antijen ile karşılaştıklarında, kendilerine herhangi bir sunulma olmadan, karar vererek IgM tipinde özgül antikor hazırlarlar. Bu antikorları hem salarlar hem de yüzeylerinde taşırlar. Humoral (sıvısal) bağışıklıktan sorumludurlar (Şekil.14.1).



Şekil 14.1 Humoral ve selüler immün mekanizmalar

B) T Lenfositleri: İmmün sistemin enflamasyonda görev alan en etkin hücreleridir. Yüzeylerinde antijeni tanıyan TCR (T Cell Receptor) molekülleri vardır. Bunlar TCR-1 ve TCR-2 olmak üzere iki farklı yapıdadır. T lenfositlerinin %95'inde TCR-2, diğerlerinde TCR-1 bulunur. TCR-1 taşıyanlar dolaşımda bulunmazlar. T lenfositleri selüler(hücre sel) bağışıklıktan sorumludur. Normalde T lenfositleri G0 fazındadır. Bu bir istirahat dönemidir. Bu dönem lenfositleri küçüktür ve interlökin-2'yi taşıyacak mRNA'ları yoktur. Bunlara antijen sunulunca ve interlökin-1 ile uyarılınca, hücreler derhal G1 fazına

geçerler, sitoplazmalarında interlökin-2 taşıyabilecek mRNA'lar belirir, hücre boyutları artar, yüzeylerinde interlökin-2 reseptörleri belirir. İnterlökin-2 salmaya başlarlar. Kendi saldıkları interlökin-2 kendi reseptörleri tarafından algılanır ve daha çok interlökin-2 salarlar. Bu etkileşim onları S fazına sürükler ve çoğalmaya başlarlar.

T lenfositleri, yüzey marker'larının çeşitliliğine göre fonksiyon yaparlar ve buna göre sınıflanırlar:

Yardımcı T hücreleri (Th): Buradaki H harfi İngilizcedeki helper (yardımcı) kelimesinden gelmektedir. Daima CD4+8- dir. Dolaşımdaki T hücrelerinin %70 ini oluşturur. Th1 ve Th2 olmak üzere iki türü vardır. Th2 hücreleri, Ts hücreler gibi davranırken Th1 hücreleri enflamasyonu artırma yönünde görev alır. Th2 , mast hücrelerini ve eosinofilleri aktive eder.

Sitotoksik T hücreleri (Tc): C harfi cytotoxic (hücreye zararlı) kelimesinden gelir. Yüzeyleri CD8+3+ dır. Porfirin isimli kuvvetli proteolitik enzimleri vardır. Bu enzimlerini salarak hedef hücrede delikler açar. IL-2 (interlökin-iki), IL-6 salarlar. Aktive edilmeleri antijen sunan hücreler tarafından MHC sınıf 1 endo antijeni ile olur.

Supresör T hücreleri (Ts): Buradaki S harfi İngilizcedeki supressor (baskılayıcı) kelimesinden gelmektedir. Daima CD4-8+ dir. Dolaşımdaki T hücrelerinin %25 ini oluşturur. Görevleri immün cevabı baskılamaktır ve immün tolerans geliştirmektir. Eğer bu hücreler olmasaydı bir mikrop antijenine karşı gelişebilecek herhangi bir konak cevabı artarak ömür boyu devam edebilecekti. Halbuki bu hücreler iyice bilinmeyen bir mekanizma ile (muhtemelen sitokinler ile) antijene karşı konak cevabını durdurabilmektedir. İki tip Ts vardır: Ts-1 ve Ts-2. Bunlardan Ts-1, antijen tarafında baskı yaratırken Ts-2 ise, B lenfositleri ve Th tarafında baskı yaratır. Ts-1 antijeni tanıyarak bağlar ve immün komplekslerin oluşmasını engeller. TS-2 ise, B lenfosit klonlarının oluşmasını engeller, fagositik hücrelerin dokuya gelmelerini sağlayan enzimleri bloke eder. Adeta, araya girmek sureti ile, iki tarafın mücadelesini durdururlar.

C) NK hücreleri: NK (Natural Killer) hücreleri iri granülleri olan lenfositlerdir. Bu hücreler, virus ile enfekte olmuş konak hücrelerini ve tümör hücrelerini öldürürler. CD2+ dırlar. Timusta olgunlaşmazlar, IL2 ile çoğalırlar, IFN (interferon) ile lizis yeteneği kazanırlar. Hangi hücreyi öldüreceklerine nasıl karar verdikleri tam olarak bilinmemektedir, fakat sağlıklı konak hücreye zarar vermezler. Özgül Ig (immün globulin) molekülü ile bağlanmış hücreleri öldürme mekanizması, Tc hücrelerinininkine benzerlik gösterir.

2. Polimorf nükleer lökosit (PNL): Dolaşımdaki lökositlerin %60-70'ini oluşturur. Kemik iliğinde oluşurlar, çekirdekleri lobüler yapıda olduğundan bu ismi almıştır. Ayrıca sitoplazmalarında bol granül bulunduğundan granülosit adı da verilir. Makrofajların ömürleri aylar-yıllar ile ölçülürken lökositlerin ömürleri ise sadece 2-3 gün kadardır. Çok hızlı üretilirler (80 milyon hücre/dakika). Konak savunmasında çok önemli yerleri vardır. Hele antikor ve kompleman eşliğinde çok etkili bir yabancı cisim temizleyicisidirler. Fagositoz yetenekleri vardır ve akut fazda ekstraselüler ortama çıkarlar. Sitoplazmalarındaki granüllerin boyanmalarına göre, nötrofil, eosinofil ve bazofil adı verilen 3 gruba ayrılırlar.

Nötrofil: Dolaşımdaki lökositlerin %90'ını oluşturur. Bölünerek çoğalma özellikleri yoktur. Ömürleri 6-7 saattir, fakat dokuya geçerlerse 4-5 gün yaşayabilirler (Akan, 1992). Eğer dokuda serum varsa, yani enflamasyonun olduğu doku ödemli ise, bu durumda ömürleri daha uzun olabilir. 10-20 mm çapındadır (karşılaştırınız; bir kok hücresi yaklaşık 1 mm çapındadır). Kuvvetli kemotaktik yetenekleri vardır. Bu hücreler, fibrin, vazoaktif kininler, C5a ve mikrop salgılarına karşı duyarlıdır. Diğer PNL serilerinde olduğu gibi sitoplazmaları granüllüdür. Bu granüller 3 tiptir. Birinci tip granüller, myeloperoxydase, lysozyme ve katyonik proteinler bulunur. İkinci tip granüllerde, lactoferrin, lysozyme ve B12 binding protein bulunur. Üçüncü tip granüllerde ise acid hydrolase bulunur.

Eosinofil: Tüm lökosit serilerinin %2-5'ini oluşturur. Sitoplazmasındaki granüllerin ortası kristalloid şekildedir. Bu lökositler fagositoz kabiliyetlidir fakat genellikle fagosite edilmesi mümkün olmayan büyük parçalara yaklaşarak sitoplazmasındaki granülleri bunun üzerine boşaltırlar (ekstraselüler lizis). Enfeksiyon sahasına yaklaşması ancak T hücresi, bazofil ve mast hücrelerinden salgılanan ECF (Eosinophil Chemotactic Factor) ile mümkündür. Eosinofiller, arilsülfat salarak mast hücrelerini aktive edebilirler, fosfolipaz D salarak PAF (Platlet Activating Factor)'ü inaktive ederler, histaminaz salarak histamin'leri inaktive ederler, katyonik proteinleri vardır.

Bazofil: Lökositlerin %2'den azını oluşturur. Granüllerinde ECF, PAF, serotonin, SRS (Slow Reacting Substance), histamin ve heparinaz bulunur. Mast hücreleri ile akrabalıkları vardır. IgE tipinde antikorlar ile reaksiyon verirler.

3. Mast hücreleri: Perikapiler bölgede, serozalarda, meme başı, düz kas çevresinde yaygın olarak bulunurlar. Periapikal dokulara ise ancak uyaran bulunduğu gelirlir. Pulpitisin ilk dönemlerinde pulpa dokusunda da bulunabilirler. Pulpa ve periapikal dokulara girebilen mast hücreleri genellikle CTMC (Connective Tissue Mast Cell) tipindedir. Bunun dışında, mast hücrelerinin MMC (Mucosa-associated Mast Cell) tipi de vardır, fakat daha çok akut iltahapta ve periapekte rastlanırlar. Mast hücreleri, IgE tipi antikorlar ile reaksiyon vererek histamin, SRS salarlar ve Tip-1 aşırı duyarlılık (anafilaksi) reaksiyonlarına sebep olurlar. Mast hücreleri C3a ve C5a ile IgE ile uyarılabilirler, uyarılmış hücreler intrasitoplazmik granüllerini kaybettiklerine göre bu granüllerin aslında birer histamin ve heparin deposu olduğu zannedilmektedir. Histaminin mast hücrelerine tutunabilmesi iki farklı reseptör cinsi ile mümkündür. Mast hücre yüzeyinde H1 ve H2 adı verilen iki farklı reseptör bulunur. Serbestleyen histamin, bu reseptörlerden H1'e

bağlanırsa, yukarıda anlatılan anafilaksi olaylarına sebep olur. Eğer H2 reseptörüne tutunursa, mast hücreleri şunlara sebep olacak enzimatik bir faaliyete başlarlar: 1. PML (Polymorph Nuclear Leucocyte)'in ekstraselüler lizisini engellerler, 2. antikor sentezini baskırlar, 3. Th lenfositlerini engellerler, 4. Tip-4 aşırı duyarlılık reaksiyonlarını engellerler.

Bu sisteme dikkat ediniz. Görüldüğü gibi, mast hücreleri aynı enzim (histamin)i hem salmakta, hem de ondan birbirine zıt iki farklı yönde etkilenmektedir. Bu mekanizma immün sistemin her kompartımanında böyle olur. Bir uyarı, birbirine zıt etki gösteren iki ayrı mekanizmayı birden aktive eder. Uyarı ile mücadele, bir kuvvetler dengesi şekline dönüştürülür ve bu haliyle idame ettirilir.

4. Antijen Sunan hücreler (Antigen Presenting Cells, APC): Konağın kendi antijenleri bakımından zengin olan her lenfoid hücre "antijen sunan hücre" görevi görebilir. Bu tip hücreler genellikle dalak, timus, lenf düğümleri, deri ve mukoza altında bulunurlar ve MHC antijenleri taşırlar. En bilinen APC grupları deri altındaki langerhans hücreleridir. Tenis raketi biçiminde olan bu hücreler, antijen ile temas ederek, en yakın lenf düğümlerine göç ederler, parmaklı (interdigitating) hücrelere dönüşürler, taşıdıkları antijeni burada T hücrelerine sunarlar. Lenf düğümlerinin parakorteksindeki diğer bazı hücreler de endo antijen taşırlar (MHC antijeni), yani antijeni lenfositlere sunmaya yetkilidirler. Bu hücrelere **foliküler dentritik hücreler** denir. B hücrelerinin kendisi de bir antijen sunan hücredir, çünkü MHC sınıf II antijenleri bulundurur. Diğer bazı hücreler de enfeksiyonun herhangi bir döneminde APC haline dönüşebilir. Bunlar genellikle; monositler, makrofajlar, marginal bölge makrofajları, damar endotelindeki özelleşmiş endotel hücreleri, lenf düğümlerindeki dentritik hücreler, foliküler dentritik hücrelerdir.

5. Trombositler (plateletler): Kemik iliği orijinlidir, 1 mm³ kanda yaklaşık 150000-300000 tanedir. Sayıları 50000 in altına düşerse kanama eğilimi, sayıları 20000 in altına düşerse spontan kanamalar görülür. Asıl görevleri kanın pıhtılaşmasını sağlamak olduğu halde, enfeksiyon sırasında zarar gören damar endoteline yapışarak, o bölgeye lökositleri davet eder. Ayrıca komplemanı da aktive eder. Hageman faktörünün aktivasyonunda anahtar rol oynar. Trombositler bir granülosit değildir.

6. Monositler ve makrofajlar: Kemik iliğinden promonositler, monositlere farklılaşarak kana dökülürler, daha sonra bunlar makrofajlara farklılaşırlar. Bir günden daha kısa ömürleri vardır. Makrofajlar dolaşımda yaygın olarak bulunsalar bile daha çok konağa antijenin girebileceği stratejik yerlerde yoğunlaşırlar. Akciğer alveollerinin çevresinde toplananlara "alveoler makrofaj", karaciğer dokusundakilere "**Kupffer hücreleri**" adı verilir, dalak sinüslerinde, lenf düğümlerinde, böbrek glomerüllerinde, beyin ve kemik doku içerisinde bulunurlar. Fagozitoz yapıcı (fagositik) hücrelerdir. Monosit ve makrofajlar, C5a, LTB4 (lökotrien-B-4), NCP (Nötrofil Cationic Proteins), bakteri antijenleri ve T hücre lenfokinleri ile gelen sinyallere cevap verirler. Eğer fagozitozu yapılması gereken partikül kendi hücre büyüklüğünden fazla ise, bu hücrelerin bir kaç tanesi birleşerek çok büyük tek bir makrofaj haline gelirler ve fagozitozu gerçekleştirirler. Böyle hücrelere "çok çekirdekli dev hücreler" denir. Makrofajların asıl görevi ölü veya ölmekte olan hücreyi, debrisleri ortadan kaldırmak, bakterilere primer defans sağlamaktır. Makrofajlar, IFN, C3b konvertaz, properdin, PG (prostoglandin), LT (lökotrien), PAF, M-CSF (Macrophage-Colony Stimulating Factor), CF (Chemotactic Factors), IL-1, fibronektin salgırlar.

FAGOSİTOZ:

Bu terim, bir hücrenin sindirilmesi anlamını aşır.

Sindiren hücreye **fagosit** adı verilir. Okuyucu, "fagosit" başlığı altında spesifik bir hücre aramamalıdır. Bu sindirim olayını gerçekleştiren her hücre bir fagosittir. Fagosit, genellikle ya bir nötrofil veya bir makrofajdır. Bu olay şu basamaklar ile meydana gelir:

1. Kemotaksis: Hücrenin, bazı kimyasal maddelere doğru göç edebilme yeteneğine kemotaksis denir. Fagositler (yani nötrofiller ve makrofajlar) mikrop ögeleri tarafından kuvvetle cezbedilirler. Komplemanın C3a, C5a parçaları, oluşmuş antijen-antikor kompleksleri, bakterilerin antijenik determinantları, lenfokinler, mast hücrelerinden açığa çıkan ECF, histamin ve diğer vazoaaktif mediyatörler ayrı-ayrı birer kemotaktik faktördür.

Fagositik hücrelerde, kontraktıl proteinler bulunur ve bu proteinlerin kasılma yetisi vardır. En bilinenleri aktin ve miyosin'dir. Fagositle, aktin yardımıyla kasılıp gevşeyerek hareket edebilirler, pseudopod (yalancı ayak) uzatabilirler. Nötrofiller, 40 mm/dakika hız ile hareket ederler, makrofajlar ise biraz daha yavaş hücrelerdir.

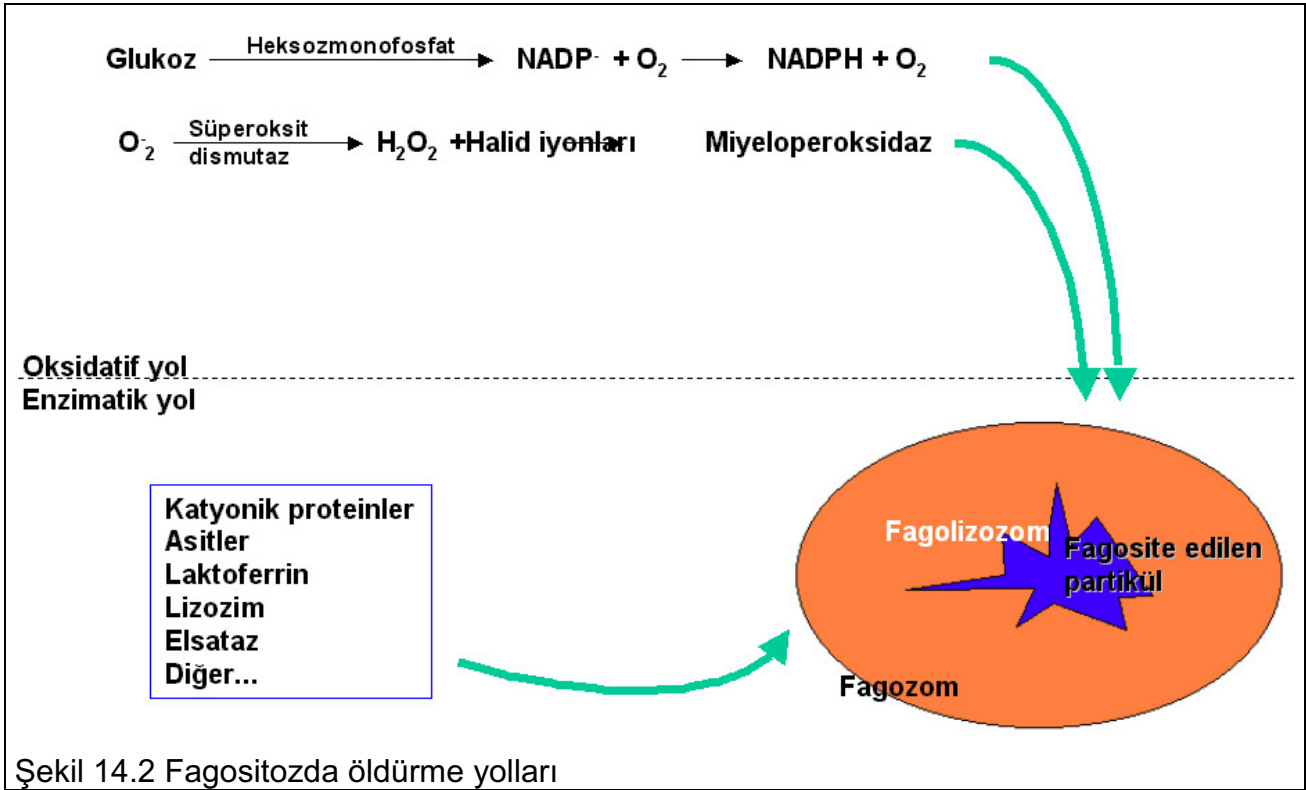
2. Adezyon: Kemotaksisi takiben, fagositik hücre, yutulacak partiküle en az 50-60 Å kadar yakınlaşmalıdır. Fagositik hücre ile hedef partikül arasındaki çekim, Newton'un gravitasyon prensipleri ile açıklanamayacak kadar komplekstir. Bu iki parça arasındaki çekim, uzaklıklarının 7inci kuvvetleri ile ters orantılıdır ve ortamın yoğunluğu, yüzey gerilimi, fagositik hücrenin negatif yüzey elektriği, ortamın ısı ve pH'sı gibi bir çok faktör bu safhada etkilidir. Eğer mikrop hücrenin yüzeyinde glikokaliks yapıda bir kapsül bulunuyorsa tam bir adezyon sağlanamayabilir. Gram negatif bakteri hücrelerinin lipopolisakkarit dış duvarı da, fagozitozu geciktirebilmektedir. Eğer yutulması gereken bakteri hücrenin yüzeyinde, kompleman ile bağlanmış antijen-antikor kompleksleri varsa veya opsonize edilmiş ise fagozitoz çok kolay ve gayet hızlı gerçekleşir.

3. Membran aktivasyonu: Mikrop antijenleri fagositik hücrenin yüzey membranlarını aktive eder. Bakteri membranları üzerinde glikokaliks kapsül varsa, bu aktivasyonu frenlenir. Fagositik hücrenin membranı, yabancı partiküle en yakın olduğu noktada içeriye doğru çukurlaşır, yabancı partikülün çevresine doğru pseudopodlar uzatarak, onu kavrar. Bu sırada, fagositik hücrenin kontraktıl proteinleri için gerekli enerji ATP'den temin edilir.

4. Fagozom formasyonu: Fagositik hücrenin içeriye doğru çukurlaşan membranı bir torba haline dönüşerek, yabancı partikülü tamamen hücre içerisine çeker. Mikrop hücreni paketleyen bu torbaya "**fagozom**" adı verilir.

5. Füzyon: Fagositik hücrelerin içerisinde bulundurduğu litik enzimler, kendisine zarar vermemesi amacı ile bir kese içerisinde muhafaza edilir, bu keseye **fagolizozom** denir. Bu basamakta, fagolizozomlar, fagozoma doğru yaklaşır ve onunla kaynaşır. Böylece, litik enzimler, konaktan izole edilmiş bir şekilde yabancı partikül ile temasa gelir.

6. Öldürme: Fagolizozomların içerisinde şunlar bulunur: a- ve β -glukozidaz, a- ve β -galatozidaz, a-mannozidaz, alkalin fosfataz, lizozim, asit ribonükleaz, asit fosfataz, glukuronidaz, naftilamidaz, N-asetil- β -glukozaminidaz, atil sulfataz, fosfodiesteraz, nukleotidaz, peptidaz, esterazlar, lipaz, fosfolipaz A ve B, lesitinaz, lizolesitinaz, a-amilaz, dekstranaz, prolidaz, elastaz, kollagenaz ve daha birçok yıkıcı enzim. Öldürme olayı iki farklı yöntem ile olur (Şekil.14.2):



Şekil 14.2 Fagositozda öldürme yolları

A- Oksijen patlaması (Oxygen bursting): Bu mekanizma, **oksidatif öldürme** adını da alır. Bu tip öldürme sırasında, nötrofilin füsyonun tamamlanmasını beklemesine gerek yoktur. Fagozom, nötrofilin kendi zarından bir parçadır. Fagozom formasyonunun erken döneminde ve hatta uyarılma döneminde, hücre zarında heksoz-monofosfat yolu ile bol oksijen elde edilmeye başlanır. Zardaki oksijen redüklenerek peroksit radikalleri ve myeloperoksidaz açığa çıkar. Fagozom şekillenir şekillenmez, oksijen serbestleşir, fagozom içerisinde aniden çok yüksek bir oksijen konsantrasyonu oluşur. Bütün bu işlemler bir kaç dakika sürer. Eğer yutulan partikül, oksijene tolerans gösteren bir mikrop hücresi ise, bu yol ile öldürmeye kısa bir süre direnebilir, bu durumda enzimatik yol ile öldürülür.

B- Enzimatik yol: Fagolizozomların füsyonu ile buraya gelen halojenler (klor gibi), toksik halojenizasyon yaparlar. Bu bileşikler hipokalit'ler (veya Halid'ler) olarak bilinir. Fagozom içerisindeki düşük pH, katyonik proteinler, katepsin G, lizozimler, laktoferrin ve yukarıda sayılanlardan başka daha en az 45 tane enzim bakteri hücresi ve virüsü öldürmek üzere görev yapar.

7. Sindirme ve atılım: Fagosit, yabancı partikülü proteolitik enzimleri ile moleküler seviyede parçalar, buna sindirme (digestion) denir. Eğer, fagosite edilen partikül, bu yapılmadan dışarı atılsaydı, o zaman yabancı partikül ölü olmasına rağmen konağa zarar vermeye devam ederdi. Sindirimi takiben, fagozom muhteviyatını kısmen tamponlayarak litik enzimleri konağın tolere edebileceği seviyede dilue eder ve hücre dışına bırakır. Bu artıklar eksüdanın yapısına katılır.

FAGOSİTOZDAN KAÇIŞ:

Bazı bakterilerin fagositozdan kaçış mekanizmaları bulunur. Fagositik hücreyi paralizisi yapabilen (örneğin Porphyromonas gingivalis veya Actinobacillus), veya kendisini dost hücre gibi tanımasını sağlayan enzimleri bulunabilir. Bazı bakteriler fagozom içerisine alınsalar bile, fagolizozomların füsyonunu engelleyebilirler (Mycobacteriumlar gibi),

burada canlı olarak kalabilirler. Bazı bakteriler, fagozomu yırtarak fagositik hücrenin sitoplomasına geçerler (Treponemalar gibi) (Gülmezoğlu ve Ergüven, 1994). Bir bakteri, fagositik hücrenin içerisinde canlı olarak kalabilmişse, bilinmeyen bir sebeple Th1 lenfositleri bundan haberdar olmaktadır. Enflamasyonun yöneticisi konumundaki T lenfositleri, bu fagositik hücreyi, içerisindeki bakteri(ler) ile birlikte, ortadan kaldırılması gereken bir hedef kabul etmektedir (Wilson ve arkadaşları, 1998). Bazen bir bakteri konak sitokinlerinden bir veya birkaçını yüzeyine bağlar. Bu durumda fagositik hücreler, bu bakterileri görmezler. Streptococcus mitis, böyle bir bakteridir, konaktan aldığı TNF (Tumor Necrosing Factor)'ü yüzeyinde toplar (Luo ve arkadaşları, 1993). Fagositozdan kaçış mekanizmalarına mikrobiyoloji bölümünde ayrıca yer verilmiştir.

Enfekte kök kanalı florasının büyük bölümü anaerob bakterilerden oluştuğuna göre, füsyon safhasından önce, yani oksijenizasyon ile tahrip olmaları kuvvetle muhtemeldir.

Kök kanalına uygulanan bütün kortikosteroidler periapekte gerçekleşen fagositozu frenler.

İMMÜN MEKANİZMANIN KOORDİNASYONU:

İmmün sistemin hücreleri birbirlerinin ne yaptıklarından haberdar olmak zorundadır. Bu iletiyi temin eden bazı kimyasal maddeler vardır. Bunlara topluca **sitokin** adı verilir. Sitokinler 30 kilodalton hafif polipeptitlerdir. Eğer bir sitokin, T veya B lenfositleri tarafından oluşturulmuşsa lenfokin adını alır. Enfekte konak hücrelerinden salınırsa kemokrin ve interferon isimleri alabilir. Monositler tarafından oluşturulan sitokinlere monokin adı verilir. Son yıllarda çok yeni bir görüş kuvvet kazanmaya başlamıştır ve bu konuda terminolojik ilaveler yapılmıştır. Bakterilerin doğrudan etkisi ile, konak savunma elemanlarından sitokin salınmasını sağlayan bakteri enzimlerine topluca **bakteriokin** veya **mikrokin** ismi teklif edilmiştir (Wilson ve arkadaşları, 1998). Şimdilik yeni olmasına rağmen, muhtemelen ileriki yıllarda bu terimleri daha çok duyacağız.

Sitokinler, enflamasyon sinyallerinin iletiminde rol alan, otokrin ve parakrin davranan, kısa menzilli endokrin hormon gibi düşünülmelidir. Sitokinler peptid veya glikoprotein yapısında endo enzimlerdir, dolaşıma katılmazlar veya nadiren sınırlı bir süre için katılırlar. Dolaşıma daha sıklıkla katılanlar IL-1,2,6 ve 8 dir. Sitokinler, normal koşullarda kendiliklerinden salınmazlar, mutlaka bir uyarılma sonucu salınırlar. Kendisini salan hücre başta olmak üzere çevredeki hücreler üzerine etkilidir. Hangi hücre tarafından salındıysa onun çevresinde kalırlar, pek azı sistemik dolaşıma geçer. İmmün hücrelerin buraya göç etmesini, gelişmesini, arzulanan hücre tipine dönüşmesini, doku incinmesi olan bölgede tamir olayını başlatmasını sağlarlar. Bir sitokin bir başka sitokinin salınmasını temin edebilir veya engelleyebilir, aktif ve dinamik reaktantlardan oluşan hassas kimyasal reaksiyonlara girerler. Bu reaksiyonlardan herbirisi bir öncekini frenler veya bir sonrakini belirler. İltahabın yönetimini temin eder. Sitokinlerden her hangi birisinin, herhangi bir immün hücre tarafından ortama salınması tesadüfi değildir. Her bir sitokin, belirli amaçlar ile ve programlı bir şekilde salınır veya salınımı durdurulur. Önemli sitokinler şunlardır:

interlökinler, CSF (Colony Stimulation Factor), G-CSF (Granulocytes-Colony Stimulating Factor), M-CSF, interferonlar, TNF, TGF- β (Transforming Growth Factor), CF, MMIF (Monocyte Migration Inhibiting Factor), LIF (Leucocyte Migration Inhibiting Factor) ve daha pek çok endo enzimler.

Bunların içerisinde, periapikal patolojilerde önemli rol oynayan sitokinler şunlardır:

İnterlökinler:

Bu kelime, Inter-Leucocyte-Cytokin köklerinden gelir, "lökositler arası haberleşme sağlayan" anlamındadır. Bilinmesinde fayda olan başlıca interlökinler şunlardır:

IL-1 (İnterlökin-1): Önceden BAF (B Activating Factor) veya LAF (Leucocyte Activating Factor) olarak adlandırılmıştır. Bazı kaynaklarda hala bu terminoloji yer almaktadır. IL-1 molekülü, immün hücreler tarafından 31 kDa ağırlığında bir polipeptit prekürsör olarak sentez edilir ve dolaşıma geçer, buna pre-IL-1 β adı verilir. Bu molekül, aktive monositlerden salınan ICE (Interleukine-1 Activating Enzym) tarafından Asp116 ve Ala117 arasından kesilir (116ıncı konumdaki asparagine ve 117inci konumdaki alanin molekülleri kastedilmektedir). Aralarında küçük kimyasal farklılıklar olan IL-1a ve IL-1 β adında iki aktif molekül oluşur. Aktif IL-1 β molekülü 17 kDa ağırlığında bir polipeptittir, enflamazsonu azdırır. Streptokokların bir eksotoksini olan SPEB (Streptococcal Pyrogenic Exotoxin B), pre-IL-1 β molekülünü yanlışlıkla keserek aktive eder. Bu kesme doğru noktadan olmaz, His115-Asp116 arasından keser, buna rağmen bir tanesi aktif IL-1'ler oluşur. İşte bu sebeple, streptokok enfeksiyonları genellikle pürülandır ve enfeksiyon yayılma eğilimindedir (Kapur ve arkadaşları, 1993). Defektif IL-1 parçası konak tarafından antijen muamelesi görür ve enflamasyonu sistematize eder. Bütün çekirdekli hücreler pre-IL-1 salabilirlerse de asıl kaynağı monosit ve makrofajlardır. Periapikal kemik rezorpsiyonunda IL-1 β , diğerinden 15 defa daha aktif rol alır. Lenfositleri uyaran bütün antijenler makrofajlardan IL-1 salınmasına sebep olurlar. Bu stimülasyonun mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır fakat Ca⁺⁺ iyonlarının rol aldığı kesindir. Uyarılan makrofajdan açığa çıkan IL-1 lenfosit yüzeyinde IL-1 reseptörlerine tutunarak lenfositin uyarılmasını sağlar. Uyarılan lenfosit G0 fazından G1 fazına geçerek aktivasyon dönemine girer. Böyle lenfositlerin yüzeyinde IL-2 için spesifik reseptörler vardır ve ortamda (eğer varsa) IL-2'yi yakalayarak çağılmaya başlarlar. Aktive olan lenfosit gamma interferon salarak makrofajların daha çok IL-1 salmasını temin eder, böylece yeni lenfositleri G1 fazına çeker. IL-1, Tc'leri de aktive eder, Ts'leri ise baskılar, birçok hematopoetik hücrenin çoğalmasını kamçılar, akut faz proteinlerinin sentezini artırır, enfeksiyonlarda non spesifik bir savunma bariyerinin oluşumuna katkıda bulunur. IL-1, B lenfositlerinin diferansiasyonunu ve antikor sentezini provoke eder, prostoglandin salınmasını tembih eder. Prostoglandinler sistemik dolaşıma katılarak talamustaki termoregülatör merkezleri tembih eder ve konak vücut ısısını yükseltir. Bu bir alarm durumudur. Kortikosteroidler ile engellenir.

IL-2 (interlökin-2): Önceleri TCGF (T Cell Growth Factor) veya TMF (Thymocyte Mitogenic Factor) olarak adlandırılmıştır. Bu madde T lenfositleri tarafından oluşturulur. Nadiren başka lenfositler de IL-2 yapabilirler. IL-2 oluşması için T lenfositine bir antijenin başka bir hücre tarafından sunulması gereklidir. Makrofajlardan gelen IL-1 enfeksiyona özgüdür. T lenfosit stimülasyonu yani IL-2 salınması özgül değildir, yani belirli tek bir hedefi yoktur. Yüzeylerinde IL-2 reseptörü taşıyan bütün hücreler (örneğin NK) uyarılır ve davet edilir. IL-2 ile aktive olan T lenfositleri IL-3 salarlar ve bir sonraki basamağın sitokinlerini salarlar (interferon, CSF, LT, BCGF, LDCF gibi).

IL-3 (interlökin-3): Kemik iliğindeki genç hücrelerin gelişerek kana dökülmelerini hızlandırır. Osteoklastların aktive olmasını sağlar. Akut apikal apse döneminde periapekte bol miktarda bulunur. Romatoid artrit hastalığının oluşmasında da rolü vardır.

IL-4 (interlökin-4): Th hücreleri tarafından oluşturulur. B lenfositlerini aktive eder, IL-2'ye sinerjik etki gösterir, IgE reseptörlerini artırır, MMC, CTMC 'leri uyandır, mast hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırır, Tc hücrelerini aktive eder.

IL-5 (interlökin-5): Th hücreleri tarafından oluşturulur. B lenfositlerini aktive eder, IL-3 ve IL-2'ye sinerjik etki gösterir. B lenfositlerinin IgA tipinde antikor

oluşumunu artırır. Kemik iliğinde eozinofillerin gelişimini artırır, T lenfositlerine az bir uyarıcı etkisi vardır.

IL-6 (interlökin-6): Fibroblastlar, T ve B lenfositleri, monositler, endotel ve epitel hücreleri tarafından oluşturulur. Çok çeşitli hücre topluluklarına uyarıcı etkisi vardır, fakat B lenfositleri üzerine etkisi daha fazladır. B lenfositlerini IgA sentezleyen plazma hücrelerine dönüştürür. Karaciğerden akut faz proteinlerinin sentez edilerek salınmasını sağlar, bunları dokuya davet eder. Romatoid artrit ve periapikal periodontitisin patogenezine katılır.

IL-7 (interlökin-7): Kemik iliği, dalak ve böbrek hücreleri tarafından oluşturulur. T ve B lenfositlerinin gelişimini sağlar.

Daha başka interlökinler de vardır. IL-10, Th hücrelerini baskı altına alarak enflamasyonu frenler. IL-8 (interlökin-8): PML ve lökositleri davet ve aktive eder. Eğer IL-1 ile birlikte olursa (ki genellikle biri varsa, diğeri de vardır), bu durumda etkisi potansiyelize olur. Enflamasyon uzamışsa IL-8, monositleri uyarır. Viridans streptokokların IL-8 salınmasını uyaran mikrokinleri vardır. Streptococcus mutansın adezyonunu sağlayan bir ramnoz-glikoz polimeri, konak hücreden IL-8 salınmasını uyarır. Enterococcus faecium bunu yapmaz, çünkü yüzeyinde "Yop protein" adı verilen IL-8 inhibitörü bir madde vardır.

TNF (Tumor Necrosis Factor):

Başta mononükleer fagositik hücreler olmak üzere, G1 faz T hücreleri, aktive NK hücreleri ve aktive mast hücreleri tarafından salınan bir enzimdir. Bu enzimin salınması için Gram negatif bakteri duvarının temel yapıtaşı olan LPS (lipopolisakkarit) en ideal uyarandır. Bu sebeple eskiden lenfotoksin adı verilirdi. TNF, tümör hücrelerinde lizise sebep olduğu için bu isim verilmiştir. Düşük konsantrasyonda TNF şunlara sebep olur: 1. PNL, monosit ve lenfositlerin hasarlı dokunun damar endoteline tutunmasını sağlar, 2. fagositik hücreleri aktive eder, 3. immün hücrelerin bir çoğunu uyararak IL-1, IL-6 ve IL-8 salmalarını sağlar, bunlardan IL-1 zaten TNF salınımını artırdığından, böylece bir immün amplifikasyon oluşur, 4. B lenfositlerinin plazma hücrelerine dönüşmelerini hızlandırır. Eğer TNF salgısı artarsa şu etkiler görülür: 1. TNF'nin pirojen etkisi nedeniyle ateş yükselir, 2. IL-1 ile işbirliği içerisinde serumda akut faz proteinlerini yükseltir, 3. dissemine intravasküler koagülasyona sebep olur, 4. Prostaglandin sentezini artırarak osteoklastları uyarır.

APP (Acute Phase proteins):

Enfeksiyon, yanık, travma gibi uyarılar ile serumda bazı proteinlerin arttığı görülür. Bunlar IL-6 aracılıklı olarak karaciğer tarafından sentezlenen proteinlerdir. Sıcak bir düzlem üzerine konulan deney hayvanlarının serumlarında tespit edildiği için ısı şok proteinleri veya stres proteinleri adı da verilmektedir. Yaşlanmanın sebeplerinden bir tanesi olduğu ileri sürülmektedir. Başlıca APP'ler şunlardır: CRP (C reaktif protein), a-2-mikroglobulin, anti-proteinaz'lar, fibrinojen ve amiloid-A. Bunların salındığı dönemde, albumin ve transferrin sentezi azalır.

CRP (C Reaktif Protein):

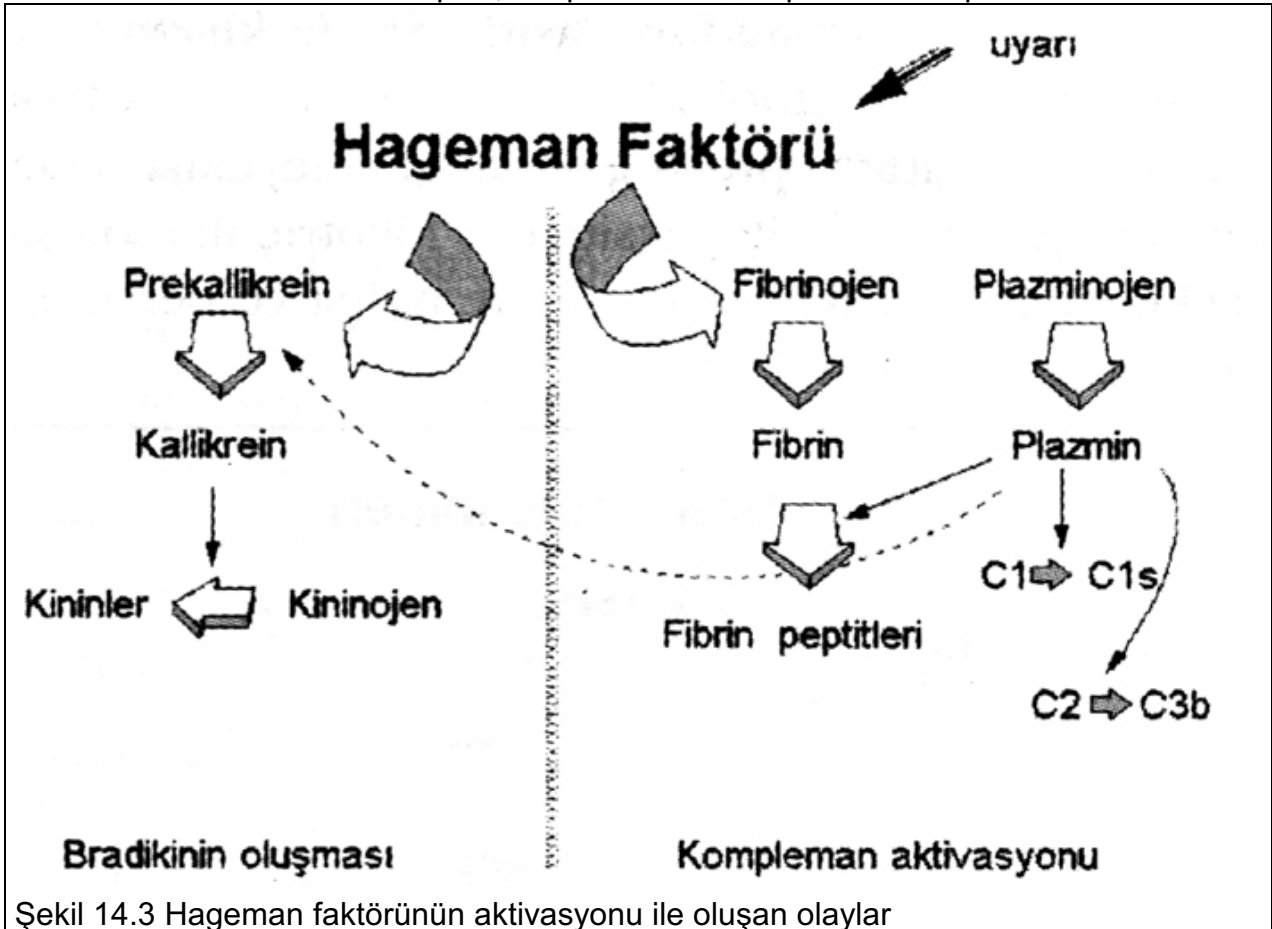
Normalde serumda belirli miktarlarda bulunan bir akut faz proteindir. IL-6 ile salınması artar. Asıl ödevi bakteri membranlarına bağlanarak opsonizasyon temin etmektir. Yani CRP aslında bir opsonindir. CRP tesadüfi olarak Pneumococcusların yüzeyindeki C proteinine bağlanma isteğindedir. Bu sebeple bu ismi almıştır. Aspergilluslara da bağlanmaya meğillidir. Romatizmal ateş, streptokoksik enfeksiyonlar ve fokal enfeksiyonlarda CRP'nin serum konsantrasyonu, normalin 100 katına kadar yükselebilir. CRP, kanın sedimantasyon hızını da artırır.

Hageman faktörü (Pıhtılaşma faktör XII):

Kanın pıhtılaşması, trombositlerin incinen kapiler endotele yapışmasıyla başlayan ve fibrinojenin fibrine dönüşmesiyle devam eden zincirleme reaksiyonlar sırasında ortaya çıkan pıhtılaşma faktörü XII, Hageman faktörü adını alır. Kuvvetli lökosit kemotaksisi yapar, makrofajları aktive ederek özgül ve özgül olmayan fagositozu artırır. Hageman faktörünü doğrudan aktive edebilen maddeler şunlardır: cam, kaolin, kollajen, bazal membranların ve damar endotel hücrelerinin yıkım ürünleri, endotoksin, sodyum urat kristalleri, tripsin, kallikrein, plasmin, lipopolisakkaritler ve faktör XI.

Hageman faktörü aktive olunca 2 önemli olay gerçekleşir (Şekil.3):

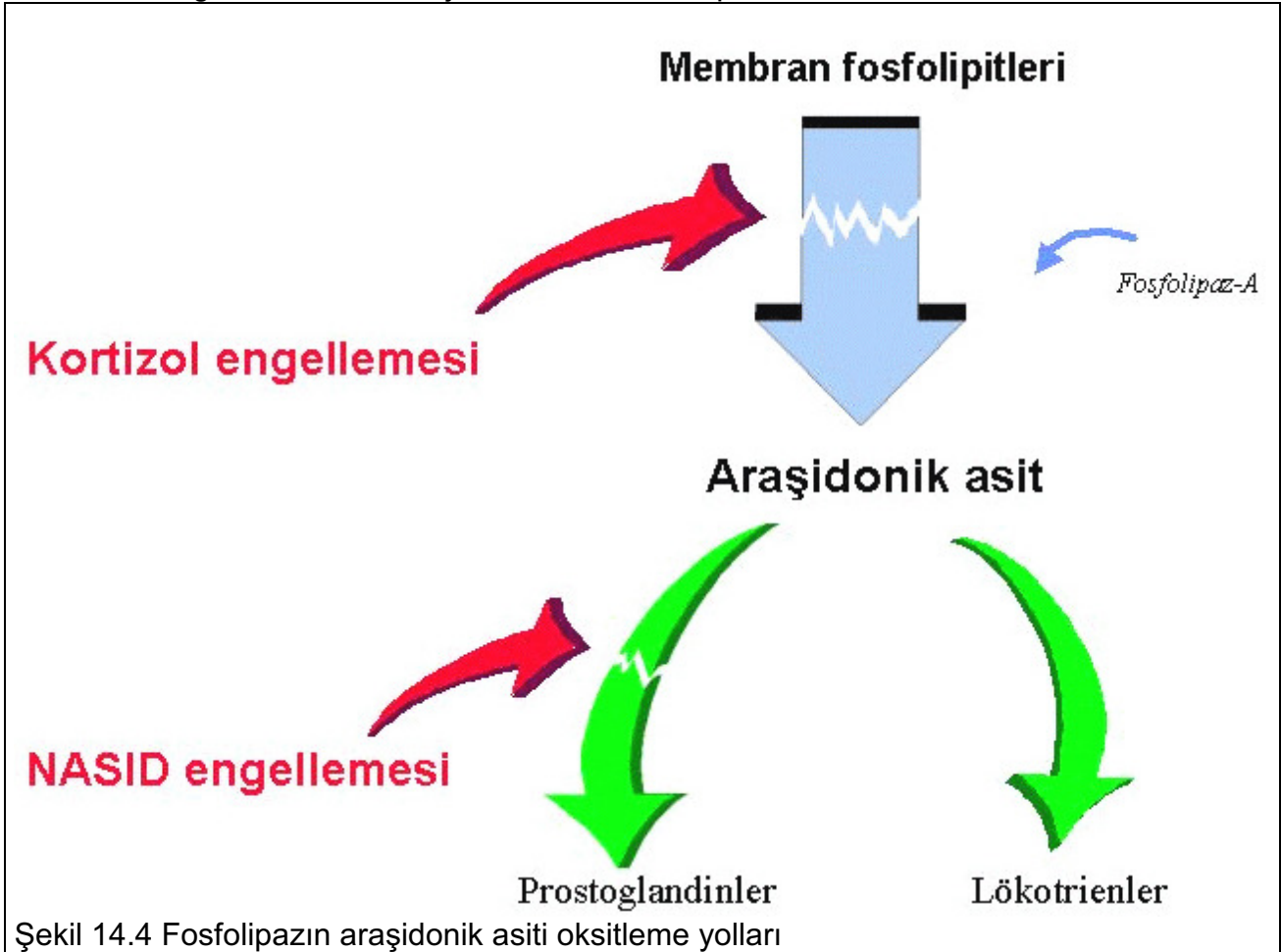
1. Kinin konversiyonu: Hageman faktörü damar endoteline temas eder etmez, prekallikrein'in kallikrein'e dönüştürür. Serbestleyen kallikrein, kininojen'i kinin'lere dönüştürür. Dokuda açığa çıkan bradikininlerin (makrofajların dışında) bir kaynağı da budur. Kininlerin en belirgin ödevleri damar permeabilitesinin artırılması, ve vazodilatasyon. Bu sırada açığa çıkan ara basamak ürünlerinden kallikrein hem kemik yıkımda rol oynar hem de, yeniden Hageman faktörünü aktive eder. Bu sistem uyarılınca iyice bilinmeyen bir sebeple mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınmaktadır.
2. Plasmin (fibrinolizin) indüksiyonu: Plasminojen, normalde kan dolaşımında bulunur. Kan pıhtılaştağında, plasminojen, plasmin'e dönüşür. Plasmin, enflamasyonda önemli rolleri olan bir mediyatör gibi davranır: 1. fibrin örtüsünü sindirir, böylece fibrinin vazodilatör etkisini ortadan kaldırır, 2. kininojen üzerine etki ederek, kinin oluşumunu artırır, 3. komplemanı aktive eder. Plasmin indüksiyonuna sebep olan yegane faktör Hageman faktörü değildir. ayrıca MPA (Macrophage Plasminogen activator), ürokinaz ve tripsin, streptokokların streptokinaz'ları plasmin'i indükler.



Şekil 14.3 Hageman faktörünün aktivasyonu ile oluşan olaylar

Araşidonik asit metabolitleri:

Memeli hücre membranları fosfolipit ihtiva ederler. Hücre zarının hasar görmesi durumunda, tamir olayları araşidonik asit (arachidonic acid) 'in metabolizması ile yürütülür. Bu metabolizmanın bir parçası olarak, araşidonik asit, 3 farklı maddeye dönüşebilir: protoglandin, lökotrien (leukotrien) ve tromboksan (thromboxane). Hücrenin hasar görmesine gerek kalmadan, fosfolipaz isimli enzimler, gerektiğinde araşidonik asiti oksitleyerek bu maddelerin ortaya çıkmasını sağlayabilir. Burada önemli rol oynayan fosfolipaz'dır, fosfolipaz'ın kaynağı nötrofillerdir. Fosfolipaz, herhangi bir memeli hücresinin membranındaki araşidonik asiti, saniyeler içerisinde oksitleyebilecek kabiliyettedir. Fosfolipaz'ın aktivitesi kortikosteroidler tarafından engellenebilir niteliktedir. Araşidonik asit metabolitleri genellikle makrofaj ve nötrofillerin sitoplazmik zarında üretilir.



Fosfolipaz, araşidonik asiti iki farklı yol ile oksitleyebilir. Eğer siklooksijenaz yolu ile oksitlerse, bu durumda, araşidonik asitten prostoglandinler meydana gelir. Eğer lipooksijenaz yolu ile oksitlerse, lökotrienler meydana gelir (Şekil 14.4). Bunlardan her iki grup ürün de pulpa ve periapikal dokularda tespit edilmiştir:

A) PG (Prostoglandin): Lipitte çözünebilir, uzun zincirli yağ asitleridir. En az 16 tane prostoglandin vardır. Enflamasyonda rol alanlar: PGE2, PGD2, PGF2a, PGI2'dir. Araşidonik asit prekürsörünün siklooksijenaz yolundan oksitlenmesi ile oluşurlar. NSAID (Non Steroid Anti Inflamatuar Drug) grubu ilaçlar bu oluşumu engeller. Pulpa ve periapikal dokularda bilhassa PGE2 (prostoglandin E2) ve PGI2 (prostoglandin I2) tespit edilmiştir. Bunlar, bazen aşırı uyarılmış lökositler ve tümör hücreleri tarafından da salınır. Prostoglandinlerin dokudaki etkisi tıpkı histamin ve diğer kininlere benzer. Yani damar

genişlemesi, ağrı eşiğinin düşürülmesi gibi etkileri vardır. Bilhassa PGE2 periapikal kemik erimesinden sorumlu tutulmaktadır. IL-1 prostoglandin sentezini artırır.

B) LT (Lökotrien): Araşidonik asitin lipooksijenaz metabolik yolu ile oksitlenme ürünleri olan doymamış yağ asitleridir. Nötrofil veya mast hücrelerinin uyarılmasıyla fosfolipaz A2 salınır, bu madde PML ve mast hücrelerini uyararak lökotrienlerin oluşmasını sağlar. Pulpa ve periapikal dokularda en fazla rastlananları Lökotrien A4, B4, C4, D4, E4'tür. Polimorf nüveli lökositler, eozinofiller ve makrofajlar üzerine kemotaktik etkileri vardır, bu hücrelerin incinmiş dokuya adezyonunu kolaylaştırır, damar permeabilitesini artırır, immün hücrelerin litik enzimlerini dışarıya boşaltmasını sağlar. NSAID'lar prostoglandinleri baskılamakta fakat lökotrienleri engelleyememektedir (Trowbridge ve Emling, 1989). Dolayısıyla, bu tür ağrı kesici ilaçlar kullanan hastalarda belirli bir süre sonra enflamasyon artmakta ve LT fazlası nedeniyle, bronş spazmı tabloya eklenmektedir. Çünkü LTD4, LTC4, LTE4 mukus sekresyonunu artırır ve bronkospazm yapar. Bunun doğal sonucu olarak, NSAID kullanan hastalarda öksürük nöbetleri başlamaktadır. Bu bronş spazmından lökotrienler sorumludur. Üretici firmalar ise bunun basit bir allerji olduğunu iddia etmektedir.

Kortikosteroidler fosfolipaz aktivasyonunu bloke ettikleri için, hem lökotrienlerin hem de prostoglandinlerin üzerine engelleyici etki gösterir. Belkide bu sebeple sayısız kök kanal dolgu maddesinin yapısına kortikosteroid ilave edilmiştir. Burada bir soru işareti bulunmalıdır. Kök kanalı dolgu maddeleri kortikosteroid ihtiva etmeli midir? Yorum okuyucuya bırakılmıştır.

TGF-β (Transforming Growth Factor):

Bu madde normalde serumda pek az miktarda bulunur. Enfeksiyon sırasında konsantrasyonu yükselir. Görevi yeni damar oluşumunu sağlamaktır. Ayrıca başka bir özelliği de; gayet spesifik bir etki ile bazı hücrelerin çoğalmasını ama bazılarının azalmasını temin etmektir. Adeta immün cevabı durdurabilmek için gereken her etkiyi gösterecek bir özelliği vardır. T hücrelerinin mitotik aktivitesini azaltır, makrofaj aktivasyonunu engeller, pekçok sitokini nötralize ederek hedef dokuya varmalarına engel olur, Tc hücrelerini pasif hale getirir. İmmün sistemin fren mekanizmalarından birisidir. Kronik periapikal enfeksiyonda ve periapikal kist oluşumunda, periapikal dokularda varlığı tespit edilmiştir.

MIF (Migration Inhibition Faktor):

İltahap sahasına ulaşan makrofajları hareket edemez hale getirir. Muhtemelen makrofajların buradan kaçmalarına engel olmaktadır.

İnterferon:

İmmün hücreler ve immün savunmaya katılmayan hücreler tarafından salınan polipeptitlerdir. Kaynağını aldığı hücreye ve vazifelerine göre sınıflanırlar.

ILF-a (Alfa interferon): Lökositlerde ve monositlerde sentezlenir, virus hastalıklarında önemli görevler alırlar.

ILF-β (Beta interferon): Fibroblastlarda sentezlenir, virus hastalıklarında önemli görevler alırlar. Hem a hem de β interferon virus teması ile sentezlenir, virusa değil, konak hücreye özgüdür. Yani, bir virusa karşı üretilen fare interferonları insan hücrelerini bu virus karşı koruyamazlar.

ILF-G (Gamma interferon): T hücreleri tarafından sentezlenir, immün koordinasyon sırasında önemli görevleri vardır. Makrofajlardan TNF ve IL-1 salınmasını regüle ederler. Osteoklastların uyarılmalarını engellerler. Periapikal dokuda kronik enfeksiyon döneminde bulunur.

Yukarıda anlatılanlar dışında pekçok sitokin, enflamasyonda rol alır. GMCSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), MMCSF (Monocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) ve daha pek azı tanımlanabilmiş sayısı önceden kestirilemeyecek kadar fazla olan enflamasyon salgısı vardır. Hepsinin ayrı bir önemi ve rolu bulunduğu zannedilmektedir.

KOMPLEMAN SİSTEMİ:

1888 yılında tesadüfen yapılan bir gözlem sırasında, memelilerin taze serumlarının bazı bakterileri erittiği ortaya konmuştur. Serum, kanın şekilli element ihtiva etmeyen sıvı kısmıdır ve bakterileri seçerek öldürecek savunma hücrelerinden yoksundur. Taze serum içerisinde bakterilerinin lizis olmalarını sağlayan nedir? İlginçtirki, serum ısıtıldığında (56 C, 30 dakika) bakteriler lizis olmamaktadır. O halde, serum içerisinde ısıtılmakla inaktive olan bir başka savunma mekanizması daha bulunmalıdır. Bu gün, bu sisteme **kompleman (complement) sistemi** diyoruz.

Kompleman sisteminde 1 den 20 ye kadar numaralandırılmış β -globulin yapıda proteinler rol oynar. Bu proteinler, "complement" kelimesinin baş harfi olan C ile adlandırılır. Bakteriyolizis olayını sağlayan ilk 9 tanesidir ve C1, C2,...C8, C9 olarak numaralandırılır. Kompleman sistemi kısmen hücreden bağımsız, özgül olmayan konak savunmasını oluşturur. Normalde serum içerisinde bulunan her bir kompleman proteini bir çok molekülden oluşur. Bu parçalar, Ca^{++} tarafından bir arada tutulur. Kompleman proteinleri, mikrop antijenlerinin uyarısı ile, bağlı oldukları molekülden koparak serbestleşirler ve zincirleme bir reaksiyonu başlatırlar. Bu reaksiyon 9.uncu hamlede mikrop hücresinin lizisi ile sonuçlanır. Kompleman sistemin aktivasyonu iki yoldan olur: 1. Klasik yol ve 2. alternatif yol.

Klasik aktivasyon yolu: Komplemanın bu yöntem ile aktive edilebilmesi için antijenin, özgül antikorlar ile bağlanmış olması kolaylık sağlar. İlk önce C1'i oluşturan "q" parçası antijen antikor kompleksini tanır, bulunduğu C1 kompleksinden kopar ve antijen antikor kompleksine yapışır. C1 yapısında bulunan r ve s parçaları serbest hale gelir. Açıkta kalan bu parçalara C1s ve C1r diyelim. Bunlardan C1s, aslında iyi bir C4 avcısıdır. C4 molekülünü bulur ve ondan küçük bir parça koparır. Kopan parça C4a'dır ve hızla bozunarak yok olur. C4'ün geride kalan C4b parçası antijene bağlanır. Bundan sonra C2 devreye girerek C4b'ye bağlanır. Fakat bu bağlanma için ortamda mutlaka Mg^{++} bulunuyor olmalıdır. Şimdi C2'nin, antijen taşıyan parçaya mesela mikrop hücresine bağlanması gereklidir. O sırada ortamda bulunan C1s molekülü, C2'den bir parça kopartır. Ortamdaki C1s'nin neden serbest C2'den parça kopartmadığı bilinmemektedir, C1s sadece antijene yapışmış olan C2'den parça kopartabilmektedir. C2'den geriye kalan C2a parçasıdır ve antijeni taşıyan (membranı) sıkıca kavrar. Şimdi artık, antijenik yüzeyde C4b2a kompleksi vardır. İşte bu kompleks **C3 konvertaz** adını alır (convertase=dönüştürücü).

Olay zincirleme olarak devam eder. Sistemik ve çok hızlıdır. Bu defa, C3 konvertaz, C3 proteininden C3a parçasını kopartır, geride kalan C3b parçası antijenik yüzeye önceden yapışmış bulunan kompleksi sarar, ve onu geniş bir yüzeyde örter. (Bu zincirleme reaksiyonun bu halkasını aklınızda tutunuz. Tam burada, kompleman sisteminin güçlü bir firen mekanizması vardır).

Bu yeni oluşan molekül C4b2a3b kompleksidir ve diğer adı C5 konvertazdır. Bu kompleks, C5 molekülünden a parçasını kopartarak uzaklaştırdıktan sonra, geride kalan b parçasını kendi üzerine çeker, C4b2a3b5b kompleksini oluşturur. Bunun adı C6 konvertaz'dır ve bu parçanın ömrü 0.1 saniyedir. Bu kompleks, C7'nin b parçasını üzerine alarak C8 konvertazı oluşturur. Bu molekül lipofiliktir antijen taşıyan hücrenin

membranındaki lipit tabakaya tutunur ve hafifçe içeri geçerek polimerize olur. Bu arada, C8b'yi kendi üzerine çeker.

(Not: Burada açığa çıkan C3a hiç bir yere bağlanmaz ve 77 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Peptit zincirinin son halkasında arjinin bulunur. Dolaşıma katılan bu madde aşırı duyarlılık tepkimelerine sebep olur. C5a'da böyle davranır. Bu iki kompleman artığına **anafilatoksin** adı verilir).

Membrana hücum kompleksi: Sıra C9'a geldiğinde zarar verilecek hücre zarında C4b2a3b5b6b7b8b kompleksi vardır ve zar çukurlaşmış vaziyettedir. C9 molekülü bu komplekse yapışır ve hedef membranda binlerce delik açar. Bu deliklerden her birinin çapı 100-115 Å'dür. Hedef hücrenin osmotik dengesi bozulur ve lizis olur.

Buraya kadar gerçekleşen olaylar zinciri klasik yoldur. Bu zincirleme reaksiyonun bir başka tetik mekanizması daha vardır:

Alternatif aktivasyon yolu: Kompleman sisteminin aktivasyonu C3 proteininin parçalanmasıyla başlar (C1 değil). Fakat hangi C3 konvertaz, C3 molekülünü uyararak olayın içerisine çekmektedir? Olay kendi normal sırası ile başlasa ve devam etseydi C4b2a kompleksi C3 konvertaz görevi görecekti fakat, C3 nasıl doğrudan uyarılmaktadır?

Burada C3'ü tetikleyen başka moleküller olduğu zannedilmektedir. Mekanizması gayet karmaşık fakat gayet sistemattir. Buradaki mekanizma serumdaki Faktör A, B, C, D,.. adı verilen bazı proteinlerin aynen kompleman sisteminde olduğu gibi birbirlerini aktive ederek, zincirleme reaksiyonlar ile Bb molekülünü oluşturması ile son bulur. Bu molekül (Bb), C3 konvertaz gibi etki ederek, C3'ü tetikler. Daha sonra bu molekül serum properdini ile birleşir veya yıkılır. C3b zara giderken C3a (anafilatoksin) serbest kalır. Olayların devamı aynen yukarıda anlatıldığı gibidir, sadece başlangıcı C1 den değil C3 'den olur. Dikkat: Bu yol ile kompleman uyarılmışsa C1, C2 ve C4 reaksiyon dışında bırakılır.

Bazı bakteri antijenleri doğrudan C3 konvertaz etkisi göstererek, C3 protein kompleksi içerisinden C3b'yi kendi üzerlerine çekerler. Bunlar talihsiz bakterilerdir, çünkü kendisini yok edecek kompleman reaksiyonunu kendisi başlatmaktadır. Diğer bazı bakteriler (bilhassa Neisseria grubu) ise C5 parçasını kuvvetle iterler ve yıkarlar, bu bakteriler ile oluşan enfeksiyonlarda kompleman sisteminin C5 parçası zarar görür (menenjit, belsoğukluğu gibi).

Kompleman sisteminde zincirleme reaksiyonlar sırasında bir çok molekül bir diğerini tetiklemektedir. Bu olaylar profesyonel bir ekip çalışmasına benzer. Yeni meydana gelen moleküller, bir öncekinin etkisini artırmaktadır. Dolayısıyla kendi kendisinin etkisini artırmaktadır. Bu, üstel bir fonksiyondur ve olayların ivmesini (hızlanma hızliliği) artırır, böyle reaksiyonlar bir patlama şekline dönüşür. Buna immün amplifikasyon denir. Bu özellik, konak için bir tehlikedir. Kompleman sistemi bir defa harekete geçerse nasıl ve nerede duracaktır?

Serumda "C1 inaktivatör" ve "C3b inaktivatör" adı verilen iki protein bulunur. İşte bunlar kompleman sisteminin firen mekanizmalarını temin eder. C3b inaktivatör sadece alternatif aktivasyon yolunu inhibe eder. C1 inaktivatör, klasik aktivasyon yolunda duraksama yaratır, alternatif aktivasyona bir etkisi yoktur. C1 inaktivatör, aynı zamanda kinin, kallikrein metabolizmasına ve Hageman faktörünün uyarılması üzerine de inhibitör etki gösterir. Bazı insanların serumunda C1 inaktivatör, doğumsal defektlidir veya hiç yoktur (herediter anjiyonötik ödem). Bu proteinler sağlıklı kişilerin serumlarında eser miktarda bulunurlarken, kompleman aktive olduktan sonra ve zara hücum kompleksi oluşuktan sonra serum konsantrasyonlarında artış olur (hatırlatma: iki zıt mekanizmanın birden başlatılması kuralı). İmmün sistem içerisinde sayısız immün amplifikasyonlar vardır. Hepsinin birer feed-back mekanizma ile çalışan durdurucu sistemleri de vardır.

Kompleman aktivasyonu ile şunlar sağlanır:

1. Her bir kompleman parçası bir diğerine bağlandığında T lenfositleri, fagositler ve NK hücreleri için daha cazip olurlar. Fagositik hücreler için hedef teşkil ederler ve fagositik hücrelerin bu antijenik yapıyı tanımalarına yardım ederler. Böyle önceden işaretlenmiş antijenik yapıların fagositik hücreler tarafından yutulmasına **opsonizasyon** denir. Opsonizasyonda fagositlere davetiye anlamında rol alan kompleman parçalarına topluca **opsonin** denir.
2. Kompleman proteinlerinin kompleks oluşturmayan parçaları dolaşımdaki savunma elemanlarını buraya çeker ve iltihabın gidişini etkileyecek mediatörlerin salınmasını uyarır/artırır.
3. Kullanılmayan parçalar, kendi başlarına bir vazoaktif mediatördür, kapiler permeabiliteyi artırarak buraya daha fazla serum gelmesini sağlarlar (anafatoksin gibi).
4. Bunları yapabilmek için konak savunma hücrelerine büyük ölçüde ihtiyaçları yoktur.

AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI:

Antijenin kabulü ile tetiklenen immün sistem ne zamana kadar cevap vermeye devam eder? Antijen tamamen kaybolunca ortamdaki antikör fazlası, antijen-antikör kompleksleri ne olur?, İmmün amplifikasyon nedeniyle gittikçe artan cevap nasıl durur?

Eğer immün sistemin bir fren sistemi bulunmasaydı, bu reaksiyonlar muhtemelen konağın hayatı boyunca artarak devam ederdi. Antijenin kompetan hücrelere sunulmasını hemen takiben immün sistemin baskılayıcı hücreleri de aktive olurlar. Bunlar Ts lenfositlerdir. Ayrıca TGF- β salınımı da artmaya başlar daha bir çok mekanizma immün sistemin artan faaliyetlerine engelleyici yönde etki gösterir. O halde, immün cevap bir "**kuvvetler dengesi**" şeklinde başlar, öyle devam eder ve son bulur. Burada immün faaliyetleri destekleyen ve onu durduran iki antagonist mekanizmadan bahsetmek gerekir. İki kuvvet arasındaki etkileşim, ortamdaki antijen konsantrasyonu ile koordine edilir. Antijenik uyarının artması immün faaliyetleri destekleyen mekanizmaları uyarmakta fakat engelleyen mekanizmaları doğrudan uyarmamaktadır. Örneğin antijenler doğrudan B hücrelerini ve fagositleri uyarabilirler ama Ts hücrelerini uyaramazlar. Bu da göstermektedirki immün sistemi durduran mekanizmalar eksojen uyarılara sağırdır, sadece endojen komutlar ile yönetilir. Böyle olması da gerekir.

Bu koordinasyon bozulursa ne olur ? Engelleme lehine immün koordinasyon bozuklukları, immün tolerans geliştirirken, destekleyici sistemin lehine bozulan dengeler aşırı duyarlılık reaksiyonlarını geliştirir.

Dört tip aşırı duyarlılık reaksiyonu bilinmektedir ve hepsinde de engelleyici mekanizmalar suskundur veya yetersizdir veya yanlış hedefe baskı yapmaktadır:

TİP-1 aşırı duyarlılık: Konağa giren antijen, dakikalar hatta saniyeler ile ölçülebilecek kadar kısa bir süre içerisinde abartılmış bir immün cevap görür. Buna anafilaksi veya atopik allerji de denir (eğer konak, insan ise, "atopik allerji" terimi tercih edilir). Antijen hiçbir hücreye sunulmadan, hemen giriş yerinde veya dolaşıma geçer geçmez, bazofil ve mast hücreleri tarafından yakalanır ve kabul edilir. Hemen oluşan antikörler kana dökülür. Bunlar IgE tipindedir. Normalde IgE tipi antikörler serumda 50 mg/ml konsantrasyonda bulunurlar fakat anafilaksi durumunda konsantrasyonları 1000-3000 mg/ml'ye ulaşır. Mast hücreleri, kendi salgıladıkları IgE antikörlerine duyarlıdırlar. Kendi salgıladıkları IgE ile temasa gelince uyarılırlar ve daha çok antikör salarlar. Artan uyarı ile, mast hücrelerinin yüzeyindeki fosfolipaz C aktive olmakta, fosfatidil inositol bifosfatı yıkarak inositol trifosfat (IP3) ve diakilgliserol (DAG) oluşturmaktadır. IP3 mast hücrelerinin endoplazmik

retikulumlarında bağılı şekilde bulunan Ca^{++} iyonlarını serbestleştirmektedir. Tam bu sırada DAG isimli enzim, zar üzerinde fosfokinaz C'yi aktive ederek myosin protininin kasılmasını sağlar, böylece mast hücrelerinin sitoplazmasında granüler vaziyette bulunan histamin sekrete edilir (**degranülasyon fazı**). Fosfokinaz C, Hageman faktörünü de uyarır. Mast hücreleri ve bazofiller, degranülasyon fazına girerken antijen ile temas etmek zorunda değildirler. Bazen C3a ve C5a parçaları, degranülasyonu başlatabilir. Uyarılan mast hücreleri ve bazofiller bol miktarda IL-1, IL-2 ve IL-6 salarlar. Diğer immün hücreleri olayın içerisine çekerler. Hızla gelişen zincirleme reaksiyonlar sonucunda sitoplazmalarında granüler şekilde bulundurduğu histamini ve serotonin'i ekzositoz ile dışarı boşaltırlar. Bu maddelere vazoaaktif aminler denir. Bunlardan en önemlisi histamindir, 3 farklı histamin bilinmektedir: H1, H2 ve H3. Bu maddelerin etkisi ile bronşlar kasılır, solunum derinliği azalır. Hasta süratle bronkospazma sürüklenir. Barsak kasları bir düz kastır ve vazoaaktif aminler ile kasılır, bu durum karın ağrısına, bulantı ve kusmaya sebep olur. Hipotalamus etkilenecek ateş yükselir. Bu mediyatörlerin sebep olduğu vazodilatasyona bağılı hipotansiyon ve dolaşım yetmezliği görülür. Bu durumdaki hastayı kurtarabilmek için adrenalin enjekte edilmelidir (antihistaminik değil!). Böylece nkolinerjik uyarı ile hastanın jayati fonksiyonları iade edilir. Beklemeden, hemen arkasından antihistaminikler enjekte edilerek, serumdaki serbest histaminin daha fazla reseptöre bağlanması engellenmelidir. İlk enjekte edilen adrenalin olmalıdır. IgE antikoru ve vazoaaktif aminler serumda 2.5 gün aktivitelerini korurlar, mast hücre yüzeyinde ise 12 hafta aktif olarak kalırlar. Bu residüel yapılara karşı immün sistemin muhtemel ani cevaplarını baskılayabilmek için kortikosteroidler daha sonra enjekte edilmelidir. Mast hücrelerinin böyle reaksiyonları otosomal geçişlidir yani ailesel duyarlılıktan bahsedilebilmektedir. Hangi maddenin, hangi konakta, ne zaman anafilaksi oluşturabileceğini önceden kestirmek zordur. Bunun ötesinde, bir kimyasal maddeyi defalarca tolere eden konak, aynı madde ile bir sonraki karşılaşmada anafilaktik reaksiyonlar gösterebilmektedir. Bunun sebebi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; mast hücreleri ve bazofillerin yeni sentezledikleri lipit tabiatındaki aracı maddeler sorumlu tutulmaktadır. Bu maddeler, proteinkinaz A ismi verilen ve akut immün cevapların fren mekanizmasını oluşturan enzimi bloke etmektedir. Proteinkinaz A ortamda mevcut olduğunda, olayı degranülasyon fazında durdurur. Eğer bu mekanizma tamamen durmaz ve kısmen çalışırsa, lokal anafilaksi veya geç anafilaksiden bahsetmek mümkündür. Anafilaktik reaksiyonlar sadece antijen temasının bulunduğu dokuda sınırlı olarak kalır, hayati tehdit oluşturmaz, sistemik etki görülmez.

TİP-2 aşırı duyarlılık: Antijene karşı yürütülen sistemik mücadele başarı ile gerçekleşmiş, antijene özgül reseptörler antijenik determinantı yakalamış ve sıra fagositoza gelmiştir. Fagositik hücreler, antijenik determinanta yapışan özgül IgG ve IgM antikoru Fc (Fragment Cristalizable) parçalarından yakalarlar. Fakat antijenik determinantı üzerinde taşıyan bu yapı, fagositik hücreden daha büyüktür ve fagositoz gerçekleşemez. Aslında, PML'lerden bir kaç tanesi birleşerek büyük bir fagositik hücre haline gelerek, makro partikülleri sindirebilirler fakat ortamda bol miktarda IL-1 ve IL-2 olduğunda, bu özellikleri yavaşlar. İşte bu durumda, fagositik hücreler hedefe en yakın mesafede lizozimlerini dışarı boşaltırlar. Buna ekstraselüler lizis denir. Yani fagolizozom içerisinde olması beklenen oksijen patlaması ve digestion olayları konak dokusunun hücreler arası bölgesinde olur ve konak hücreler bundan zarar görür. Bu olayda rol alan hücreler NK, T lenfositleri, trombosit, nötrofil, makrofaj, monosit, eozinofil'lerdir. Bunlar (bilhassa makrofajlar) prostoglandin ve Lökotrien B4 salarak olayı daha da büyütürler, çünkü bu mediyatörler bir süre sonra mast hücrelerini ve bazofilleri davet ederek olaya minör seviyede lokal Tip-1 aşırı duyarlılığında eklenmesini sağlarlar. Zaten aşırı duyarlılık

reaksiyonlarından bir tanesi meydana gelmeye başladığında, olayın arka planında diğerlerini başlatacak geçitler oluşur. Bu sebeple, hiç bir immün mekanizmayı tek başına incelemek mümkün olmamaktadır, aralarındaki sınırlar keskin çizgiler halinde değildir. Her seviyede etkileşim vardır.

Parazit enfeksiyonlarında parazitler fagositik hücreden çok büyüktür ve böyle aşırı duyarlılıklar görülür. Ayrıca uygun olmayan kan grubu tansfüzyonlarında, annenin kan grubunun rh, fetusun RH olduğu gebeliklerde bu tip reaksiyonlar görülür (RH = rhesus faktörü demektir, küçük harfle yazıldığında negatif anlamına gelir). Annenin anti-RH antikoru, fetusun eritrositlerini hemolize ederek bilirubinemi ve doğumsal anemiye sebep olur (eritroblastosis fetalis). Ayrıca bazı sulfanomid grubu antibiyotikler (sedermid) trombositlerin yüzeyine yapışıp, antijenik etki uyandırabilmektedir. Bu maddenin ortadan kaldırılabilmesi için immün sistem, kendi trombositlerini ortadan kaldırmak üzere hedef belirleyebilir (trombositik purpura). Benzer mekanizma ile sistemik lupus eritematozus gelişebilir, bu hastalıkta konak, kendi eritrositlerini hedef seçmiştir. Böbrek nakli, doku nakli gibi bütün heterotransplantasyonlarda böyle hastalıklar gelişebilir (doku reddi).

TİP-3 aşırı duyarlılık: Her basamak doğru gelişmiş, fakat antikor üretimi fazla olmuştur. Bu durumda serbest antikorların ortadan kaldırılması için bu parçalar hedef tayin edilmiştir. Konağın kendi antikorlarını hedef tayin etmesi için antijen/antikor oranının en az 1000:1 olması gereklidir. Bu tip aşırı duyarlılıkta, primer hedef serbest antikor molekülüdür, sekonder hedef ise antijen-antikor kompleksleridir.

Antijen-antikor komplekslerinin toplandığı dokular genellikle damar endoteli, eklemlerin sinovyal sıvıları, böbrek glomerülleri, endokrin bezlerin parankimalleri, bazal membranlar ve kalp kasıdır. Yeni gelişen immün saldırı bu dokularda ortaya çıkar. (Bu organ ve dokular, fokal enfeksiyonlardan zarar gören dokuların bir listesi gibidir, Bkz, Fokal Enfeksiyon). PML'ler buraya göç etmeye başlarlar, kompleman kendi oluşturduğu antijen-antikor kompleksini yok etmek için yeniden aktive olur. Bu kompleksin bir ucunda antikorun Fc parçası bulunduğu için NK hücreleri bu yapıyı tereddütsüz tanırlar ve üzerine litik enzimler boşaltırlar. Bu enzimler konağın eklem, böbrek ve kalp kası içerisine yayılarak konağa zarar verir. Ayrıca, Fc parçasını tanıyan bütün fagositik hücreler, özgül olmayan fagositoza başlarlar. Fc reseptörleri trombositlerde de vardır. Trombositler, bu dokulara agrege olur ve hedef dokuda vasküler kollaps gelişir. Mast hücreleri ve bazofiller de dokuya gelerek gayet lokal seyreden bir Tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonunu tabloya ilave ederler, böylece harabiyet "vaskülit" kimliği kazanır ve giderek artar. Bu reaksiyona Arthus reaksiyonu da denir. Arthus reaksiyonuna örnek olarak, serum hastalığı, çiftçi dudağı hastalığı ve sürekli inüslin enjeksiyonları yapılan bireylerde inüslin molekülüne karşı gelişen immün cevaplar verilebilir. Bu olayı, periapikal dokularda da inceleyeceğiz.

TİP-4 aşırı duyarlılık: Konağa girmiş bir antijen vardır, APC'ler tarafından T hücrelerine sunulmuştur, monoklonal T serileri bolca kana dökülmüştür fakat antijenik uyarının konaktaki adresi tespit edilememektedir, veya antijen ile sıcak temas temin edilememektedir.

Dikkat edilirse, buraya kadar anlatılan ilk üç aşırı duyarlılık reaksiyonunda IgE, IgG ve IgM antikorları rol alıyordu ve tamamen sıvısal cevaplarda koordinasyon kusuru vardı. Halbuki Tip-4 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında T hücreleri rol almaktadır. Bu sebeple bunun diğer adı hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonudur. İlk üç tanesi antijenik uyarının durdurulması veya kortikosteroid uygulanması ile biraz daha kolay durdurulabileceği veya yavaşlatılabileceği halde, hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonları biraz daha zor engellenebilir. Çünkü bunda kimyasal maddeler değil, uzman T hücreleri rol alırlar.

Uzun süre aktive olmuş T lenfositleri, uyarı sinyalin geldiği yönde toplanarak, CF salar ve etrafına makrofajları toplar, MIF ve MMIF salarak bunları burada hareketsiz hale getirir. Sinyalin geldiği yöne giden kan damarları etrafında LAF salarak, bol miktarda PML

davet eder. O bölgeye giden ve oradan dönen kan akımının PML'ler arasından olmasını sağlar. IL-2 ve IL-6 ile UMC (Undifferentiated Mesenchymal Cell)'ler fibroblastlara dönüşür. ECF, EGF (Epithel Growth Factor), GF (Growth Factors) salınarak fibro-epitelyal ve granülatöz gelişme sağlanır. Bu sırada serumda RF (Rheumatoid Factor) yükselir. Böylece uyarı sinyalinin geldiği bölgeyi fibröz bir kapsül ile çevirir. Bu yapıya granülom denir. Granülomlar için en demonstratif örnek akciğer tüberkülozundaki granülomlardır, ayrıca sarkoidosis, lepra, berilyosis ve bazı parazit hastalıklarında da granülomlar görülür. Apikal granülomların meydana gelmesinde, kök kanal(lar)ı içerisinde periapikal dokulara sızan antijenik uyarıların da rolü olduğuna inanılmaktadır. Lenfositler, kök kanalı içerisine giremediği ve antijenik uyarıya temas edemediği için periapikal fibroepitelyal lezyonlar gelişebilmektedir. Bunlar granülatöz Tip-4 aşırı duyarlılık adını alır. Bu reaksiyonların, bundan başka, tüberkülin tipi, kontakt dermatit tipi, Jones-Mote reaksiyonu gibi çeşitleri de vardır. Son yıllarda troidizm, karatakt ve diğer bazı dejeneratif hastalıkların (hatta yaşlanmanın) aslında birer Tip-4 aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğuna dair kuvvetli ipuçları elde edilmiştir.

Antijenin tanınması ve kabulü:

B lenfositleri iki boyutlu molekülleri tanır. Üç boyutlu kompleks moleküllerin onlara başka hücreler tarafından T lenfositlerine sunulması gerekir. T lenfositleri tek başına bulunan antijeni tanımaz. Bir takım hücreler, antijeni tanımalı, parçalarına ayırmalı, yabancı determinantı bulup kompleks antijen parçası içerisinde koparıp almalıdır, daha sonra bu antijenik determinantı T lenfositlerine sunmalıdır. İşte bu hücreler APC (antijen sunan hücreler) olarak bilinir. T lenfositleri kendisine sunulan antijenin hangi hücreden geldiğini anlayamazsa reaksiyon vermez. Bu sebeple APC, kendisine ait olan bir endo antijeni, yabancı antijen ile beraber olarak T lenfositine sunması gerekir. Ancak bu koşullar altında T lenfosit uyarının bir dost hücreden geldiğini anlayarak, kendisine sunulan antijenik determinantı işleme tabi tutar. Bütün bu olaylara antijenin sunulması (antigen presenting) denir. Buradan da anlaşılacağı gibi, APC mutlaka MHC sınıf 1 veya MHC sınıf 2 antijeni taşıyor olmalıdır.

Antijenin APCler tarafından algılanması için fagositoz gerekli olmayabilir. Antijen, dolaşımdaki seyri sırasında lenf düğümü gibi lenforetiküler dokulara ilk temas ettiğinde, burada yakalanabilir ve tanınabilir. Antijenik molekülün hedef olarak tayin edilen determinantı (buna nasıl ve hangi mekanizma ile karar verildiği bilinmemektedir), HLA endo antijenlerinin kovuğuna oturtulur. Bu kovuk 15-20 aminoasit alacak büyüklüktedir ve yumuşaktır. Antijenin bu parçasına **immünojenik peptit** denir.

Antijenin işlenmesi, sunulması ve selüler cevabın oluşması:

İmmünojenik peptik yakalandıktan sonra bunun nasıl yok edilmesi gerektiğine karar verilir. Bu partikül (makromolekül, virus veya bakteri) lizis ile parçalanmalı mı, yoksa, özgül antikolar ile bağlandıktan sonra fagosite mi edilmeli? Bu kararı APC'ler verir. Bu mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Neden bazı antijenlerin farklı muamele gördükleri bilinmemektedir. Muhtemelen hafıza hücrelerinin veya genetik faktörlerin burada rolü olabilir. APC, bilinmeyen bir sebeple şöyle kararlar verebilir:

A- Ekzojen antijen muamelesi: Konak hücre bu antijeni Th hücrelerine sunmaya karar vermiştir. Bu durumda önce bütün antijenik partikülü fagosite eder, veya büyük bir parçasını kopararak fagosite eder. Endozom adı verilen bir keseye hapseder (bu bir fagozom değildir). Endoplazmik retikülümü üzerinde taşıdığı litik enzimlerini bu keseye yapıştırarak endozom içerisine boşaltır ve antijenik yapıyı parçalarına ayırır. Bu parçalardan uygun gördüğünü, kendisine ait MHC sınıf 2 antijeni ile birleştirir ve ters

pinositoz ile dışarı bırakır. Bu işlem, adeta bir antijen parçasının işaretlenip salıverilmesi gibidir ve yaklaşık 1-3 saat sürer. Artık bu antijenik determinant Th hücreleri tarafından kolayca yakalanacaktır. Hedef bellidir, yoketme metodu tespit edilmiştir. Bu bir üst makama "sunulma"dır.

Burada cevabı henüz verilmemiş sorular vardır: neden APC, bu molekülü tamamen parçalamamaktadır, neden bazı antijen parçalarını değilde özellikle bir tanesini alıp, kendi antijeni ile işaretlemektedir? Acaba bu parçaların içerisinde konağın kendisine en benzemesini mi seçip, tespit etmektedir?, daha önemlisi bu antijenin kendisine ait bir molekül olup olmadığını nereden anlamakta ve neye göre karar vermektedir?

İlginçtirki, eğer bir mikrop antijeni dışarıdan enjekte edilirse APC'ler tarafından MHC sınıf 2 antijenine bağlanarak Th'lara sunulmakta iken, aynı antijen konakta çoğalarak yayılmakta olan bir mikroorganizmadan geliyorsa o zaman MHC sınıf 1 antijenlere bağlanarak Tc hücrelerine sunulur. Bu ayırımın nasıl yapıldığı bilinmemektedir.

APC'ler tarafından iyice tanımlanan ve hatta nasıl yokedileceği dahi tespit edilen antijen parçası, T hücrelerinin yüzeylerinde MHC antijenlerini tanıyan reseptörler tarafından yakalanırlar. Makrofaj, ve B lenfositlerinin yüzeylerinde de aynı reseptörlerden bulunduğu için, bu hücrelerde T lenfositlerine sunulan antijenden haberdar olurlar.

Makrofajlar CSF salarlar, işaretlenmiş antijen taşıyan her parçayı sindirmek üzere sayıca artmaya başlarlar. Ayrıca Th tarafından salgılanan sitokinler (IL-1, IL-2) kemik iliğinden yeni monosit serilerinin kana dokulmesini temin eder. Bu monositler süratle makrofajlara dönüşür ve işaretli antijeni öğrenir. Bu antijeni ve onu taşıyan her makromolekülü bir hedef kabul ederek fagositoz yapar.

MHC sınıf 2 antijenleri, Th lenfositinin yüzeyindeki CD4 molekülünün oyuğuna oturabilir ve biliyoruzki, CD4 sadece Th hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Son yıllara kadar MHC sınıf 2 molekülü ve immünojenik proteinin ayrı ayrı tanındığı zannediliyorken, son yıllarda bu ikisini aynı anda tanıyan bir reseptörün (TCR-2) Th lenfositlerinin yüzeyinde bulunduğu gösterilmiştir. Th yüzeyinde ayrıca CD3 molekülü de bulunur. Bu molekül, 7 peptit zincirinden oluşur. Molekülün gamma, epsilon ve delta zincirleri hücrenin dışına birer domain (ilmik, halka) ile uzanırlar ve TCR-2 ile temas halindedirler. Zincirin diğer ucu hücre içerisine girerek negatif yüklü aspartik asit kökleri ile son bulur. Bu molekül, Th hücrelerinin içi ve dışı arasında bir köprü vaziyetindedir, ve TCR-2'lerin üzerine "MHC sınıf 2 + immünojen protein" kompleksinin bağlandığı bilgisini hücre içerisine iletir, aspartik asit kökleri fosforile olur. Bu fosforilasyon, Th hücrelerini kuvvetle uyarır, fakat çoğalmayı başlatamaz. Olayın bu safhasında, diğer bazı kimyasal mediyatörlerin de rol oynadığı tespit edilmiştir. Hatta gerekirse APC'nin Th hücrelerine doğrudan temas ederek başka bilgiler aktarması gerekebilir. Muhtemelen, bu direkt temas ile, Ig süper gen ailesi veya integrin gen ailesine ait kromozomal bilgiler aktarılmaktadır. Aynı antijen yıllar sonra tekrar Th hücrelerine sunulduğunda, APC - Th adezyonuna gerek olmadan Th hücreleri çoğalmaya başladığına göre, bu bilgiler, sunulan antijen hakkında ileri bilgiler veya bellek bilgileri olabilir. Dakikalar sonra hücrenin pH'sı yükselir, yüzeyinden kalsiyum çeker, hücre genişler ve mitoz hazırlanır. Th gerekli bilgiler ile donatılmıştır. Bu, **G1 fazıdır**.

Artık Th hücreleri kolayca durdurulamayacak şekilde aktive olurlar (kortikosteroidler bu olayın gidişini kısmen durdurabilir ve/veya yavaşlatabilir). İlk hareket bölünmelerin başlamasıdır. Bu, S fazıdır. Her yavru hücre kendisine sunulan antijeni çok iyi tanıyan reseptörler ile donatılmıştır. Bir yandan da IL-2,4,5,6 salarlar, bu ise yeni lenfositleri, NK ve makrofajları aktive eder. Bu yeni oluşan "antijene özgül lenfosit ailesi" için mono klonal terimi kullanılır. Bölünmeler sırasında monoklonal Th serileri ve bellek (memory) hücreleri birlikte oluşurlar. Bu sırada hücrede gen transkripsiyonları olur. Birinci safha, "hemen dönemi" (immediate phase), ilk 15-30 dakikada gerçekleşir. Proto-onkogenler sentezlenir. İkinci safha, "erken dönem" (early phase), 30-45 dakika sürer ve interlökin ve interferon

genleri sentezlenir. Son safha, "geç dönem" (late phase), uyarının ikinci veya üçüncü günü tamamlanır. Bölünen Th hücrelerinin bazıları bellek hücrelerine farklılaşır, bunlar fevkalade uzun ömürlü hafızalara sahiptir (yıllar). Bölünen Th lenfositleri fagositoz yapmak üzere kana dökülürler. Kendisine sunulan antijenik yapıyı yüzeyinde bulunduran her makromolekül veya hücre, bu hücreler için cazip bir hedeftir.

B- Endojen antijen muamelesi: Antijen sunan hücre bu defa, yakaladığı antijeni, Tc hücrelerine sunmaya karar vermiştir. Yukarıda anlatılan olaylar aynen tekrar eder fakat bu defa MHC sınıf 1 antijeni kullanılır. Tc hücreleri, konağa ait hücrelerin viruslar ile enfekte olanlarını ortadan kaldırmaya programlıdır, ayrıca konağa ait tümör hücrelerini de ortadan kaldırabilirler. APC'ler, MHC sınıf 1 antijeni ile işaretlediği antijenik yapıyı sadece Tc lenfositleri algılar. Çünkü, MHC sınıf 1 antijeni sadece CD8'in kovuğuna oturur ve biliyoruz ki, CD8 sadece Tc (ve Ts) yüzeyinde bulunur. Sunulmayı takiben, Tc'lerde monoklonal aktivasyon olur. Buradaki mekanizma Th için anlatılanla çok benzerdir (Bkz. eksojen antijen muamelesi). Bu hücreler aktive olduktan sonra, Th, NK ve fagositik hücreleri aktive eden sinyaller (sitokinler) yollarlar. Bunlar IL-1,2,6 dır. Duyarlı Tc'ler hedef hücreye yaklaşarak önce temas ederler, daha sonra fagositozun adezyonuna benzer şekilde hedef hücreye tutunurlar ve **perforin** adı verilen kuvvetli proteolitik enzimleri ile hedef hücrede delikler açarlar. Buradaki mekanizma NK hücrelerinin öldürme mekanizmasına benzerlikler gösterir.

Humoral cevabın oluşması:

B lenfositleri kendi başlarına karar vermeye yetkilidir, hatta B lenfositleri bir APC'dir. B lenfositleri, yüzeylerinde Ig yapısındaki özgül antikolar ile en az 109 farklı yapıdaki antijeni tanırlar ve bağlanırlar. Daha sonra internalize ederler, yani bağlandığı reseptörü hücre içerisine döndürürler (eldivenin veya çorabın içinin dışına çıkması gibi düşününüz). Buna capping olayı denir. Hücre içerisine döndüğü için, antijen ile henüz tanışan B lenfositlerinin yüzeylerinde Ig reseptörler görülmez. Bu reseptörler, Capping'i takiben ilk 24 saate yeniden sentezlenir ve B lenfositinin yüzeyinde belirir. Eğer internalize edilen antijen parçası bir protein ise, B lenfosit, bir APC gibi davranarak, durumu T lenfositlerine haber verir, ve antijene primer müdahale yapmaz. Eğer glikolipit veya polisakkarit yapıda bir antijen olduğunu farkedirse (Gram negatif bakteri duvarı, endotoksin, kapsül matriksi, somatik O antijeni gibi), bu durumda bu molekülün komplementlerini sentez eder. Bu antijenler, Tind antijendir. Oluşan antikolar, o antijene özgül IgM ve IgA antikolarıdır ve sadece hedeflediği antijeni yakalayabilirler. Uyarılmış B lenfositleri, bu antikolardan bolca sentez ederek kana dökerler, bunlara monoklonal antikolar denir. Tind antijenler üretilirken T hücrelerine haber verilmezler ve hafızada yıllarca tutulmazlar. Bu antijene özgül T lenfosit klonları oluşmaz. Böyle immün cevaba sıvısal (humoral) immün cevap adı verilir. Humoral immün cevapta T lenfositleri olaya sonradan iştirak edebilirler. Fakat enfeksiyonun başlarında sadece antikor mücadelesi vardır. Antikolar da genellikle IgM ve/veya IgA tabiatındadır.

Endotoksin ve diğer bütün protein olmayan antijenler sıvısal bağışıklık oluşturur. Hafızada uzun süre tutulmadığı için her defasında yeniden ve ani cevaplar gelişir (halbuki selüler bağışıklıkta, yani T hücrelerinin oluşturduğu bağışık mekanizmada yıllarca ve hatta ömür boyu kalan bağışıklık oluşur (aşılama gibi)).

Antijen ile temas eden B hücresi aktive olarak çoğalır. B hücrelerinin başka uyarılma yolları da vardır. IL-1, IL-2 ve T hücre aktivasyonu B hücrelerini uyandır. Yeni oluşan B hücreleri plazma hücresi adını alır, o antijene karşı antikor salmaya devam ederler. Buna primer immün cevap denir. Aktive olmamış B hücresi 3-4 gün kadar yaşar. Aktive olduktan sonra kısa ömrünün sonuna kadar daima aynı antikoru salar.

Genellikle her hastalıkta ilkönce tespit edilen antikorlar IgM tipindedir (çok akut enfeksiyonlarda IgE'dir). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde (1-10 hafta sonra) T hücrelerinden gelen IgG antikorları kanda tespit edilir. Bu antikorlardan ilk kaybolan IgM tipinde olanlardır. IgG tipi antikorlar ise aylarca (bazen yıllarca) kalabilirler.

Bazı plazma hücreleri (aktive olmuş B lenfositleri) antikor salgılayanlar, bunlara MC (Memory Cell) veya hafıza hücreleri denir. Bir hücrenin ait olduğu sınıfı terk ederek başka bir hücre tipine dönüşmesine **switching** denir. MC'lerin ömürleri en çok bir kaç aydır. Bu dönemde, MC'ler aynı antijen ile yeniden uyarılırlarsa sekonder immün cevap oluşur. Çok hızlı olarak monoklonal B lenfosit serileri üretirler, böyle sekonder cevaplarda antikor sentezi ilk defa yapılandan daha boldur. Primer immün cevabın başlaması 4-10 gün sürerken sekonder immün cevabın başlaması saatler ile ölçülebilecek kadar kısa bir sürede başlar. İkinci defa konağa giren antijenler MC'ler tarafından algılanır ve bu hücreler dalak ve diğer lenfoid dokularda derhal özgül antikor salınan plazma hücrelerine dönüşerek çoğalırlar. Böyle bir durumda monoklonal B hücre serileri aniden ve daha bol olarak kanda tespit edilebilir, buna rağmen antikor seviyesi ölçüldüğünde düşük olarak bulunur. Bunun sebebi oluşan antikorların antijen ile birleşmesi ve serbest halde bulunmamasıdır. Daha sonra antikor fazlalığı oluşur ve ölçülebilen antikor seviyesi yükselir.

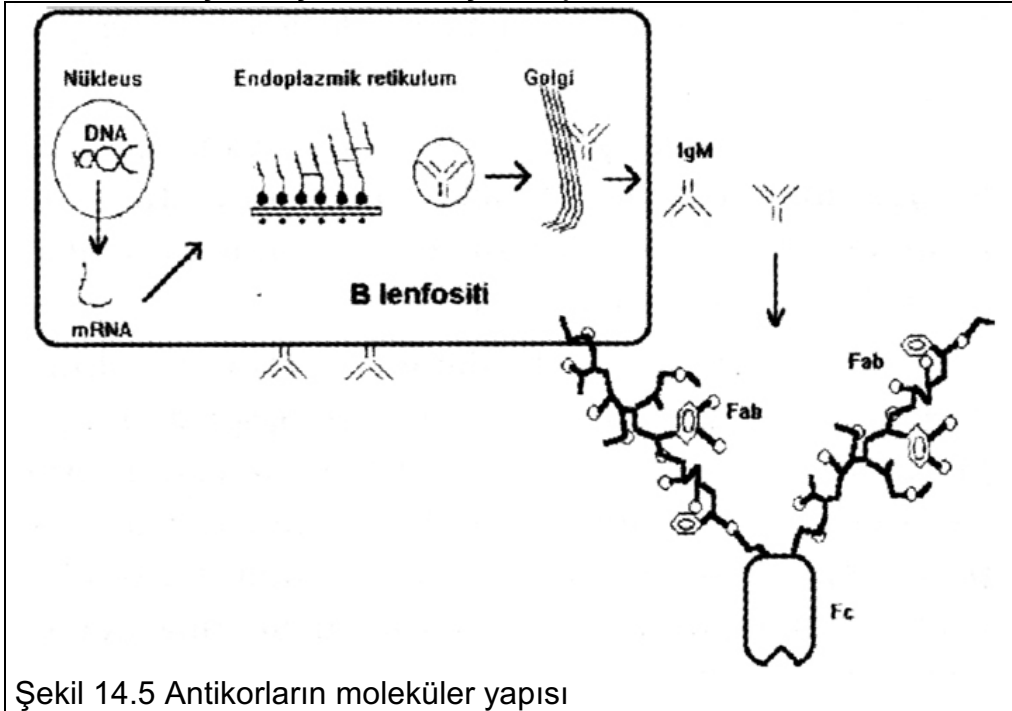
Acaba, bir konağa, çok yüksek miktarda antijeni bir defada verirsek çok fazla mı antikor cevabı alırız? Böyle bir durumda B lenfositlerinin davranışları beklenenden farklı olmaktadır. Humoral immün mekanizma, antijen ile mücadeleden vazgeçmektedir. Buna immüntolerans denir.

Sekonder immün cevaptan arta kalan MC'ler, bu antijenleri daha çabuk hatırlayabilecek özelliktedir ve önceki MC'lerden daha uzun ömürlüdür. Buna rağmen, aynı antijen, aynı konağa defalarca verildiğinde, daha fazla antikor cevabı alınmamaktadır. Deneysel hayvanlarına defalarca tekrarlanan aynı antijenik uyarılar neticesinde monoklonal B lenfositlerinin tükenemediğini ve artık beklenen hızlı cevabı geliştirmediği görülmektedir. Demekki, verilen antijenin miktarı ve uygulama adedi artırılırsa, humoral cevapta artış olmayabilmektedir. Bu bilgi periapikal enfeksiyonun kronikleşmesinde lazım olacaktır.

Bazı mikroorganizmalar konağın, immün sistemin tetiğini çekmesini engelleyecek enzimler salgırlar. Bu durumda konak immün sisteminde bir yanıtsızlık (veya immün paralizi) oluşur. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*ın 14 kDa ağırlığındaki ekstraselüler proteinleri konak dokuda Th1 ve Th2 üzerinde duyarsızlık oluşturur, ayrıca, IL-2, IL-4, IL-5, IFN-gama ve diğer sitokinlerin salınımını durdurarak hem humoral hem de selüler immün cevabı engeller (Ochiai ve Ochiai, 1996). *Actinobacillus actinomycetemcomitans* periodontitlerinde ne ödem, ne hiperemi ve ne de kanama olmadan, doğrudan periodontal kemik kaybı ve diş sallanmalarının başlamasının sebebi; konak immün sistemini baskılayabiliyor olmasıdır. *Porphyromonas gingivalis*in 80 kDa'luk bir proteazı, insan IgG molekülünden Fc parçasını koparabilir ve IL-6, IL-8 ve TNF-a salınmasını temin eder (Engel ve arkadaşları, 1994). Sonuçta, enflamasyon artar fakat immün sistem bakteriyi yakalayamaz olur. Bu bakterinin ekstraktlarından olan Arg-1 ve Arg-1A isimli iki proteaz, IL-1 β , IL-6, ve IL-1 reseptörlerini hidrolize eder. Normalde IL-1 β , periapikal dokuda fibroblastlardan IL-6 salınmasını sağladığı halde, ortamda *P. gingivalis* varsa, IL-1 β 'nin bu özelliği azalır/kaybolur (Fletcher ve arkadaşları, 1997). Benzer olaylara sebep olan daha başka bakteriler de vardır. *Fusobacterium nucleatum* injekte edilen farelerde APP seviyesinde artış, Th, Ts ve makrofajların aktive olması açıkça izlenirken, aynı deney *Actinobacillus actinomycetemcomitans* ile yapıldığında beligin hiç bir immün cevap izlenmez (Saito ve arkadaşları, 1997).

ANTİKORLAR:

Serumda globulin adı verilen bir protein bulunur. Bu proteinin elektroforez ile tanımlanabilen bir fraksiyonu gamma globulin adını alır. Bağışıklık mekanizmasında rol alan bu globulinlere **immünglobulin** (Ig) adı verilir. İmmünglobulinlerin asıl rezervuarı serumdur, fakat doku sıvılarında da bulunur. İmmünglobulinler moleküler yapısındaki farklar nedeniyle A, D, E, M ve G olarak 5 sınıfa ayrılır. Bu immünglobulinler, plazma hücreleri tarafından işlenerek tekrar seruma bırakılır, böylece; IgA, IgD, IgE, IgM ve IgG şeklinde yazılır ve ifade edilir. Bu yeni oluşan moleküller, antikorlardır. Antikorların asıl rezervuarı plazmositlerdir (plazmositler, uyarılmış B lenfositlerinin farklılaşması ile meydana gelirler). Bir antikor, hangi Ig'den sentezlendiyse o isim ile ifade edilir. Örneğin, eğer bir antikor, IgG molekülünden sentezlenmişse, o antikora IgG antikoru denir. Antikorlar hedef molekülün, yani antijenin, komplementeridir. Antijen üzerindeki girinti, antikorda bir çıkıntı şeklinde oluşur, böylece hedef molekülü sıkıca kavrar.



Şekil 14.5 Antikorların moleküler yapısı

Antikorların moleküler yapısı Y harfi şeklindedir. Yukarıya bakan iki kolu oluşturan molekül zincirlerine hafif zincir adı verilir. Her antikorun 2 tane hafif zinciri vardır. Bunlar yumuşak ve uzun molekül zincirleridir, kendi aralarında inanılmaz çeşitlilikte varyasyonlar yaparak hedef molekülü kavrayacak şekiller oluştururlar (Şekil.14.5). Ig'nin bu hafif zincirlerine **Fab (Fragment Anti Body)** adı verilir. Eğer bir Ig, bilhassa belirli bir antijeni kavrayacak şekilde üretilmişse, özgül antikordur ve genellikle hafif zincirleri sabittir. Ig molekülünün aşağıya doğru uzanan bir kolu daha vardır, buna ağır zincir veya **Fc (Fragment Cristalizable)** adı verilir. Sert bir moleküldür, genellikle Ig tipine ve o konağa ait olan bir uç ile sonlanır. Bu uç immün reaksiyonlar sırasında çok önemlidir.

Bu molekülün Fc parçası rijit olup antikor görevi görmez, ne bakteri hücrelerine ve ne de antijene bağlanamaz. Fakat, immün hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlere bağlanabilir. Dolayısı ile bir antikor molekülü Fab parçaları ile antijeni tutar, Fc parçası ile immün hücrelere tutunur. Böylece immün hücrelerin antijenik partikülü yakalamasını temin eder. Fagositozdan kaçabilen bakterilerin yüzeyine, eğer özgül antikorlar Fab parçaları ile bağlanmışlarsa, bu bakterilerin fagositozdan kaçma şansları yok gibidir.

Antikor, antijene bağlanmışsa şunlar meydana gelir:

1. Antijen-antikor kompleksi adı verilen büyük bir molekül yumağı oluşur. Bu kompleksin bir tarafında antijen molekülü vardır, diğer tarafında antikorun Fc parçası boşta durmaktadır. Pekçok immün hücre bu Fc parçasını bir "sap" gibi kullanarak kompleksi yakalar ve fagosite eder. Bu bir opsonizasyon 'dur.

2. Dolaşımdaki antijen-antikor kompleksinin açıkta kalan Fc parçası, böbrek tübülüslerinin bazal membranları tarafından yakalanır ve bu kompleks idrara iletilir.

3. Antikorlar bazen bir tane Fab parçasıyla bir bakteriyi yakalarken, diğer Fab parçası ile diğer bir bakteriyi yakalar. Bu durumda bir çok bakteriyi bir araya getirir ve kümeler oluşturur. Buna **aglutinasyon** denir. Böyle antikorlara **bivalan antikorlar** denir.

4. Antijen çözünebilir bir madde ise, antikor ile bağlandığında artık çözünemez hale gelir. **Buna presipitasyon** denir.

5. Antijenik maddenin antikor ile bağlanması durumunda immünojenik molekül kısmı antikor ile örtüldüğü için artık o madde antijenik olma özelliğini kaybeder. Buna **nötralizasyon** denir.

6. Antijen ile bağlanmış immün globulin molekülünün C-gamma-2 zinciri, komplemanın C1q molekülüne affinite gösterir. Bu, kompleman aktivasyonu demektir. Kompleman aktive olduğu zaman Fc parçasının işaret ettiği molekül hangi partikülün üzerinde bulunuyorsa, o partikül, "membrana hücum kompleksi"nin bir hedefidir. (Bu mekanizmaya fokal enfeksiyon bahsinde tekrar değinilecektir).

Beş immünglobulinden her birisinin farklı özellikleri vardır:

IgA: 472 aminoasit ve 7 domain (ilmik)den meydana gelen 150-160 kilodaltonluk bir globulindir. Serumdaki konsantrasyonu 50-100 mg/100 ml dir, toplam Ig'lerin %15-20 sini oluşturur. Yedi veya 11 Svedberg ünitesi ile santrifüj edildiğinde çökerler (7S veya 11S lik protein yapılarıdır). IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki farklı çeşidi vardır. IgA2 mikrop salgılarına daha dirençlidir. Bütün IgA tipi antikorların ortak özellikleri vücut salgılarında bulunmalarıdır. Dişeti oluğu likiti, tükürük, kolostum, anne sütü, solunum yolu ve genito üriner salgılarda daima ve bol miktarda IgA tipi antikor bulunur. MALT içerisindeki plazmositler tarafından üretilir.

IgD: B lenfositlerinin yüzeyinde bulunur ve genellikle dolaşıma katılmazlar veya ancak %1 oranında seruma geçerler. N-acetyl-galactosamine parçalarıdır, bir antikor olmaktan daha çok antikor oluşumunu sağladığı zannedilmektedir. Molekül ağırlığı 150 kilodaltondur, serum konsantrasyonu 3 mg/100 ml dir.

IgE: 550 aminoasitten ve 5 domain'den oluşur. Normal şartlarda serumda bulunmaz veya eser miktarda (0.03 mg/100 ml) bulunur. Molekül ağırlığı 185 kilodaltondur. Rezervuarı, bazofil ve mast hücre yüzeyleridir. Astım, saman nezlesi, endotoksik şok (Swartzman reaksiyonu değil), akut toksikasyonların patogenezinde çok önemli rol oynar, IgA kadar değil ama daha az miktarda vücut salgılarına geçerler. IgE tipi antikorların ortak özellikleri, aniden oluşmalarıdır, dakikalar içerisinde sentezlenerek kana dökülür, ani ve kuvvetli sıvısal cevap oluştururlar. En endişe yaratan etkileri, kana döküldüklerinde, anafilaktik şoka sebep teşkil etmeleridir.

IgG: Dolaşımdaki Ig'lerin %70-75'ini IgG oluşturur. Dört domain'i vardır. Ömrü yaklaşık olarak 23 gün olan 7S lik bir glikoproteindir. Hiçbir immünglobulin geçemediği halde IgG, plasentadan geçebilir. Ağır zincirleri bir arada tutan disülfid bağlarının sayılarına bakarak 4 ayrı gruba ayrılmışlardır: IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4. Molekül ağırlıkları 150-185 kilodalton arasında değişir. Bu sınıftan olan antikorların ortak özellikleri geç ortaya çıkmaları ve zor kaybolmalarıdır. Antijenik uyarıyı takiben haftalar sonra ortaya çıkarlar, dokulara yaygın biçimde dağılırlar, serumdaki seviyeleri (antijenik uyarı kaybolduysa bile) aylarca devam eder.

IgM: Dolaşımdaki Ig'lerin %10'unu oluşturur. 19S ve 900-1000 kilodaltonluk pentamer şeklinde bir glikoproteindir. Ömrü 5-10 gün kadardır. IgM antikorları, primer

sıvısal cevapta IgG'den önce ortaya çıkarlar ve IgG antikorlar kana dökülünceye kadar immün cevapta rol alırlar, antijene özgül IgG antikorlar geldikten sonra kaybolurlar.

Buraya kadar anlatılanlar temel immünolojik olaylardır. Bütün bu olaylar pulpa ve periapikal dokularda da gerçekleşmektedir. Fakat pulpa ve periapikal dokulara gelebilecek bir antijenik uyarı ile meydana gelen olayların hepsini yukarıdaki mekanizmalar ile açıklamak mümkün değildir. Bilhassa pulpanın immün cevabı, biraz daha özeldir.

Pulpaya antijenlerin girişi, kabul edilmesi, tanınması:

Pulpa dokusuna ulaşan antijenlerin giriş yolları iki türdür.

Birincisi dentin kanalcıkları yoludur, diğeri hematojen ve retrograt yoldur:

1. Dentin kanalcıkları yolu: Pulpa dokusu kapalı bir organdır ve yüzeyinin büyük bir bölümü dentin kanalcıkları ile çevrilmiştir. Bu sebeple, antijenler, çok büyük bir sıklıkla bu yol ile pulpaya ulaşırlar. Kök yüzeyi, periodontal dokular tarafından nispeten koruma altında olduğundan antijenlerin giriş noktası daha çok kuron pulpasındadır.

Ağız ortamı ile uzun süre temasta kalan çıplak dentin dokusu ve dentin kanalcıkları içerisine, sadece bakterilerin antijenleri değil, aynı zamanda antijenik uyarı yapabilecek nitelikte kimyasal maddeler de göç edebilmektedir. Düşmüş veya sızdıran bir dolgu veya simanı çözülmüş bir kuron restorasyonu varsa, bu dişin dentin kanalcıkları içerisine bakteri hücresi ve bakteri antijenleri kolayca girebilirler. Bruksizm veya başka sebeplerle mine dokusu aşınmış bir diş, kuron preparasyonu yapılmış bir dişin açıkta bırakılmış dentin dokusu, antijenleri ağız ortamından pulpaya kolayca transfer edebilmektedir. Bilhassa kompresif ölçü teknikleri ile alınan ölçüler, ortamdaki antijenik yapıları ve hatta bakteri gövdesini bile dentin kanalcıkları içerisine doğru iter.

Gingivitis veya periodontitis gibi sebepler ile periodontal ataşmanın harabolduğu bölgelerde hasar gören sement dokusu antijenlere ve bakteri hücrelerine geçirgen bir hale gelebilir. Bazen buradaki patolojik olaylar enfeksiyon değil dejeneratif orijinli olabilir. Hatalı olarak yatay yönde diş fırçalayan bireylerde, periodontal ataşman aşağıya doğru hareket ederek mine-sement sınırını serbest bırakır. Dişeti üzerinde V harfi şeklinde mikro yırtıklar oluşabilir (Stillman yarığı). Buralarda sement ile ağız ortamı temas halindedir ve böyle hatalı diş fırçalaması devam ettikçe açığa çıkan sement aşınarak dentin kanalcıklarını serbest bırakır. Açığa çıkan dentin kanalcıkları ağız ortamındaki antijenik yapıları buradan kolayca pulpaya taşıyabilir.

Travma sonucu oluşan kırık ve çatlaklar, antijenlerin pulpa dokusuna ulaşma yollarından bir tanesidir. Minenin morfolojik bütünlüğü bozulmasa bile, antijenleri pulpaya iletebilecek geçitleri bulunabilir (lamel, tuğ ve piston gibi). Daha sık rastlanan giriş yolu bir çürüğün tabanıdır. Bakteriler henüz pulpa dokusuna ulaşmadan önce onların antijenik yapıları ulaşır.

2. Hematojen ve Retrograt yol: Pulpaya antijenler foramen apikaleden kan damarları yolu ile girebilirler. Bu çok nadirdir. Pulpaya bu yol ile antijenlerin girmeleri durumunda, septisemi/bakteriyemi bulunmalıdır. Hastada bir sistemik enfeksiyon ve/veya ateş vardır (Hematojen yol).

Retrograt yol ise periodontal membran ilelidir. Böyle durumlarda ciddi bir periodontal hasar bulunması zorunlu değildir. Asemptomatik seyreden bir periodontitis nedeniyle kemik içi ceplerin tabanından periodontal membran boyunca yayılan bakteri salgıları foramen apikaleye kolayca varabilir.

Ekspoze dentin, antijenik uyarıların pulpaya ulaşmasında en bilinen ve en sık rastlanan giriş kapısıdır. Dentin kanalcıkları ile immünopatolojik reaksiyonların başlatılabileceği gösterilmiştir (Bergenholtz ve arkadaşları, 1977).

Uyarının pulpa tarafından antijenik olarak kabul edilebilmesi için, uyarıyı oluşturan en az bir komponentin o konak doku için yukarıda belirtilen "iyi antijen" tanımına uyması gerekir. Aksi halde konak cevabı görülmecektir. Falk ve arkadaşları (1987), termik duyarlılığı olan dişlerin pulpa ekstraktlarında kök kanalı patojenlerine karşı oluşmuş özgül antikor bulunup bulunmadığını araştırmıştır. *S. mutans*, *A. naeslundii*, *L. casei*, *E. alactolyticum*, *A. israelii*, *P. micros* ve *V. parvulus*ya karşı antikorların bulunduğunu göstermiştir. Sağlıklı pulpada ise bulunmadığını göstermiştir.

Bir diğer çalışmada Rosengren (1970), fare pulpalarına *S. mutans*, *S. aureus*, *C. perfringens* ve *L. acidophilus* inoküle etmiştir. Sadece *S. mutans* ile şiddetli periapikal harabiyet bulmuş, diğer bakterilerle ise, hafif veya orta düzeyde periapikal değişimler saptamıştır. Bu durum bize, pulpanın sadece duyarlı olduğu antijenlere cevap verdiğini göstermektedir. Gerçekte, yukarıda sayılan bakteriler içerisinde sadece *S. mutans* iyi bir kök kanalı patojenidir.

Pulpada konak cevabı görülmesi için pulpaya bakterilerin antijenlerinin teması şart değildir. Başka bir deyişle pulpa, bakteri antijenleri dışında kimyasallara da antijen muamelesi yapabilir. Pulpa için standart bir antijenik kimyasal madde listesi yoktur. Hatta bu madde siman bile olabilir. Diş tedavisi sırasında kullanılacak, değişik simanlar, mumlar, restoratif materyaller (silikatlar, resinler, iyonomerler), lastik veya kauçuk esaslı maddeler, ilaç bileşikler (fenol, kafur, paraformaldehit, formokrezol, timol, krezatin, kreozat, iyot), irrigasyon solusyonları (sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit, benzalkonium klorit, üre, çeşitli lokal anestezipler, EDTA), kök kanal patlarının bileşenleri (rosin, peru balsamı, Zn, Ba, Bi, formaldehit, Hg bileşikler), korozyon ürünleri hatta gutta perka bile pulpa dokusunda antijenik uyarıya sebep olabilir. Bir hastada antijenik uyarıya sebep olmayan herhangi bir kimyasal madde bir başka hastada kuvvetli antijenik olabilmektedir. Burada konağın seçiciliği söz konusudur.

Bir konağın proteinleri veya hücreleri bir başka konak için antijenik olabilir. Maymun dişlerinin kök kanalları içerisine bırakılan siğir albümini ve koyun eritrositleri, özgül antikorlar oluşturur (Barnes ve Langeland, 1966). Tavşan dişlerinin pulpalarına, liyofilize at serumu uygulandığında periapikal dokulara lenfosit infiltrasyonu ve kemik rezorpsiyonu görmek mümkündür (Okado, 1967). Bu bir Arthus reaksiyonudur. Pulpada arthus reaksiyonu oluşturmak literatürde adeta geleneksel bir çalışma olmuştur. Deney hayvanlarına, antijenik madde, bir kaç defa derialtı yol ile verilir, daha sonra aynı madde deney hayvanının steril pulpasına bırakılır, otopside periapikal lezyon aranır, daima bulunur (Torabinejad ve Kiger, 1980).

Hatta, pulpa kendisine yabancılaşarak, kendi hücre ve dokularını antijenik kabul edebilir ve pulpa dokusuna karşı konak immün cevabı görülebilir. Tavşanların kendi diş pulparı formalin ile muamele edilerek aynı hayvana deri altı yoldan verildiğinde böbrek ve karaciğerde, pulpa dokusuna özgül otoantikorlar tespit edilebilmektedir (Nishida, 1971). Bu antijen-antikor kompleksleri deri altında da toplanır (Distefano, 1971).

Benzer deneylerde aynı sonucu vermiştir. Köpeklerin kendi diş pulpasının ekstraktı, N₂ patıyla karıştırılıp lenf düğümlerinde enjekte edildiğinde oto antikorlar oluşur (Block, 1977A).

Pulpa dokusu önceden kendisinde bulunmayan bir duyarlılığı sonradan da kazanabilmektedir. Köpek pulparı öjenol, comphored mono chloro phenol ve formokrezol ile duyarlılaştırıldıktan sonra, pulpa dokusunda Ig ve alkalin fosfatase seviyeleri ölçülmüş ve normalden yüksek bulunmuştur. Bunlar pulpa dokusunun bu kimyasal maddeleri redetmeye hazır olduğunu gösterir (Block, 1977C).

Pulpanın, pulpa antijenleri ile ilk sıcak teması odontoblastik uzantılar (Tomes lifleri) ile olur. Burada pulpa antijenleri terimi ile kastedilmek istenen genellikle bir mikrop antijenidir (Bkz. Mikrop Antijenleri).

Pulpitisin İmmünolojisi:

Pulpa dokusuna ulaşan mikrop antijenleri hangi yol ile gelirse gelsin burada bulunan immün mekanizmayı tetikleyecek uyarılar oluştururlar. Pulpa esas itibarıyla bağ dokusundan oluşmasına rağmen, antijene karşı, genel immünoloji bilgisi ile kolayca açıklanamayacak reaksiyonlar gösterir.

Sağlıklı pulpada T lenfositleri, G0 fazındadır ve Th/Ts oranı 2:1 dir (sağlıklı bireylerin dolaşımındaki Th/Ts oranları da 2:1 dir). Pulpa dokusu içerisinde az miktarda dendritik hücreler, fibroblastlar, makrofajlar, B lenfositleri ve mast hücreleri bulunmaktadır (Anıl, 1986). B lenfositleri plazma hücrelerine dönüşmezler, bu sebeple sağlıklı pulpada plazmosit yoktur. Kompleman proteinleri ve sınırlı sayıda mast hücreleri daima vardır, fakat inaktif pozisyonda bulunurlar (Anneroth ve Brannström, 1964). Ayrıca kan damarları boyunca, UMC'ler dizilirler. Bunlar kan damarlarının tunica adventisia'sına zayıfça tutunurlar ve bağ dokusunun herhangi bir hücresine dönüşebilecek durumdadırlar. Gerekirse damar endoteline invaze olarak, pulpa içerisinde göç edebilirler. Bunlara pulpanın rezerv hücreleri denir. Histiyositler daha çok kapilerden nispeten uzak konumlanırlar ve onlar da birer rezerv hücre görevi üstlenirler, gerek duyulduğunda fagositik kabiliyet kazanabilirler veya doku makrofajlarına dönüşebilirler (bu makrofajlar, dolaşımdakinden farklıdır, bulunduğu dokudan dışarı çıkamazlar). Bu selüler kompozisyondan anlaşılacağı gibi sağlıklı pulpa humoral değil selüler cevap vermeye daha meğillidir.

Odontoblastların hemen altında, pulpanın APC'leri yer alır. Bunlar bağ dokusu kaynaklı olup HLA endo antijenleri ihtiva ederler (Jontell ve arkadaşları, 1987). Pulpada APC görevi yapabilecek başka hücreler de vardır. Bunlar B lenfositleri, makrofajlar, nötrofiller ve damar endotel hücreleridir. Odontoblastlar da antijen sunabilirler.

Genellikle bakteri antijenleri, pulpaya, bakterilerden daha önce ulaşırlar. Böylece pulpanın verdiği immün yanıtın enflamasyon ve enfeksiyon dönemleri vardır.

1. Eğer doğrudan bir bakteri istilası yok ise, yani pulpanın iritasyonu mekanik, kimyasal veya termik travma ile oluyor ise, pulpadaki sinir lifleri uyarılmayı takiben CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) ve P substance (P maddesi) isimli iki enzim salar. Az bilinen bu nöroimmün mekanizmaya nörojenik enflamasyon denir. CGRP ve P maddesi ise nörojenik enflamasyon mediyatörleri adını alır.

Pulpa dokusunda A grubu delta lifleri ve C grubu lifleri ağrı impulsunu taşımakla görevlidir. Bu lifler, ağrı lifleri olarak bilinir. Sadece pulpa ve periapekte değil aynı zamanda alveol kemiği, dişeti, yanak, çiğneme kasları, ligamanlar ve alt çene eklemi de böyle lifler ile inerve olurlar. Bunlardan A grubu delta lifleri, miyelinlidir, daha hızlı iletim yaparlar, daha çok mekanik ve termik uyarıları iletir. Diğer lifler (C grubu) miyelinsizdir, yavaş ileti yaparlar, C-polymodal lifleri adını alırlar, çünkü, mekanik, termik, kimyasal, fiziksel uyarıları iletebilirler. C-polymodal lifler bradikinin, asetil kolin, düşük pH, potasyum, lökotrien gibi değişik uyarıları algılayabilirler. Bu sinir liflerinin taşıdığı ağrı impulsu NSAID ile durdurulamaz. Bu liflerin her iki tipi de pulpada bulunur. Bu sinir lifleri kan damarları eşliğinde apikal foramenden girerler ve kan damarlarının tunica vaskularis'ine sarılarak (hatta arteriollerde tunica intema'ya kadar dal vererek) ilerler. Kan damarları çevresinde nöral bir pleksus oluştururlar.

İlginçtirki, makrofajları harekete geçiren bu sinir lifleridir. Sinir liflerinin kılıfları makrofaj benzeri hücreler ile tam bir temas içerisinde ve bu makrofajların sitoplazmaları içerisinde 100-150 nm çapında veziküller vardır. Bu nöro-immün yakınlaşma elektron mikroskopunda gösterilmiştir (Manthos ve arkadaşları, 1998). Böyle bir temas, makrofajların ilk aktivasyonunun sinirsel uyarılarla olduğunu doğrular. Bunu destekleyen başka ipuçları da vardır. Bu makrofajların içerisinde bulunan veziküler yapılar, sadece

nöral dokuya ait karakteristik bir oluşumdur. Makrofaj hücrelerinin sitoplazmalarında tespit edilen bu sürpriz organeller, pulpadaki makrofajlara nöral bir kimlik kazandırır.

Nörojenik enflamasyon mediyatörleri salan pulpal sinir lifleri, sensitif liflerden farklıdır ve daha çok otonom tabiatlıdır. Buradan ayrılan daha ince demetler pulpa periferinde (pulpodental membranda) yeni bir pleksus yaparlar (odontoblastik nöral pleksus). Odontoblastlar bu pleksus içerisinde yer alırlar, bu sinir liflerinin bir kısmı Tomes liflerini takip ederek predentine girer. Her iki lifinde (A ve C grubu) sonlanma uçlarında bulunan nöronlar, nörojenik enflamasyon mediyatörleri sentez ederler ve uyarıldıklarında CGRP ve P maddesi salarlar.

P maddesi 15 kilodaltonluk bir proteindir ve kan damarlarının tunica vascularis'i üzerine dilatör etki gösterir. Bu suretle kapiler dilatasyon gerçekleşir. Ayrıca damar endotelini vazodilatör mediyatörlere ve immün hücrelere karşı geçirgen hale getirir. Hargreaves ve arkadaşları (1994), kendi geliştirdikleri bir mikrodializ probunu yaralı doku içerisine sokarak bu enzimleri tespit etmişlerdir. Deneysel olarak enjekte edilen P maddesi o bölgede kuvvetli bir ödem oluşturmaktadır ve histamin, PGE₂, kollagenaz, IL-1, IL-6 ve TNF salınmasını sağlamaktadır. Bu çalışmacılar, indifa edemeyen yirmiyaş dişlerinin perikoronar enfeksiyonlarının bulunduğu dokularda PGE (5-7 nmol/l), bradikinin (12-17 nmol/l), P maddesi (1 nmol/l), Lökotrien B₄ (2-4 nmol/l) bulunduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmacılar, steril frezler ile vital sıgır pulpasına farklı sayıda delikler açmışlar ve yaralanmanın en fazla olduğu diş pulpasında P maddesinin en fazla salındığını göstermişlerdir. Pulpal yaralanmayı takiben, trigeminal gangliyonlarda da P maddesine rastlamışlardır. (Akut enflamasyonlarda trigeminal gangliyonlarda bile ağrı kaynağı olan P maddesine rastlanabildiğine göre, neden akut enfekte dişlerin lokal infiltratif anestezi ile tam olarak uyuşmadığı daha kolay anlaşılır).

Pulpa, P maddesi salınımını göstermek için ideal bir dokudur. Pulpa, eksternal uyarılara, gayet belirgin nöroimmün cevaplar vermektedir (Hargreaves ve arkadaşları, 1994). CGRP'nin, P maddesine benzer etkileri vardır fakat başlıca etkisi nötrofil kemotaksisini kolaylaştırmasıdır.

CGRP ve P maddesi, NGF (Nerve Growth Factor) ile kompetasyon halindedirler ve myelinsiz liflerin membranları üzerinde aynı reseptöre tutunabilirler. CGRP, ortamdaki potasyum, kapsikain ve kalsiyum varlığından etkilenen bir nöropeptittir. İlginçtirki, lidokain ve adrenerjik maddeler (epinefrin, norepinefrin, clonidine, salbutamol), pulpada CGRP blokajı yapmaktadır (Hargreaves ve arkadaşları, 1994). Belkide kuafaj maddesi kaviteye yerleştirilmeden önce lidokain veya adrenerjik pansumanlar yapmak, postop enflamasyonu ve duyarlılığı engelleyebilecektir.

Pulpada uyarılar sırasında sinir liflerinden salınan başka nöropeptitler şunlardır: dopamine-2-hydrolase ve neuropeptide-Y. Bunlar, sempatik sinir liflerinden eser miktarda salınırlar ve P maddesine benzer yapıdadırlar. Pulpa sinirlerinden ayrıca VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide) salındığı tespit edilmiştir. VIP, prostoglandinlere bağımlı olmayan bir mekanizma ile kemik erimesine sebep olur. Sempatik trigeminal gangliyonu operasyon ile çıkarılan deney hayvanlarında hasarlı pulpadaki VIP salınması devam ettiğine göre, VIP, parasempatik otonom liflerden salınmaktadır (Torabinejad, 1994).

Predentine giren sinir liflerinin ve nörojenik enflamasyon mediyatörlerinin görevi, antijenik uyarıyı henüz dentin kanalcıkları içerisinde iken tespit etmek ve antijen, pulpaya girdiğinde pulpayı savunmaya hazır bulundurmasıdır. Odontoblastların yüzeyinde, nörojenik enflamasyon mediyatörlerini algılayan reseptörler bulunur. Dolayısıyla bu maddeler pulpa dokusu içerisine salındığında sadece kapiler endoteli ve immün hücreleri değil aynı zamanda odontoblastları da etkiler. Aktive edilen odontoblastlar, reperatif dentin üretimini başlatır. Diğer yandan, histiyositler ve fibroblastların birer odontoblast haline dönüşmesini

sağlar. Bu sebeple nörojenik enflamasyon, bir yandan pulpaya alarm niteliğinde sinyaller yollarken diğer yandan reperatif dentin oluşumunu başlatır, başlamışsa hızlandırır.

Reperatif dentinin oluşmasını başlatan başka tetik mekanizmalar da vardır. Odontoblastlar, kendi hücre uzantıları olan Tomes lifleri aracılığı ile antijenik uyarıyı doğrudan algılayabilirler. Bu durumda nörojenik enflamasyon mediyatörlerine gerek kalmadan reperatif dentin oluşumu başlayabilir, fakat bu cevap lokaldır, yani sadece uyarının geldiği bölgedeki odontoblastlar etkilenir ve oradaki odontoblastlar sadece o bölgede reperatif dentin oluştururlar. Halbuki, nörojenik enflamasyon mediyatörleri tüm odontoblastik tabakayı uyarabilir.

Enflamasyon sinyalinin odontoblast tabakası boyunca yayılma mekanizması iki türdür. Birinci mekanizmada (nöral yol ile), sinir lifler antijenik uyarıya ait sinyalleri tüm odontoblastik pleksus boyunca dağıtmaktadır. Yani elektriksel esaslı bir yayılım vardır. İkinci mekanizma (nöroimmün) ise enzimattır. Lifler boyunca açığa çıkan CGRP ve P maddesi odontoblastları kimyasal olarak uyarmaktadır. Bu kimyasal uyarı bir diğer odontoblasta, birbirleri ile olan sıkı temasları sayesinde enzimatik yollarla iletilmekte veya gap junction adı verilen özel temas bölgeleri vasıtasıyla iletilmektedir.

Pulpadaki bu mekanizma genel immünoloji prensipleri ile tam olarak açıklanamaz. Çünkü, enflamasyonun ilk dakikalarında, iltahap hücrelerinin damardan pulpa dokusuna ilk defa geçişlerinde vazoaaktif mediyatörlerin rolü çok azdır. Bu ilk basamakta, mast hücrelerinden açığa çıkan histamin, enflamasyonun en aktif komponenti değildir, çünkü sağlıklı pulpada mast hücreleri eser sayıdadır ve damar permeabilitesi mast hücrelerinden kaynaklanan mediyatörler nedeniyle değil P maddesi nedeniyle dilate olur. Vasküler dilatasyonun başlatılmasında rol alan mekanizma sinirseldir. Mast hücrelerinin sayısı daha sonra hızla artacaktır

Uyarılmış ve/veya hasar görmüş pulpa sinirlerinden salınan CGRP ve P maddesi mast hücreleri, polimorfları, monositleri, fibroblastları olay yerine davet eder, damar endotel hücrelerini etkileyerek büzleştirir. Bu büzüşmede interlökinlerin ve makrofajlardan salınan prostoglandinlerin de rolü vardır. Damarın lümenini döşeyen endotel hücreleri büzülünce, damar lümeninde interselüler bölgelerde mikro açıklıklar oluşur. Damar yatağındaki serum, bu aralıklardan pulpaya çıkar (serum diyapetesi). Pulpa içi basınç yükselmeye başlar. Bu basamakta pulpaya gelen hücrelerin çoğu akut enflamasyon hücreleri (PML, makrofaj, bazofil, mast hücreleri) olup, bu iki enzim (CGRP ve P maddesi) sayesinde hem dokuya davet edilir ve hem de aktive edilirler.

Pulpa iritasyonunda, ağrının başlaması ve nörojenik mediyatörlerin salınması aynı anda gerçekleşir. Burada cevap gerektiren bir soru vardır: hangisinin diğerini başlatmaktadır?. Ağrı impulsunun, merkezi sinir sisteminin kortikal merkezlerine ağrının adresini bildirmesinden sonra ters bir impuls ile bu maddeler salınıyor olabilir. Bunun tersi de mümkün olabilir, bu mediyatörler sinir lifleri tarafından salgılanıyor, araşidonik asit metabolitlerinin salınmasını sağlıyor ve böylece bradikininlerin ağrı uyandırma özelliğini potansiyelize ediyor da olabilirler. Aslında bradikininler ve diğer doku aminleri tek başlarına bulunduğu ciddi bir ağrı kaynağı olmayabilecekleri halde, diğer araşidonik asit metabolitleriyle birlikte bulunduğu ortamda çok kuvvetli bir ağrı sebebi oluşturabilirler.

Mademki nörojenik enflamasyon mediyatörleri, ağrı stimulusunu enflamasyona çevirebilmektedir, o halde bu mekanizmanın gereksiz yere uyarılmasından kaçınmak gerekir. Vitalometre cihazları elektrik akımı uygulayabilen cihazlardır, bunları kullanırken an az akım seviyesinden başlanmalıdır. Dikkat edilmesinde fayda olan bir başka nokta: Lokal anestezi yapıldığı için ve hasta nasıl olsa ağrı duymamakta olduğu için, vital dentine sert müdahalelerde bulunmaktan kaçınılmalıdır. Anestezi etkisinde olsa bile pulpa içerisinde salınan CGRP ve P maddesi postop ağrıların ve belkide uzun süren postop hassasiyetinin sebebi olabilmektedir.

2. Eğer doğrudan bir bakteri istilası var ise, bu durumda, dentin kanalcıkları içerisine mikrop veya mikrop öğelerinin sızıyor olduğu bir durumdan bahsedilir. Klasik görüşlere göre pulpa tavanı ve çürük tabanı arasındaki mesafe 1-2 mm olduğunda reversibil enflamasyon gözlenirken, bu mesafe 0.5 mm olduğunda akut enfeksiyon gözlenmesi kuvvetle muhtemeldir. Bu günkü bilgilerimize göre, tübüler yapısı gereği olarak, dentinin kalınlığı mikrop istilasına engel olamamaktadır. Dentin, mikrop ve mikrop antijenleri için kötü bir bariyerdir (Pashley, 1996).

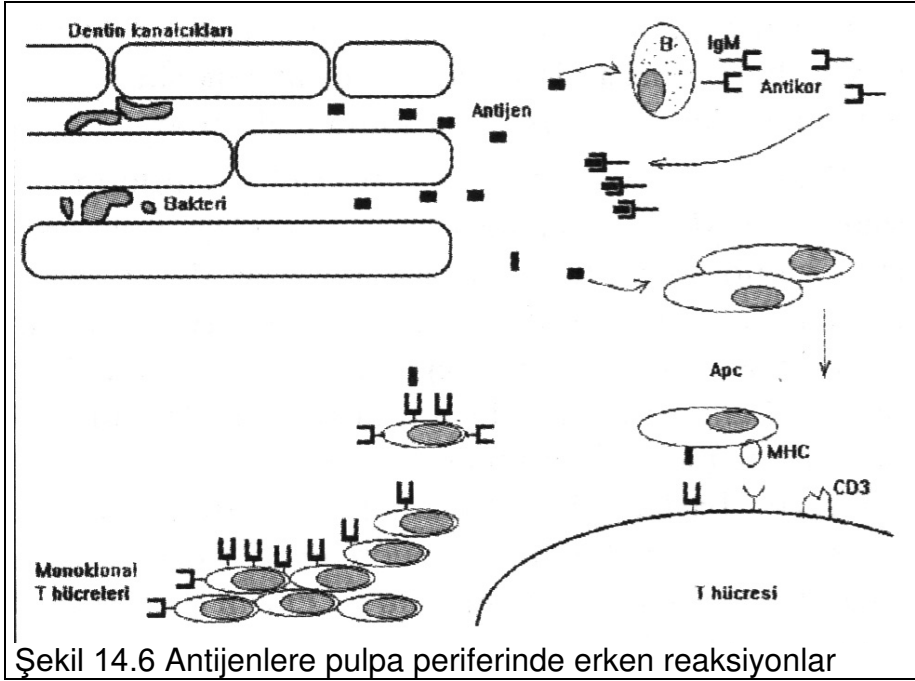
Yavaş ilerleyen çürük kavitesinin altındaki dentin dokusunda sklerotik değişim başlar, dentin kanalcıkları karbonat-apatit ve whitlockite kristalleri ile dolar. Burada anahtar mekanizma dış kaynaklı uyarılar ile eksite olan odontoblastlardır ve henüz pulpanın immün mekanizması primer olarak olaya katılmamış olabilir. Yavaş ve kuru çürükler için sklerotik dentin oluşumu ilk cevaptır. Daha sonra hemen arkasına reperatif dentin biriktirilir. Dolayısıyla sklerotik dentin, iki dentin tabakası arasında yer alır. Pulpayı koruyabilen en iyi bariyer sklerotik dentindir. Bu sırada primer odontoblastlar ölür ve çürüğün ilerleme hızı yeteri kadar yavaş ise reperatif dentin oluşumu başlar. Reperatif dentin oluşumunun tetiğini çeken ölü odontoblastlardan sızan enzimlerdir. Böyle savunmaların mümkün olmadığı durumlarda yani pulpitis geliştiğinde olaylar şöyle devam eder:

Akut enflamasyon ve pulpitiste pulpada görülen immün cevap sırası şöyledir:

1. vasküler hiperemi,
2. PML marjınasyonu (bu terim, PML'lerin kan akıntısının merkezinden ayrılarak damar duvarına yaklaşmasını ifade eder. Akışkanlar kinetiğine ters düşmesine rağmen, akıntının en hızlı olduğu traseyi terkederler ve damar lümenine yakın konumlanırlar. Bu olay kortikosteroidler tarafından engellenir),
3. polimorf nüveli lökositlerin kemotaksis ile pulpaya göç etmesi,
4. kompleman aktivasyonu,
5. B hücrelerinin plazmositlere dönüşerek özgül antikör sentezine başlamaları,
6. T hücrelerinin duyarlılaşması ve monoklonal T hücre sentezi.

Kamal ve arkadaşları (1997), bu sırayı farklı tespit etmişlerdir. Deneysel çürüklerde pulpada görülen ilk reaksiyon, çürük dentinin hemen altında nötrofillerin ve APC'lerin toplanmasıdır. Hatta nötrofiller dentin kanalcıkları içerisine dahi girebilmektedir. Bu ilk hareket olup ikinci hareketlenme makrofaj toplanması ve sonra, sklerotik dentin oluşumunun başlamasıdır. Bu immün aktivitelerin yoğunluğu dentin permeabilitesi ile orantılı olabilmektedir.

Pashley (1996), ise ilk hareketin dentin sıvı trafiğinde olduğunu, böylece ilk oluşanın sitokin üretimi ve ağrı olduğunu daha sonra kemotaksis ile immün hücrelerin davet edildiğini savunmuştur.



Şekil 14.6 Antijenlere pulpa periferinde erken reaksiyonlar

Görüldüğü üzere antijene özgül Th hücrelerinin ortaya çıkması uyarının sonraki döneminde olur. Genel ve ortak görüş, pulpada önce humoral, sonra selüler cevap geliştiği şeklindedir. Pulpaya bakteri istilası olduğunda, yukarıda anlatılan nörojenik enflamasyon basamakları aynen tekrarlanır ve pulpanın immün hücreleri uyarılır, aseptik uyarıdan farklı olarak B lenfositlerinin hızla aktive olduğu ve

plazmositlere dönüşerek özgül antikor sentezine başladıkları görülür. Antijenler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından yakalanır. Bunlar pulpanın antijen sunan hücreleridir. Pulpa dokusu içerisinde bu görevi üstlenen diğer hücreler B lenfositleri, odontoblastlar ve UMC'lerdir. Erken pulpitisde, antijenler, subangüler veya sublingual lenf düğümlerine taşınmadan hemen pulpa periferinde T lenfositlerine sunulur (Şekil 14.6). Antijenin nasıl hazırlandığı ve T lenfositlerine nasıl sunulduğu yukarıda anlatılmıştır (Bkz. Antijenin sunulması). Eğer pulpitis uzarsa veya kronikleşirse, ancak o zaman, subangüler lenf düğümlerinde antijeni tespit etmek mümkündür.

Pulpada B lenfositlerinden sonra ilk defa aktive olan Th hücreleridir, daha sonra Tc hücreler tespit edilebilirler. İlk monoklonal T lenfosit serileri, HEV'de veya kapilerlere yakın yerde tespit edilir. Bunlar, çok miktarda IL-1, IL-2 ve IL-6 salarlar, bu sitokinler periapexte çıkarak yeni T hücrelerinin ve diğer hücrelerin buraya toplanmasını sağlar. İşte tam bu sırada periapexte buraya kemotaksis ile göç ederek gelen mast hücreleri ve bazofiller, yüzeylerindeki IL-2 reseptörleri ile, pulpadaki IL-2'yi kendilerine bağlayarak aktive olurlar, IgE tabiatında antikorlar ve histamin salmaya başlarlar. Bu lokal bir Tip-1 aşırı duyarlılık reaksiyonudur, pulpanın, bakteri antijenlerine karşı gösterdiği allerjik bir cevaptır. Pulpanın yıkımına yardım eder. Buraya kadar anlatılan olaylar, pulpitisin hiperemi fazını temsil eder, kliniğe yansımaları provoke ağrılar şeklinde olur, diş perküsyona duyarlı olmayabilir. Bu safha, uzamamışsa, buradan geriye dönüş mümkündür. Antijenik uyarı ortadan kalktığında pulpa iyileşebilir (reversibil dönem).

Yavaş ilerleyen çürükler pulpaya uzun bir savunma şansı verir. Kronik pulpitis, pulpitis poliposa ve parsiyel nekroz böyle durumlarda oluşur. Vaskülarizasyonu artan pulpa yeni bağ dokusu yapımı ile çürük kavitesi dışına doğru ekspansiyon olur. Bu doku genç bir granülasyon dokusudur, damardan zengindir ve dokunmakla kanar, yaygın nötrofil, fibroblast ve makrofaj infiltrasyonu vardır, enfeksiyonlara daha dirençlidir. Pulpa polipi adını alır. Foramen apikalesi geniş olan, genç sürekli dişlerde daha sık görülür. Pulpa polipinin ağız ortamına bakan yüzeyine, oral epitel hücreleri yapışarak yüzeyde çoğalır ve bu dokunun yüzeyi tamamen epitelize olur. Bu epitel örtü, bağ doku içerisine yer yer akantozlar gösterir. Bu durumda, dokunun enfeksiyona direnci daha da artar.

Yavaş ilerleyen pulpal enflamasyonda internal rezorpsiyon da görülebilir. Aslında, sürmemiş dişlerde bile internal rezorpsiyon görülebildiğine göre, internal rezorpsiyonun

pulpal enflamasyon ile oluştuğu tartişmalıdır. Buna rağmen, rezorbe olan dentin bölgesinde genişleyen arterler, lenfosit infiltrasyonu ve osteoklastların mevcudiyeti, kronik pulpal enflamasyonun internal rezorpsiyona sebep olduğunu düşündürmektedir. IL-1, TNF, Prostaglandin-E2, ve artan doku basıncının internal rezorpsiyona sebep olduğu zannedilmektedir (Trowbridge ve Emling, 1989).

Dişhekimi müdahalesinin olmadığı durumda pulpadaki lokal anafilaksiyi takiben pulpa dokusunda harabiyet ve doku yıkımı görülmeye başlar. Bakteriler toksik enzimleri ile pulpa hücre ve liflerine ait karbonhidrat ve proteinleri sindirmeye başlar.

Pulpitiste pulpa dokusunun yıkım mekanizmaları 3 farklı yoldan olur. Bunlardan sadece bir tanesi bakteri ve toksinlerine aittir, bu mekanizma mikrobiyoloji bölümünde anlatılmıştır. Diğer iki mekanizma ise vasküler yıkım ve antijen-antikör komplekslerinin harabiyetidir:

Pulpanın bağ dokusu hücrelerinden ve dokuya davet edilen makrofajlardan vazodilatasyon yapan mediyatörler salınır. Bir yandan buna bağlı olarak kan damarları genişlemekte iken, diğer yandan kapalı bir ortamda yar alması nedeniyle pulpa dokusu genişleyememektedir. Pulpanın iç basıncı hızla artmaktadır. Üstelik pulpa dokusu, anatomik bir talihsizlik olarak, pulpa, kollateral damar ağından yoksundur. Artan basınca rağmen, pulpa dokusu total hacmini muhaza etmek zorundadır.

Intrapulpal basıncın artışı ilkönce tek noktada olur. Pulpanın diğer bölgelerinde basınç normale yakın kalır. Bunun sebebi pulpa dokusundaki fibrillerin bağ dokusu içerisinde ilk ortaya çıkan basıncı kompanse etmesidir. Basıncın yükseldiği noktayı çevreleyen pulpa fibrilleri, pulpanın diğer bölgelerini korumaya çalışır. Bu durum uzarsa, bu fibriller kalınlaşarak fibröz soysuzlaşmaya (dejenerasyon) uğrar. Fibrze olan pulpa lifleri, şimdi basınca daha mukavimdir. Basıncın arttığı noktayı çevreleyen bölgeden başlayarak bütün pulpa lifleri fibröz değişim geçirebilir. Burada HGF (Hepatocyt Growth Factor, scatter factor), cGMP (Cyclic Guanidine Mono Phosphate), TGF-β, CF, kompleman proteinleri, CGRP ve diğer bazı GF'lerin etkisi ile fibroblastların harekete geçtiği zannedilmektedir. Pulpadaki vazodilatasyon ve basınç artışı bu şekilde lokalize edilemiyorsa, ve yeterli zaman varsa, aynı uyarılar fibroblastları bu defa osteblastlara diferansiye eder. Bu, kalsifiye soysuzlaşmadır. Bazen basınca en iyi karşı koyabilmek amacıyla yağlı soysuzlaşma sebebi olabilir. Bu basınç, homojen ve devamlıdır, (doku içerisindeki yağların doku periferine uyguladığı kuvvete hidrolik basınç, proteinlerinkine onkotik basınç, suyunkine hidrostatik basınç ve tuzların uyguladığı kuvvete ise osmotik basınç denir).

Başka bir kompensatör mekanizma daha vardır; interselüler kompartımanlarda sıvı biriktiği zaman venüller dilate olarak bu sıvıyı drene etmeye çalışır (Starling kanunu). Fakat bu yetersiz bir kompensasyon mekanizmasıdır. Daha sonra basınç pulpa içerisinde bir kaç merkezde daha ortaya çıkar ve artmaya başlar, sonradan bu merkezler birleşir. Bağ dokuda interstisyel kompartımanlarda sıvı (serum) toplanır.

Pulpa basıncının arttığı dönemde miyelinli lifler hidrodinamik stimuluslar ile uyarılır ve ağrı oluşur. Bu ağrı keskin ve kısa sürelidir. Kesik-kesik ve gittikçe sıklաřan aralıklarla gelir. Halbuki pulpanın bakteriler tarafından sindirimi sırasında duyulan ağrı, sert, pulsatif (nabız atar gibi) ve devamlıdır. Her iki ağrı da, asit pH ile ve, pulpadaki immün hücrelerden salınan bradikinin, serotonin, histamin, lökotrienler, prostasiklin ile amplifiye edilir.

Bu dönemde, bazen, pulpada hiç ağrı bulunmayabilir. Bunun sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Muhtemelen konağa veya bakteriye özgül sebepler rol oynamaktadır, veya pulpa damarları dilate olmadan, doğrudan staza gitmektedir.

Pulpal immün tepkime sırasındaki olayların, pulpa odası içerisinde sınırlı olması, oluşturulan savunmanın aleyhinedir. Belki pulpa kapalı bir doku olmasaydı, kendisini daha kolay savunabilecekti. Dokudaki genişleme mümkün olmayınca, genişlemeyi sağlayacak

vazoaktif mediyatörler daha çok salınır. Bu gittikçe artan uyarı, pulpanın felaketi olur. Pulpanın anatomo fizyolojisi buna müsait değildir. Artan basınç, damarlarında yırtılma ve kanamalara sebep olur. Bütün bu olaylar sürekli olarak pulpa içi basıncının artması ile devam eder (halbuki aynı olaylar periapikal bölgede olduğunda kollateral vaskülarizasyon nedeniyle tolere edilir).

Bu dönemde, pulpadaki sayıları artmış olan mast hücrelerinden IgE tipinde antikorlar da salınır. Uyarılan mast hücrelerinden PAF yanında, TNF de salgılanır, bu maddeler kendisinin tekrar salınmasını sağlayacak özelliğindedir ve doku konsantrasyonu hızla yükselerek damar içi pıhtılaşmaya sebep verir. Serotonin ve diğer vazoaktif aminlerin salınmasını sağlar, dokuda araşidonik asit birikmesine ve periapiksten daha çok mast hücrelerinin pulpaya davet edilmesine sebep olur. Ağrı eşik değerini düşürerek prostoglandinlerin daha çok ağrı yaratmasına da sebep olur. Pulpitisin bu safhasının kliniğe yansımaları, şiddetli spontan ağrı şeklindedir. Bakterilerin pulpayı sindirmeleri de başlamıştır, mikrobiyolojik olarak 1.inci faz (karbonhidrat fermentasyon fazı) yaşanmaktadır, hatta pulpanın basıncı öylesine artar ki, hastanın sistolik kan basıncı ile artan, diyastol sırasında azalan bir ağrısı olabilir ve hasta kalp atışlarını ağrı şeklinde dışında hissedebilir (pulsatif ağrı).

Pulpa odasındaki enflamasyon ürünleri, intrapulpal basıncın yükselmesinin damarsal olmayan sebebidir. Bu durum, pulpayı vasküler staza sürükler. Damarsal yetmezlik ise pulpa nekrozu ile sonuçlanır. Buna boğulma teorisi (strangulation theory) veya Kim teorisi (Kim's theory) adı verilir. Boğulma iki basamakta oluşur, birinci basamak, ara dönemde kanal ağız(lar)ında olur, ikinci boğulma geç pulpitis foramen apikalede olur. Dolayısıyla birinci boğulmayı takiben kuron pulpası vitalitesini kaybederken, o sırada kök pulpası henüz vital olabilir.

Septik pulpa ölümü sadece pulpitis gelişirse mümkündür. Halbuki aseptik pulpa ölümü veya kronik enflamasyon sonucu görülen sessiz pulpa ölümleri farklı şekilde olabilirler. Bu son iki pulpa ölümü damarsal harabiyete bağlıdır. Boğulma teorisi pulpitis tedavisinde kortikosteroid kullanımını haklı çıkaran bir düşüncedir. Yani, böyle pulpa tedavilerinde hakim düşünce şudur: pulpanın damarsal genişlemesini kortikosteroidler ile durduralım, immün cevabı durdurursak, pulpa genişlemeye çalışmaz ve kendisine zarar veremez. Enfekte pulpanın kortikosteroidler ile tedavisine ait yorum okuyucuya bırakılmıştır.

B lenfositleri, kendilerine antijen sunulmasını beklemeden, protein olmayan antijenleri internalize eder ve capping olayını takiben derhal özgül antikor sentezine başlar. B hücrelerinden diferansiye olan bu hücreler plazma hücreleridir ve sayıları, nörojenik enflamasyon safhasından itibaren giderek artar. Bunların ürettiği antikorlar IgM tabiatındadır ve antijeni yakalayıp antijen-antikor kompleksi oluşturur. Aslında masum başlayan B hücre savunması ve kompleman aktivasyonu sonucunda oluşan antijen-antikor kompleksleri, damarsal yetmezlik nedeniyle buradan uzaklaştırılmaz ve giderek pulpa dokusunda birikmeye başlar. Pulpada oluşan bu immün kompleksler, doku yıkımına sebep olabilir. Bu kompleksler normal koşullar altında renal tübülüslerden atılacak şekilde yapılarıdır fakat giderek artan dolaşım kollapsı, bu komplekslerin pulpa odasında kümülasyonu ile sonuçlanır.

Antijen-antikor komplekslerinin pulpaya zarar verme mekanizmaları şöyle özetlenebilir:

- a). Tc hücrelerini uyarırlar ve litik enzimler salınmasını sağlarlar,
- b) fibroblastları, osteoklastlara dönüştürürler,
- c) Hageman faktörünü aktive ederek nonspesifik fagositozu başlatırlar, NK, PML dokuya çekilir ve incinmiş ama henüz vital olan pulpa hücrelerini sindirmeye çalışır,

d) CD14+ makrofajları aşırı uyarırlar. Bu makrofajlar abartılı bir fagositoza başlarlar, ayrıca, IL-1,2,6,8, arasıdonik asit metabolitleri ve TNF salarlar,

e) Bu kompleksler, mast hücreleri ve bazofillerden, PAF salınmasını sağlarlar ve damarlar çeperinde bulunan kan pıhtılaşmaya başlar. Pıhtı, ayrı bir enflamasyon sebebidir.

Pulpa dokusu içerisindeki antijen-antikor komplekslerinin arthus reaksiyonunu oluşturduğu gösterilmiştir. P. intermedia lipopolisakkaritleri tarafından uyarılmış pulpa dokusunda fibroblastlar tarafından IL8, IL1-alfa, IL1-beta ve TNF-a üretildiği gösterilmiştir (İki ve arkadaşları, 1997). Bütün bunlar hem spesifik ve hem de nonspesifik immün reaksiyonları artırır.

Aktive B lenfositleri, IL-1 ve IL-2 salarak hem kendilerini hem monosit serilerini aktive ederler. Dolayısıyla kendilerinin aktivasyonu bir immün amplifikasyona sebep olur. Aynı lenfokini hem salarlar, hem de kendi saldıkları bu lenfokin ile kendileri aktive olarak, aynı lenfokini daha çok salarlar. Böyle reaksiyonlar, patlama şeklindedir.

Polimorf nüveli lökositler, sahip oldukları öldürme mekanizmaları nedeniyle, artan immün olaylar sırasında pulpanın yıkımının anahtar hücreleridir.

Artan PAF konsantrasyonu nedeniyle, trombositler, damar çeperine ve yırtıklarına yapışır. Plazmadaki plazminojeni, plazmin'e (fibrinolizin'e) dönüştürür. Plazmin, fibrin örtüyü oluşturabilmek için Hageman faktörünü aktive eder. Bu suretle zaten uyarılmış olan PML'ler daha fazla uyarılırlar. Bu durum enflamasyonu azdırır. Kök kanalı tedavisi yaparken aşırı enstrümantasyon nedeniyle apekten dışarı çıkan kanal aletleri, periapekte kanamaya sebep olarak enflamasyonu başlatabilmektedir, muhtemelen bu olayın mekanizması, kontaminasyon olabileceği gibi, periapekte Hageman faktörünün aktive olmasına bağlıdır (Torabinejad, 1994).

Damarsal harabiyet nedeniyle, daha fazla immün hücrenin pulpa odasına gelmesi önce yavaşlar ve sonra tamamen durur. Pulpitisin erken döneminde B lenfositlerinin T lenfositlerine oranı 1.60 tır. Halbuki şimdi, pulpada humoral immün cevap sınırlıdır, T4/T8 oranı 0.56'dır. Yani, Ts ve Tc sayısı üstündür. Bu durum, pulpanın teslimiyetini gösterir.

Pulpa odasında devam eden olayların bir benzeri, kısa zaman aralığı ile kök pulpasında olur ve ikinci bir venöz staz ile pulpa, vasküler kollapsı takiben nekroze olur. Antijen-antikor komplekslerinin oluşması, bakteriler ve artıkları, damarsal yetmezlik ve yıkım ürünleri pulpanın ölümü ve lizisi ile sonuçlanır. Bu dönemin kliniğe yansımaları, hastanın spontan ağrılarının kaybolması, dişin perküsyona duyarlı olması ve soğuk ile rahatlama hissi'dir.

Bazen çok köklü dişlerde, tek bir kök pulpası nekroze olurken diğer(ler)i savunmak için fırsat bulabilirler. Bu durum belkide parsiyel nekrozu en iyi açıklar. Nekrotik ve vital pulpa doku sınırına fibroblastik aktivite sonucu bir bariyer hazırlanır. Bu bariyerin vital tarafında sürekli bir T lenfosit aktivitesi vardır. Histiyositler fibroblastlara dönüşür. Parsiyel pulpa nekrozu uzun yıllarca bu şekilde kalabilir.

Duyarlılaşmış T Lenfositleri ve diğer immün hücreler periapekte birikmeye başlar. Foramen apikaledeki serum trafiğinden istifade ederek, en çok birkaç milimetre kadar kök kanalından içeriye girebilirler. Bu sebeple kök kanalları içerisinde, genellikle kron pulpasından daha fazla savunma hücresi bulmak mümkündür. Pulpa ölmezden önce burada biriken IL-2 sayesinde, monositler makrofajlara dönüşür. Oluşan immün kompleksleri ortadan kaldırmak için gayret gösterirler fakat ömürleri kısadır ve saldıkları IL-6, damarsal yetmezlik nedeniyle kemik iliğine ulaşamaz ve yeni monosit aktivasyonu gerçekleşmez, gerçekleşse bile genç monositler enfekte pulpaya ulaşmadan foramen apikaleye kadar gelebilirler ve periapikal dokuda birikirler. Aslında bu birikme, ilerleyen enfeksiyonun periapekte varlığında hızını kesecek bir faktördür.

Kuron pulpasına vasküler kollaps başladığında, kök pulpasında CD4+ işaret taşıyan lenfositler sayıca artar ve T4/T8 oranı 1.14 olur. Yani, Th aktivitesi tekrar görülür. Hayret, Th aktivitesi, ölen pulpada yeni bir enflamasyon başladığını mı gösteriyor? Hayır. Bunlar pulpanın kendi T hücreleri değildir, periapikal dokulardan gelen destek kuvvetlerdir. Th aktivitesi başlayınca kök pulpasında histamin ve bradikin seviyesinde artış olur. Savaş, giderek periapikal dokulara doğru yer değiştirecektir. Artık olaylar periapekte devam eder:

Periapikal Periodontitisin İmmünolojisi:

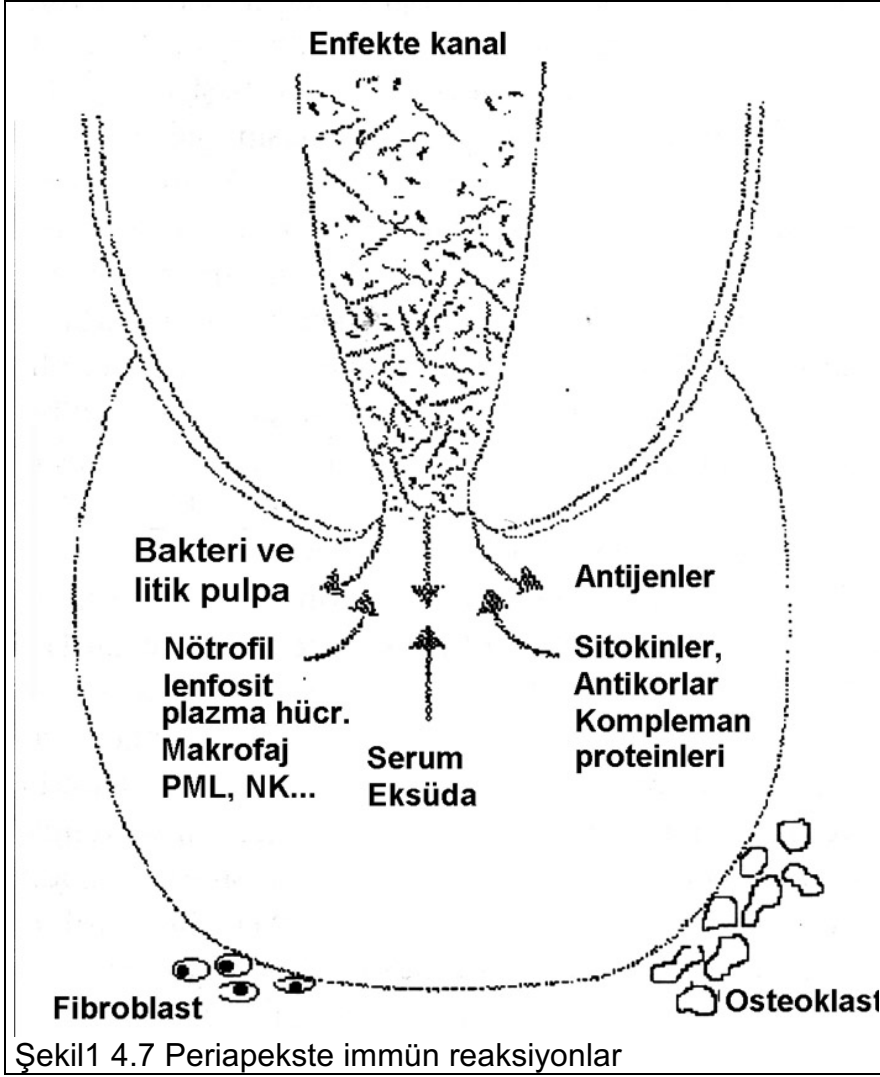
Pulpadan periapekte iletilen enfeksiyon, sırayla, akut apikal periodontitis, kronik apikal periodontitis, akut periapikal apse ve kronik periapikal apse (radiküler kist) ile devam eder (Nair, 1997). Bu safhaların birisinden diğerine geçerken klinikte fark tespit edilse bile, histopatolojik olarak immün hücre sayısı ve profili dışında belirgin bir işaret yoktur. Bu sebeple, kronik periapikal apse hariç diğerlerini aynı başlık altında inceleyeceğiz.

Olay periapekte vardığında pulpada bol miktarda bakteri ve bakteri ürünleri, yıkılmış makrofajlar, PNL'ler, NK, histiyosit, plazma hücreleri, B ve T lenfositleri, bunların yıkımından ortaya çıkan litik artıklar, putrifiye bağ dokusu artıkları, antijen antikor kompleksleri, serum ve eksuda bulunur. Bu uyarıların tesiri ile geç pulpitis döneminden itibaren periapekte başlamış olan nörojenik enflamasyon yerini konvansiyonel immün reaksiyonlara bırakır. Periapekte görülen olayların ilk defa tetiğini çeken uyarı, nörojenik olabileceği gibi, kanaldan sızan antijenik uyarının periapeksi etkilemesi şeklinde de olabilir. Burada ortaya çıkan nörojenik enflamasyonun seyrinde bir özellik vardır. Nörojenik mediyatörler (CGRP ve P maddesi) bu defa epitelizasyonu tetikler (Torabinejad, 1994), (hatırlatma: aynı uyarı pulpa içerisinde odontoblastları aktive ediyordu). Nörojenik enflamasyonun periapikal dokuda epitelizasyonu başlatıyor olması uzayan apikal enflamasyonun neden fibro-epitelyal kistik lezyonlara dönüştüğünü açıklar niceliktedir.

Prochazkova ve arkadaşları (1996), apikal periodontitise katılan mikroorganizmaların dental plaktan geldiğini ve bu mikroorganizmaların lökositleri kuvvetle uyarabilme özelliğine sahip olduğunu göstermişlerdir. Uyarılan lökositlerden LFA-1a (Leucocyte Factor Associate) salındığını ve bu enzimin prognozu ağırlaştırdığını savunmuşlardır. Pulpa nekrozuna sebep olan bakteriler, onların atıkları, doku yıkım ürünleri ve litik pulpa periapeksten sızmaya başladığında periapeks duyarılılaşmış B ve T lenfositleriyle çevrili vaziyettedir. Dolayısıyla periapeks, antijenik uyarılara pulpa kadar hazırlıksız yakalanmaz, pulpitis ve pulpa ölümünün devam ettiği günler boyunca monoklonal B ve T hücre dizileri buraya göç etmiş olur. Hatta IL-1, IL-2, prostoglandin, histamin, serotonin gibi vazoaktif mediyatörler, arteriyelleri genişletmiş ve kök kanaldan buraya sızabilecek yapılar ile mücadeleye hazırlanmış olur (Şekil.6). Bu durumda kapiler permeabilite ve buna bağlı olarak serum diapedezi artar. Periapekte serum birikir. Kompakt kemik dokusu ani ekspansiyonlara müsait olmamasına rağmen, periapikal doku spongiöz tabiattadır ve gradüel dilatasyonlara müsaittir. Buna rağmen ilk genişleme en zayıf yöne doğru, yani periodontal membrana doğru olur. Periodonsiyumun bilhassa apikal yarısında liflerin arasına serum ve carahat birikmesi olur. Bu sırada enfekte kök kanalı "glikoprotein fermentasyon fazı"ndadır. Diş kendi soketinde hafifçe yükselir. Bu durumun kliniğe yansımaları perküsyon duyarlılığı şeklindedir. Bu dönemde soğuk uygulamaları sorunlu bölgede birikmiş sıvının kontraksiyonuna sebep olarak rahatlama sağlayabilir.

Dokuda serum birikmesi, daha fazla kompleman reaksiyonu demektir. Kanaldan periapekte sızan antijenik yapılar kompleman reaksiyonu ile bağlanarak antijen-antikor kompleksleri oluşur. Böylece daha fazla anafilatoksin (C3a, C5a) açığa çıkar. Ayrıca B lenfositleri hızla plazma hücrelerine dönüşürler ve IgM tipinde özgül antikor salarlar (humoral cevap). Özgül antikorlar, birbirlerine daha kuvvetli tutunabilen antijen-

antikor kompleksleri oluşturur. Özgül olmayan kompleman aktivasyonu ve özgül olan humoral cevap ile meydana gelen antijen-antikor komplekslerinin önemli bir kısmı burada fagositik hücreler tarafından ortadan kaldırılır (Şekil.6). Diğer bir kısmı, genişleyen venler ve lenfatikler yardımı ile buradan uzaklaştırılır. Bunların gittikleri iki yer vardır, 1. dolaşıma katılanlar renal tübülüslerden atılır. Bu kompleksler duyarlı bireylerde otoimmün hastalıkları başlatabilmektedir, 2. lenf düğümlerine dönenler burada fagosite edilir. Buradan uzaklaştırılmayan bir kısım antijen-antikor kompleksleri ise ileride osteoklastları tetikleyeceklerdir. Zaten bu kompleksler giderek daha zor uzaklaştırılmaya başlar. Olay akut periapikal apseye doğru ilerler.

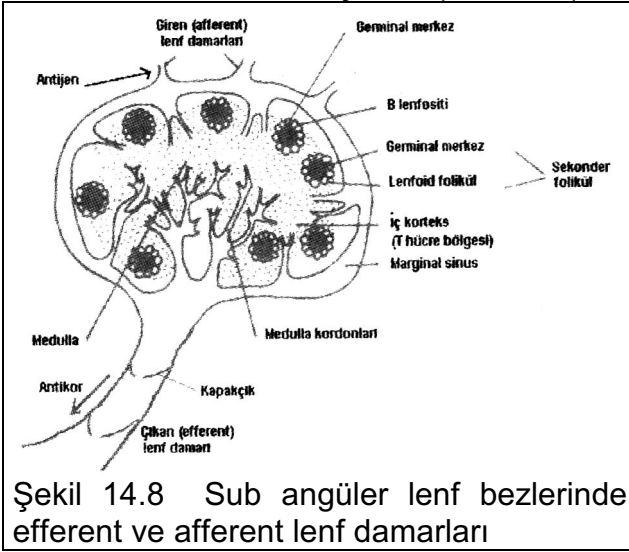


Periapikal Apsenin İmmünolojisi:

Eğer foramen apikaleden sızan litik artıklar içerisinde daha önce T lenfositlerine sunulmayan antijenik yapılar varsa, bunlar subangüler lenf düğümlerine taşınır. Bu işlem için aracılık edecek hücre sayı ve çeşitliliği gayet fazladır ve pulpadaki gibi sınırlılık yoktur. Normal koşullar altında, yani periapikal alarm durumunda değilken herhangi bir antijenin yakalanıp lenf düğümlerine taşınmasına gerek yoktur, çünkü minör antijenler, lenf düğümlerince zaten tutulmaktadır. Fakat periapikal immün cevabın arttığı durumda, bu işi (epitopun taşınmasını), genellikle makrofajlar ve/veya B lenfositleri bizzat yaparlar.

Subangüler lenf düğümlerine pekçok afferent lenf damarları girer fakat çıkış bir kaç efferent lenf damarı içerisinden olur (Şekil.7). Bu damarlar kapakçıklı olup sıvı trafiği tek

yönlüdür (Soydan, 1986). Antijenik yapılar lenf düğümlerine ulaştığında, burada devam etmekte olan lenfosit trafiği 24 saat kadar bir süre için durur. Bu sırada lenfositlerin lenf düğümünden dışarı çıkışı engellenir, ama girişleri serbesttir. Bunun sebebi APC ler tarafından salınan sitokinlerin efferent lenf damarlarında sebep olduğu stazdır. Sorunlu dışın bulunduğu bölge ile lenf düğümleri arasındaki lenf damarları dilate vaziyettedir, debileri artmıştır, sürekli olarak litik artıkları ve makromolekülleri lenf düğümlerine getirirler. Lenf düğümünün sertliği artar, çapı büyür, kolayca palpe edilebilir boyutlara gelir. Bu dönemde antijenler, T lenfositlerine burada sunulur. Bu sırada lenf düğümlerinde lenfosit çoğalması olur. Monoklonal T serileri ve blast hücrelerine dönüşen B lenfositleri kana dökülürler. Üretilen antijenin doğrudan periapikal dokulara dönüş yapmasına imkan yoktur. Önce dolaşıma çıkarlar sonra IL-1 in ve diğer kemotaktik faktörlerin cazip kıldığı doğru adresi, kemotaksis ile bulurlar. Bu sebeple özgül antikor ve T hücre serileri enfeksiyon sırasında sistemik dolaşımda (serumda) tespit edilebilir (Block, 1977B).



Şekil 14.8 Sub angüler lenf bezlerinde efferent ve afferent lenf damarları

T hücre aktivasyonu için önce retiküler hücrelerin saldıdığı, ve daha sonra aktive T hücresinin kendi klonal gelişimi için kendisinin saldıdığı IL-1 ve diğer sitokinler, düşük konsantrasyonda dolaşıma sızarak hastanın ateşini yükseltir. Bu dönemde en belirgin olaylar, lenf düğümlerinde ve periapekte gerçekleşir. Lenf düğümlerinde hızlı bir lenfosit trafiği ve fagositoz vardır. Bakteriler, antijenik yapılar ve litik bağdoku yıkım ürünleri sürekli olarak kök kanalından periapekte sızar, periapikal dokularda özgül antikorlar ile bağlanır, ortaya çıkan eksuda lenfatiklerle lenf düğümlerine taşınır.

Bu dönemde, periapeks, bakteriden en zengin olduğu dönemindedir. Bu bölgenin iddialı savunması nedeniyle, bakterilerin periapekse çıksalar bile burada uzun süre canlı kalma şansları yoktur. Bu dönemde IL-1a, IL-6, IL-8, periapekse egemen sitokinlerdir. Monosit ve makrofajlardan gelen IL-1a'nın aktivitesi nedeniyle lenfositler stimüle edilirler, nötrofiller potansiyelize edilir, damar endoteline lökosit adezyonu en üst seviyededir. Bu, profesyonel bir savunmadır ve ekip işidir.

Hasar gören endotel ve immün hücrelerin membranlarından bol miktarda araşidonik asit ortaya çıkar. Hasar gören hücrenin tamir refleksi ile siklooksijenaz yolu üzerinden prostoglandinler üretilir. Bunlardan PGE2, PGD2, PGF2a, PGI2, periapikal dokularda en fazla olanlarıdır. Araşidonik asit, lipooksijenaz yolu ile lökotrienlere dönüşür. LTC4, LTD4 ve LTD4 periapekte tabloya hakim olan en önemli lökotrienlerdir (Bkz. Araşidonik asit metabolitleri). Bu maddeler, nötrofillerin davet edilmesi, damar endoteline adezyonu, dokuya geçen nötrofillerin aktivasyonu ve ağrı eşığının düşürülmesinden sorumludur, bir miktar prostoglandinler kana geçerek ateşin yükselmesine katkıda bulunur. Bu prostoglandinler ve lökotreinler akut periapikal periodontitisli ve akut apselli dişlerin periapikal dokularında çok yüksek konsantrasyonlarda tespit edilmiştir (Nair, 1997). NSAID, lökotrienleri engelleyemez, fakat siklooksijenaz yolunu engelleyerek PG'lerin ortaya çıkmasını durdurabilir. Bu durumda, IL-1 β , IL-2, GMCSF ve EGF gibi bazı sitokinlerin doku konsantrasyonlarında azalma olur. Bu azalma, iki yönlü tehdit oluşturur. Birinci tehdit; konak savunmasının azalmasıdır. İkinci tehdit; bakteri üremesini artırır. Bu bir sürprizdir. IL-1 β 'nin dokudaki konsantrasyonu 10 ng/ml'nin altına düştüğü zaman bakteri üremesine yardım etmektedir. 20 pg/ml IL-1 bulunan ortamda E. colinin üremesinin

yaklaşık 3 katı arttığı, antagonist kimyasal maddeler ile, ortamda mevcut olan IL-1 ortadan kaldırıldığında, bakteri üremesinin tekrar yavaşladığı gösterilmiştir (Porat ve arkadaşları, 1992). TNF'nin de benzer bir etkisi vardır, fakat IL-4'ün böyle bir etkisi yoktur.

EGF'ün doku konsantrasyonu 50 ng/ml'nin altına düşerse tüberküloz basilinin üremesini artırmaktadır (Bermudez ve arkadaşları, 1996). IL-2, IL-6 ve GM-CSF gibi sitokinler enfeksiyonun olduğu dokuda düşük konsantrasyonda bulunduğu bakteriyel üremesini artıran bir etki gösterir, ve NSAID bunların doku konsantrasyonlarını düşürür (Denis, 1992), (Denis ve arkadaşları, 1991). Enfeksiyonda (enflamasyonda değil), NSAID kullanımı tekrar gözden geçirilmelidir.

Periapikal enfeksiyonlu dokuda bulunan T lenfositlerinin profili gayet tipiktir, CD4/CD8 oranı genellikle >2.1 olarak bulunur. Yani Th hücrelerinin sayısı Ts ve Tc hücrelerinin sayısından fazladır. Bu oran, normal kanda 2.1 ± 0.1 , erişkin periodontitisli hastanın periapikal dokusunda 1.0 ± 0.1 , erişkin periodontitisli hastanın kanında 2.1 ± 0.1 - 1.7 ± 10.1 , juvenil periodontitiste 1.1 ± 0.1 , marginal gingivitiste 1.8 ± 0.2 olarak tespit edilmiştir (Seymour ve arkadaşları, 1997).

Akut apsenin başladığının habercisi olan değişim, dokuya hakim olan IL-a'nın, yerini IL-1β'ya bırakmasıdır. Bu değişim tipiktir. Periapikal periodontitisten akut apseye geçiş döneminde, eksüda içerisinde bol miktarda IL-1β tespit edilmiştir (Barkhordar ve arkadaşları, 1992). IL-1β'nın uyarısı ile dokudaki prostoglandin konsantrasyonu yükselir, periodontal kemik dokuda yıkım (ve yapım) faaliyetleri başlatılır. IL-1β aynı zamanda IL-6 ve IL-8'in salınmasını sağlar. IL-6, TGF-β salınımını artırıp, Th lenfositlerini duyarısızlaştırarak bir feed-back oluştururken, IL-8 ise kuvvetli kemotaktik olan TNF salınımını uyarır (hatırlayınız: iki zıt immün mekanizmanın birlikte uyarılması). Enflamatuar olaylar, birisi inhibe eden diğeri amplifiye eden iki kuvvetin dengesi haline dönüşür.

İnhibe edici faktörler bu dönemde yavaşça belirgin hale gelmeye başlar, fakat halen, olay daha çok immün amplifikasyonun etkisiyle ileriye doğru gitmeye meğillidir. Bu dönemde nötrofiller dokuya hakimdir. T lenfositleri ve makrofajlardan gelen IL-1, CSF aracılığıyla olarak yeni immün hücreleri dokuya çeker ve aktive eder, osteoklastları ve osteoblastları birlikte uyarır. IL-1, lokal etkileri yanında sistemik olarak da etki gösterir. Karaciğerden ve kemik iliğinden APP'nin salınmasını sağlar. Bu sırada dokuda TGF-β varlığı gözlenir (Lerner, 1994). Bu sitokinin, kaynağını, dokunun herhangi hücrelerinden alabileceği gibi daha çok, defalarca uyarılan makrofajlardan alır. Benzer şekilde defalarca uyarılan T lenfositleri, trombositler ve fibroblastlar TGF-β salırlar. Adeta doku incinmesinin arttığını ve artık tamir olaylarının başlatılması gerektiğini tembih ederler. Enflamasyonun inhibe edici faktörleri giderek kuvvet kazanmaya başlar. Bu dönemde eksüda miktarında artış olur.

Periapikal apsele sıklıkla görülen ödem, kaynağını, artan damar permeabilitesi nedeniyle serumun damar dışına çıkmasından alır. Ödem sıvısı, mekanik travmaları takiben 5-10 dakika sonra oluşan kapalı yaralarda steril olabilir, fakat periapikal enfeksiyonlarda, ödem sıvısında eksüda da bulunur ve ödem sıvısının volümünün artmasına sebep olur.

Ödem, enfeksiyonun gidişine şu etkileri olur:

1. Dokudaki toksinleri dilüe eder,
2. Toksinlerin nötralizasyonunu kolaylaştır,
3. Damar dışına çıkan ve artık beslenemeyen immün hücrelere beslenme kaynağı oluşturur,
4. Antikorlar ihtiva ettiği için aslında nonspesifik bir humoral savunma oluşturur,
5. Serum kaynaklı olduğu için kompleman proteinleri ihtiva eder ve incinmiş bölgede özgül olmayan antijen-antikor reaksiyonlarına yardım eder,

6. Fibrinojen ihtiva ettiği için incinmiş bölgede fibrin oluşturur, bu fibrin ise immün hücrelerin hareket kabiliyetini artırır,
7. Ortamın pH'sını tamponlar.

Ödem sıvısının toplanmasında prostoglandinlerin bilhassa PGE, PGD'nin rolü vardır. Kortikosteroid veya NSAID kullanmak sureti ile ödem oluşumu engellenmemelidir. Hastanın, ödemli dokuya mekanik basınç uygulaması sakıncalıdır. Görevi tamamlanınca, bu sıvı lenfatikler tarafından kendiliğinden drene olur.

Periapikal dokularda, bakterilerin toksinleri ve yıkım ürünleri nedeniyle, IL-1 ve IL-8'in aktivasyonu ve LTB4'ün varlığı nedeniyle, akut enflamasyon bir süre daha devam eder. Lenfatik damarlardaki artan trafik birkaç gün sonra periapektteki eksüdatif basıncı düşürecek ve enfeksiyon kronikleşecektir.

Periapikal enfeksiyon ne zaman kronikleşir?:

"Akut" terimi, ani başlayan, hemen olan, hızlı gelişen anlamına gelirken; "kronik" terimi, geç dönem, belirgin olmayan, uzun süren anlamını taşır. Bu terimler, enfeksiyonun histopatolojik kronolojisini tarif eder ama klinikte bu iki dönemi ayıracak ciddi bir ipucu yoktur. O halde bir periapikal enfeksiyon için ne zaman "kronik" denilebilir?

Kronik enflamasyon iki yoldan gelişir. Birinci yol, sürmekte akut reaksiyonun Ts aktivitesi ile bastırılması şeklindedir. İkinci yol ise olmayan akut cevabın yerine mecburen bir kronik cevap gelişmesi şeklindedir. Hangi yol ile olursa olsun, aşağıdaki histolojik işaretlerden birkaçı bir araya geldiği zaman tanımlı bir "kronik" lezyondan bahsedilir:

1. Eksüdatif periapikal doku reaksiyonları durur,
2. Proliferatif periapikal doku reaksiyonları başlar,
3. Serumda APP'ler bulunmaz,
4. Nötrofiller ve PML'ler periapeksi terkeder,
5. Periapiks fibroblasttan zenginleşir,
6. Mononükleer hücreler periapekse gelir, (makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri gibi).

7. Hastanın ağrısı ve ödemi yoktur veya ihmal edilebilir seviyededir.

Buraya göç eden fibroblastlar, kök kanalından sızan antijenik yapıları hapseden ve sağlam dokuyu ayıracak bir fibroepitelyal sınır oluştururlar. Periapikal dokularda granülamatöz ve fibroepitelyal bir hareketlenme başlar.

Periapikal enfeksiyon neden kronikleşir?:

Periapikal enfeksiyonun kronikleşmesi, yani dokuların granülamatöz ve fibroepitelyal proliferasyon yönündeki teşebbüsü, aslında "başarısız tamir" hamlesinin bir sonucudur. Enfekte pulpanın iyileşmesi tamamlanmış olsaydı, periapikal bölgede fibroepitelyal ataklar görülmeyecekti. O halde periapikal kronikleşme, iyileşmeye alternatif olarak başlamaktadır. Yani, periapikal dokular, pulpa tamirini başaramadıkları için proliferasyona gitmektedir.

Periapikal dokuların tamir hamlesini boşa çıkaran her faktör, kronikleşmenin hem sebebi hem de işaretidir.

Genellikle şunlar kronikleşme sebebidir:

1. Enfekte kök kanalından periapekse sızarak doku içerisine infiltre olan ve fagositoza direnen bakteriler (bunların hangi bakteriler olduğu ve fagositoza nasıl karşı koydukları "pulpitisin mikrobiyolojisi" başlığı altında anlatılmıştır).
2. Sindirilemeyen bakteriyel artifağlar (bilhassa streptokokların hücre duvarı yapıları artritisi sebebi olacak şekilde dokuda kalmaktadır).
3. Periapekte yabancı cisim bulunması. Kök kanallarının biyomekanik preparasyonları yapılırken foramen apikaleden dışarı çıkabilecek makro partiküller (dentin talaşı, smear), makrofajlar tarafından kolayca sindirilemez. Makrofajların bunları

ekstraselüler lizis yolu ile ortadan kaldırılma gayretleri periapikal doku incinmesi ile sonuçlanır. Periapikse taşan materyal silikon esaslıysa oluşan reaksiyona "silikosis" denir. Silikosis genellikle fibrosis ile devam eder.

4. Kimyasal maddeler. Kök kanalı içerisine uygulanabilecek her kimyasal madde, periapikal enfeksiyonu kronikleştirebilir. Bu konuda okuyucuya standart bir liste vermek tatmin edici olurdu, fakat her konak için farklı kimyasallar geçerlidir. Böyle kimyasallar, listesi verilemeyecek kadar fazladır. Genellikle ojenol ve ojenollü bileşikler kronikleşmeyi destekleyebilirler (Trowbridge ve Emling, 1989). Taşkın dolgu olarak ifade edilen tekniğin gereği olarak periapikse taşırılan kimyasal maddeler de kronikleşmeye sebep olabilmektedir.

5. Endojen metabolitler. Kanal içerisinde kanama sonucu eritrositlerden açığa çıkan demir, kolesterol ve ürik asit, enfeksiyonu kronikleştirebilir.

6. İmmün reaksiyonlar sonucu gayet karmaşık mekanizmaların sonucunda akut periapikal enflamasyon kronikleşebilmektedir.

7. Akut periapikal lezyonun yetersiz lenfatik drenajı ve/veya yetersiz kanlanması durumunda, lezyon içi basınç beklenenden büyük olur ve merkezde nekroz başlar. Nekrotik doku (steril bile olsa), bakteriyel ürünler kadar iritandır.

8. Kronik ve/veya akut travma. Sorunlu dişe uygunsuz yön ve büyüklükte kuvvet uygulayan protetik restorasyonlar (bruksizm gibi).

9. Bilinmeyen sebepler. Sistemik hastalıklar, yaş, cinsiyet, ırk ve genetik faktörlerin enfeksiyonun kronikleşmesini ne yönde etkilediği bilinmemektedir.

10. Tip-4 aşırı duyarlılık reaksiyonları, proliferatif granülasyonu destekler.

Kronik Periapikal Apsenin İmmünolojisi (Lerner, 1994):

Kanaldan sızan litik artıklar ve makromoleküller azalmaya başlayınca, periapikal dokuda bir tamir olayı başlar. Bu dönemde artan lenfatik drenaj, periapikal bölgede toplanan serum ve eksüdatif sıvıların basıncını dengelenmeye başlar. Ts hücreler daha aktif hale gelerek konak cevabını baskı altına alırlar. Bu dönemde Th/Ts oranı 1'in altına düşer. Kanaldan periapikse olan sızıntının kompozisyonu giderek tekdüze bir şekil alır. Sadece üçüncü faz bakterileri ve bu bakterilere ait antijenler sızmaktadır. Monoklonal B ve T hücreleri zaten foramen apikaleye yakın bölgede hazır bulunmaktadır ve kanaldan sızan antijenik yapılar, derhal tanınarak, ya fagosite edilmekte veya özgül antikolar ile bağlanmaktadır, senaryo sabittir. Bu dönemde, periapiksteki immün hücre kompozisyonunda belirgin bir değişim başlar, tabloya hakim olan nötrofil ve makrofajlar yerini Ts lenfositleri, makrofaj ve plazma hücrelerine bırakırlar. Bu hücrelerin birbirlerine oranları, enfeksiyondan enfeksiyona değişir. Barkhordar ve Desouza (1988), 15 kronik periapikal lezyonda T hücrelerinin yüzey marker'larını incelemiş, 28 tane T lenfositinin CD4+, 32 tanesinin CD8+, 32 tanesinin CD11+ işaretli olduğunu göstermiştir.

Bu dönemde lamina dura genişleyerek, oral floradan yeni bakterilerin apikal bölgeye ulaşmasını kolaylaştırır. Erişkinde marginal periodontitisinin florasında *Porphyromonas gingivalis* (75.8%), *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus*, ve *Capnocytophaga* türleri bulunur. Bu kompozisyon apikal peridontitisin florasına kısmen benzediği için, periapikal lezyona periodontal bakterilerin katıldığı da düşünülmektedir (Ali ve arkadaşları, 1996). Yukarıda sayılanların dışında periapikal dokularda, ayrıca spiroketler Gram negatif fakültatif çomaklar ve streptokoklar vardır. Periapikse peridontal aralıktan ilk sızanlar, hareket üstünlüğü ve ince gövdeleri nedeni ile spiroketlerdir. *Treponema denticolanin* 4.2 kb (kilobaz)'lık bir plazmitin bulunduğu ve bu plazmitin PstI, Pvu II, Sma I parçalarının periapikte immün cevaba sebep olduğu gösterilmiştir (Chan ve arkadaşları, 1996).

Kronikleşmenin hemen başında lenf düğümlerinde nispeten bir küçülme olur, yeni T lenfosit serileri üretilmediği için IL-1 ve IL-2 salınması giderek kaybolur, buna bağlı olarak ateş düşer. Azalan periapikal basınç perküsyon duyarlılığını ortadan kaldırır.

İşte bu safhada kuvvetler denge haline gelir. Bir yandan kanaldan periapekte sabit bir antijen sızıntısı vardır, diğer yandan, bu sızıntının konağa giriş kapısında (periapekte) konumlanmış özgül T lenfosit serileri, plazma hücreleri, ve monositler bulunur. Sürekli olarak ve minimal seviyede eksüda oluşmakta ve hep aynı hızda lenfatikler tarafından drene edilmektedir. Eksüdatif sıvı volümünde zaman zaman olabilecek küçük artışlar lenfatikler tarafından kolayca kompanse edilmektedir. Bu dinamik bir denge halidir ve minimal alternasyonlar ile yıllarca devam edebilir. Konak aleyhine veya bakteri lehine olabilecek herhangi bir değişim, olayları akut apse dönemine geri döndürür.

Bu dönüşün sebebi iki türlü olabilir:

1. Enfekte kök kanal florasının profilinin değişmesi: Enfekte kök kanalı florasına yeni bir bakteri cinsi eklenmiş olabilir. Bu durumda konağa yabancı olan antijenler kanaldan periapekte sızmaya başlar ve bu antijenleri sunmak üzere yeniden B lenfositleri, PML, makrofajlar, periapekte toplanmaya başlar. Makrofajlar protoglandin salarak histiyositleri, PNL'leri, T lenfositlerini aktive eder, ağrı eşiğini düşürür, kapiler dilatasyona sebep olur ve yeniden artan serum sızıntısı lenf düğümlerini yeniden genişletir ve sertleştirir (subakut periapikal apse). Aynı senaryo tekrarlanır.

Kök kanalı içerisine yeni ilave olan bakteriler kanalın açık bırakılması ile de olabilir. Fakat, kanalın kapalı olduğu durumlarda bile belirgin flora değişimleri gözlenir. Örneğin dentin kanalıkları içerisinde protein artifağların tükenmesi, enfekte kök kanalının ekolojisinin değişmesi anlamına gelir ve bu durumda kanal içerisindeki bakteri pateni değişir. Yeni bakteriler gelirken bazıları ölerek uzaklaşır (klonal delesyon). Kök kanalına karbonhidrat sızıntısı durumunda da kanalın ekolojisi değişir. Kanalda karbonhidrat bulunması demek, sakkarolitik bakterilerin buraya gelerek, proteolitiklerin sayısını azaltması demektir. Bütün bu değişimler için kök kanalının, ağıza açık olmasına gerek yoktur. Foramen apikaledeki serum sızıntısının volum veya kompozisyonunda bir değişiklik olması, enfekte kök kanalındaki bakteri florasının değişmesi için bir sebeptir. Florada önceden mevcut bir bakteri cinsi spontan mutasyonlara uğrayabilir. Bu durumda yüzlerce yeni antijen kanal boşluğuna ve oradan periapekte geçer. Yeni antijenler daha önce konak tarafından muamele görmedikleri için olay akut faza tersinir. Hastanın sistemik antibiyotik kullanmasının, kronik periapikal enfeksiyonu olan dişlerin kök kanalı florası üzerine belirgin bir engelleyici etkisi olmaz, çünkü enfekte kök kanalı içerisinde kan dolaşımı yoktur, hiçbir sistemik ilaç kronik enfekte kök kanalına ulaşamaz (John ve arkadaşları, 1989). Bu önemlidir ve iyice bilinmelidir.

2. Konak savunması azalmıştır: Bazı durumlarda bu dinamik dengenin savunma tarafı zayıf düşebilir. Örneğin herhangi bir sistemik enfeksiyon ile mücadele etmek amacıyla makrofajlar, lenfositler ve diğer fagositik hücreler konağın başka dokularından gelen antijenik uyarılar için yeni atıklar sentez etmek ve buradan göç etmek zorunda kalabilirler. Bu bölgede savunmanın azalması durumunda kanaldan sızan bakteriler periapekte çoğalmaya başlarlar. Yeni bir antijenik uyarı ile, immün hücreler reaktif olurlar, fakat olay, akut periapikal apse fazından başlar. Konak savunmasını azaltan başka sebepler de vardır. Örneğin hastanın, bu veya başka bir amaçla uygunsuz bir antibiyotik kullanılması, mekanik, termik, şimik travmalar, kortikosteroidler ve NSAID kullanması konak savunmasını azaltır.

Kronik apikal apse döneminde en belirgin olaylar dinamik bir dengenin teşekkül etmesi ve apeksi içerisine alacak bir kemik kavitesinin oluşmasıdır. Osteoklastlar, asidik

salgıları olan, çok nükleuslu, dev hücrelerdir. Osteonlara yakın yerleşen fibroblastların farklılaşması ile oluşurlar. Fibroblastların osteoklast haline dönüşebilmesi için PGE ve cAMP (Cyclic Adenosine Mono Phosphate) ile tetiklenmeleri gerekir. Fibroblastların yüzeyinde antikorların Fc parçasını tutabilecek reseptörler vardır. Bu nedenle, antijen-antikor kompleksleri fibroblastları bir osteoklast haline dönüştürebilir.

Kronik dönemde periapikse hakim olan hücreler T ve B lenfositleri, makrofajlar, nötrofillerdir. Burada egemen olan yapılar: antijen-antikor kompleksleri, IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-11, TNF- β , M-CSF, DMCSF, LIF, TGF, TNF'dir. Fibroblastlar bu kimyasal yapılardan etkilenerek, karmaşık bir mekanizma ile kemik yiyen dev hücrelere dönüşebilirler. Eğer osteoklastlar aktive olurlarsa, aynı anda, aynı uyarı osteoblastları da aktive eder (hatırlayınız: zıt iki mekanizmanın uyarılması).

Periapikal dokulardan dolaşıma geçen IL-6, karaciğerden APP'nin salınımını artırır, bu proteinler enflamasyonun bulunduğu dokuya vardıklarında trombin, fibrin, prekallikrein ve kininogen isimli proteinlere dönüşürler. Periapikal kemik rezorpsiyonunun mekanizmasına katkıda bulunan kallikreindir. Dolaşımdan gelen APP, önce prekallikrein isimli prekürsör polipeptite dönüştürülür, daha sonra kallikrein oluşur. Bu dönüşümde plazmin aracılıklı karmaşık bir mekanizma vardır. Hageman faktörünün aktive olması, kallikrein'in oluşması için yeterli bir sebep teşkil eder. Kallikrein, 85 kDa ağırlığında bir proteindir, salya, dişetioloğu likiti ve diğer vücut salgılarında kallikreinin prekürsörü olan pre-kallikrein zaten bulunmaktadır. Bunların kaynağı serumdaki akut faz proteinleri olmayabilir, bazen T lenfositleri doğrudan kallikrein salabilirler. Periapikse hücum eden bu proteinler, IL-6 ve IL-2 tarafından davet edilmektedir ve osteoklast oluşumunu başlatmakta, varsa artırmaktadır.

Kemik yıkımının en kuvvetli tetikleyicisi bradikininidir ve tamamen prostoglandin sentezine bağımlı olarak salınır. Bradikinin, kemik dokuya temas ettiğinde PGE ve PI (Prostosiklin I) isimli iki enzimi uyarır, bunlar 5-10 dakika içerisinde yeni prostoglandinleri açığa çıkarır. Dolayısıyla bradikininin aktivitesinde bir otoamplifikasyon vardır. Hem diğer prostoglandinler tarafından uyarılır ve hem de prostoglandinlerin salınımını artırır. Dolayısıyla, bradikinin, dokuda ilk tespit edildiğinden itibaren konsantrasyonu hızla artar.

Bradikininin kemik hücresine tutunabilmesi için, hücrenin yüzeyinde bradikininin tutabilecek özel reseptörlerin bulunması gerekir. Bu reseptörler olmadan bradikininler kemikte rezorpsiyon yapamazlar. Kemik hücresinde bulunan bu reseptörlerin B1 ve B2 olarak iki farklı türü vardır. B2 reseptörleri kemik hücrelerinin yüzeyinde yaygın olarak bulunur. B2 reseptörleri sadece bradikininini değil aynı zamanda PGE, PI, kallidin, Kininaz-I ve Kininaz-II peptitlerini de tutabilirler. Bu maddelerden herhangi birisi B2 reseptörüne tutunduğu zaman kemikte rezorpsiyon başlar. Yani rezorpsiyonun başlaması için B2 reseptörüne bir mediyatörün bağlanması yeterlidir. Bu mediyatörler içerisinde en etkili olanı bradikininidir. Bradikininin ilave edilmiş izole kemik preparatlarında kemikteki ilk rezorpsiyonun gözlenmesi sadece dakikalar almaktadır. Halbuki benzer deney PGE2 ile yapılıncaya kemik rezorpsiyonu ancak 12 saat sonra başlamaktadır.

B1 reseptörleri kallidin'i tutabilecek özgülüktedir. Eğer bir kemik hücresinin yüzeyinde hem B1 ve hem de B2 reseptörü varsa ve bunlardan B1 reseptörü kallidin tarafından işgal edilmişse, bu durumda, aynı hücrenin B2 reseptörü duyarsızlaşır ve bu hücre bradikinin'e cevap vermez veya çok yavaş ve geç cevap verir hale gelir. Dolayısıyla, ortamda kallidin bu olduğunda, bradikinin'in kemik rezorpsiyonuna sebep olmadığı görülür. (Glukokortikoidler ve NSAID her iki reseptörü de duyarsızlaştırır). Ortamda kallidin varken, bradikinin kemik erimesine sebep olmaması ve periapikal dokularda her ikisi birlikte bulunduğu halde, periapikal kemik rezorpsiyonunun görülmesi, başka mekanizmaların bulunduğunu düşündürür. Kemik rezorpsiyonunun başlamasına etki eden veya en azından hızlandıran başka mekanizmalar da vardır.

Bu mekanizmalardan bazıları şöyle özetlenebilir:

Antijen-antikör komplekslerinin Fc parçası, fibroblastların yüzeyindeki reseptörlere tutunarak onları aktive eder ve osteoklastlara dönüşmesini sağlar.

Başka bir osteoklast aktivasyonu makrofajların saldığı kininler ile olur. Kininler dokuya salınıncı iki komponente degrade olur. Bunlardan birincisi Kininaz-I adını alan bir peptittir ve hücrenel aktiviteye gerek kalmadan periapikal kemik rezorpsiyonunu başlatır. Diğer parça Kininaz-II adını alır, kemikten kalsiyum serbestleşmesini potansiyelize eder. Paratiroid hormon bu olaylara eşlik eder, fakat sistemik bir osteolitik etki göstermez.

Prostaglandin sentezi, ve kemik doku kaybı indomethacin ile durdurulabilir. Indomethacin, hasar gören hücre zarından açığa çıkan araşidonik asitin siklooksijenaz metabolik yolu ile prostoglandinlere dönüşmesini engeller (Nair, 1997).

IL-1 β doza ve süreye bağlı olarak PGE2 ve 6-keto-PGF1-a salınımını artırır. Böyle ortaya çıkan PGE2, IL-1 β molekülünü 163 ve 171 inci aminoasit hizasından kopartır ve yeni molekül kuvvetli bir immünojendir yeni bir otoimmün reaksiyonu başlatır. Bütün bunlar kemik rezorpsiyonuna öncülük eder (Lerner ve arkadaşları, 1991).

Buradan açığa çıkan PGE (ve dolaşımdaki parat hormon) dokuda cAMP sentezini artıran mediyatörlerdir. Böylece periapikal dokularda cAMP seviyesi yükselmeye başlar. Olaylar birbirlerine sıkıca bağlıdır ve hatta içiçe geçmiş gibidir, çünkü, cAMP kuvvetli bir IL-1 β uyarıcısıdır. Daha fazla IL-1 demek, daha fazla PGE sentezlenmesi demektir, bu ise dokuda daha fazla cAMP birikmesi demektir. cAMP seviyesindeki bu artış kemik rezorpsiyonunu hızlandırır.

Dewhirst ve arkadaşları (1990), izole edilmiş 5 günlük uzun kemikleri forskolin ve isobutyl-methylxanthine ile muamele etmişlerdir (bu maddeler cAMP sentezini artırır). Daha sonra kemikteki rezorpsiyonun 2-5 kat arttığını görmüşlerdir.

Kemik yıkımına katkıda bulunan bir başka lenfokin OAF (Osteoclast Activating Factor)'dır. Bu lenfokin 17800 Da ağırlığındadır, moleküler yapısı IL-1 β ile fevkalade benzerlik gösterir. Sadece 0.66 ng/ml konsantrasyonda bile, OAF, kemikten kalsiyum çözünmesini başlatır (Dewhirst ve arkadaşları, 1985). Bu madde uyarılmış lenfositler ve dolaşımdaki mononükleer hücrelerden salınır. Monositler PG üreterek sadece önceden uyarılmış olan lenfositleri OAF salmaya iter (Yoneda ve Mundy, 1979). Fakat bir lenfositin OAF salabilmesi için hücre içerisinde cAMP biriktirmesi şarttır (Yoneda ve Mundy, 1982). Lenfositin cAMP biriktirmesi ancak IL-1 uyarısıyla olur (Dewhirst ve arkadaşları, 1985). Periapikal dokularda en bol IL-1 seviyesi Th aktivasyonun olduğu dönemde vardır. OAF, ortamda IL-1 β bulunmadığında tamamen etkisizdir (Flescher ve arkadaşları, 1990).

Şimdi periapikal dokularda Th sayısı azalınca, neden kemik rezorpsiyonunun azaldığını anlamak daha kolaydır.

OAF'ın kemikteki rezorptif etkisi kalsitonin ile veya ortamdaki fosfat iyon konsantrasyonunun artırılması ile geçici olarak engellenebilir. OAF'ın etkisi, indomethacin veya NASID ile engellenebilirse de, en etkili OAF inhibitörü kortizoldur.

Glukokortikoidler serum kalsiyumunu düşürürler (normalde 9-11 g/dl). Glukokortikoidlerin serum seviyesi 105 M olduğunda OAF'ın etkisi en kuvvetli biçimde baskılanmaya başlar (Strumpf ve arkadaşları, 1978).

Başka osteoklastik uyarılar da vardır, bunlar, Th hücrelerinin saldığı gamma interferon, IL-1, IL-4, IL-5, TNF'dir. Bunun doğal sonucu olarak, eğer Th hücreleri yoksa periapikal kemik dokuda yıkım olmamaktadır veya çok az olmaktadır. Stashenko ve arkadaşları (1994), sağlıklı farelerin periapikal dokularında önceden hiç IL-1 bulunmadığı halde, IL-1 seviyesinin pulpitisin 7inci gününden itibaren artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Artan IL-1 ile paralel olarak makrofaj, fibroblast, nötrofil granülosit ve nihayet osteoklastların arttığını göstermişlerdir. Osteoklastlar kemik dokuyu eriten hücrelerdir, hedeflerine tam bir oryantasyonları yoktur, sadece periapikal kemiğin değil aynı zamanda

kök dentini ve sementin yıkımından da sorumludur (Nair, 1994). Osteoklastların en fazla olduğu dönem enfeksiyonun 15-20inci günleri olup, bu dönemde periapikal dokularda TNF toplandığını ve Th hücrelerinin en fazla sayıda olduğunu göstermişlerdir. O halde kemikteki çözülmenin tetiğini çeken sorumlu madde, bradikinin'in salınmasını sağlayan IL-1 olmalıdır. Bu sitokin (IL-1), Th aktivitesinin kaçınılmaz sonucudur. Periapikal kemik kavitesinin oluşmasında bradikin'i tek başına sorumlu tutmak yerine, bradikinin'in anahtar rol oynadığı Th aktivitesini sorumlu tutmak belkide daha doğru olacaktır.

Gerçekte, Ts aktivitesi başlayınca yani periapektteki gürültü kaybolup enfeksiyon kronikleşince Th hücreleri tespit edilememekte, kemikteki yıkım faaliyetleri azalmakta/durmaktadır. IL-1 reseptörlerinin bloke edildiği deneysel enfeksiyonlarda periapikal kemik erimesi en az %60 oranında engellenmektedir (Stashenko ve arkadaşları, 1994). Klinik seyir, bu bilgileri destekler şekilde gerçekleşir. Histolojik olarak kemik rezorpsiyonu, akut apse döneminde başlar, fakat, ilk radyololusens yaklaşık 2-3 hafta sonra sonra kolayca tespit edilebilir hale gelir.

Periapikal dokuda histolojik kemik kavitesinin oluşabilmesi için sadece kemik yıkımı yeterli değildir. Kemik yıkımının sürdüğü dönemde, periapikal dokunun interselüler komponentlerinin de yıkımı görülür. Periapikal bölgede kollagen lifler, fibröz yapılar ve interselüler bağ doku yıkımının 4 mekanizması vardır:

1. Osteoklastik yıkım yolu: Osteoklastların ortama saldıkları asidik enzimler kollagenin denatüre olmasını sağlar. Yukarıda nasıl aktive oldukları anlatılan osteoklastlar, sadece kemik, kök dentini ve sementin değil, aynı zamanda bağ dokusunun yıkımına da sebep olurlar. İlginçtirki, OAF'ın kendisi kemikten kollagen çözülmesini engeller (Raisz, 1975).
2. Fagositik yıkım yolu: Bakteri faaliyetleri ile olabileceği gibi artmış immün uyarı nedeniyle makrofajlar bağ dokusu hücrelerini fagosit edebilirler veya NK ler dokuya zarar verebilirler. Aslında bu dönem fagositik hücreleri buraya çöp toplamaya gelirler. Enflamasyon sırasında incinmiş konak hücreleri, canlı bile olsalar, onlar için yok edilmesi gereken birer çöptür (Bergenholtz, 1998).
3. Plazminojene bağımlı yıkım: Hageman faktörünün aktive olması ile ortaya çıkan, özgül olmayan fagositoz, incinmiş konak doku hücrelerini hedef alarak, periapikal bağ dokusunun kaybına yardım eder (Bkz. Hageman Faktörü).
4. Metaloproteinaz yolu ile yıkım: PCG (Proteoglycan-core-proteins), kollagen, jelatin, laminin, fibronektin gibi proteinlerin kimyasallardan herhangi birisi ile oluşturduğu komplekslere metaloproteinler denir. Bu enzimler metaloproteinaz-I ve metaloproteinaz-II olmak üzere iki farklı yapıdadır. Bunlardan bilhassa metaloproteinaz-II bağdokusunun interselüler yapılarını lizis yaparak, hem bağ doku kaybına sebep olur hem de periapaksin tahrişi için bir başka sebep oluşturur (Hansen, 1993)

Bakteri ürünlerinden LPS kemikte kalsiyum çözülmesine yardım ederler. Buradaki mekanizma LPS'in doğrudan osteolitik etkili olmadığı fakat immün hücrelerden bradikinin salınmasına sebep olduğu şeklindedir. LPS, B lenfositleri ve makrofajları doğrudan uyararak kendisine karşı özgül IgM antikoru salınmasını sağlar. Sadece LPS bağlayan bu özgül antikora özel bir isim verilmiştir: LBP (Lipopolisakkarit Binding Protein). LPS, LBP ile birleşerek LPS-LBP kompleksini oluşturur. Bu molekül kompleksi CD14+ makrofajlar tarafından yakalanır ve makrofajlar doğrudan fagositik özellik kazanır. Aktive makrofajlar IL-1, IL-6, IL-8, TNF, nitrik oksit, interferon alfa ve prostoglandin salarak ağrı ve ödem oluşumuna ve kemik rezorpsiyonuna sebep olur (Seltzer ve Farber, 1994).

ILF-gama mevcudiyeti, gingival dokularda gösterilmiş fakat periapikal dokularda gösterilememiştir. LPS-LBP kompleksi doğrudan fibroblastlar tarafından yakalanabilir ve onlar osteoklastlara dönüşebilirler. Bu başka bir periapikal rezorpsiyon yoludur.

Bu tetiği çeken yegane mikrop antijeni endotoksin değildir. Endotoksin, periapikal lezyonların en etkili sebebi olsaydı, Gram pozitif bakterilerle gelişen periapikal lezyonlar uysal karakterde olurdu (çünkü Gram pozitif bakterilerde endotoksin yoktur). Tam aksine en sert ve tedaviye en dirençli periapikal lezyonlar *Actinomyces*, *Propionibacterium* cinsi bakteriler ile meydana gelir (Sundqvist, 1994). Bu bakteriler birer Gram pozitif çomaktırlar. Thurnheer ve arkadaşları (1997), bu bilgiyi desteklemişler ve *Actinomyces* türlerini kök kanalında daha hızlı tespit edecek yöntemler geliştirmişlerdir. 15 büyük gruba ayrılan yüzlerce mikrokinlerin içerisinde lipopolisakkarit tabakaya böylesine zum yapılması, belkide laboratuvarında LPS ile çalışılmanın diğerlerinden daha kolay olmasıdır (Wilson ve arkadaşları, 1998). Gram pozitif bakteri dış duvarının etkileri endotoksinde daha az değildir. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarının yapıtaşı olan peptidoglikan da en az endotoksin kadar üzerinde durulması gereken kuvvetli bir antijendir. Bilhassa uzayan periapikal lezyonlarda yüksek konsantrasyonda peptidoglikan tespit ediliyor olması önemlidir. Peptidoglikan, makrofajları, granüositleri ve lenfositleri doğrudan uyararak, IL-1, TNF, nitrik oksit ve sitokinlerin salgılanmasını sağlar. Peptidoglikan tıpkı endotoksin gibi, B hücrelerini doğrudan uyarır, monoklonal B hücrelerinin sentezine sebep olur, özgül ve IgM tipinde antikor oluşmasını sağlar, komplemanı klasik yoldan aktive eder (Seltzer ve Farber, 1994). Gram pozitiflerin peptidoglikan duvarlarına bağlı olan lipoteikoik asitler önemli antijenlerdir ve kemikteki rezorpsiyonu başlatabildiği gösterilmiştir. Bilhassa makrofajlara tutunarak prostoglandinlerin salgılanması sağlarlar (Seltzer ve Farber, 1994). *Streptococcus sanguis* ve diğer Gram pozitif bakteriler tarafından ortama yayılan lipoteikoik asitler dişeti dokusundaki fibroblastları aktive ederek HGF salınmasını sağlarlar. Gram negatif bakteri duvarındaki lipopolisakkaritlerin böyle sert etkileri yoktur. Lipopolisakkaritler, epitel hücrelerinden IL-1 salgılatırken lipoteikoik asitin böyle erken uyarıya yol açan bir özelliği tespit edilememiştir (Sugiyama ve arkadaşları, 1996). Bakteri hücrelerinin porin proteinleri de endotoksin ve peptidoglikana benzer özelliklere sahiptir.

Son yıllarda, *Prevotella intermediada* 10-12 kilodalton ağırlığında bir glikoprotein antijen izole edilmiş ve buna PGP (*Prevotella GlycoProtein*) adı verilmiştir. PGP, LPS'den daha dayanıklıdır. LPS, bu muamelelere dayanmadığı halde, PGP, 100 C sıcaklığa 1 saat direnebilmektedir, proteazlar ile muameleye de dirençlidir. Aynı bakteriden izole edilen LPS'ler dalak hücrelerini, makrofajları ve gingival fibroblastları sitokin sentezi için uyaramadığı halde, PGP, dalak hücrelerini, makrofajları ve gingival fibroblastları sitokin sentezine sürüklemektedir. O halde Gram negatif bakterilerin LPS'lerinden daha önemli toksik ürünleri de vardır. Hem LPS, hem de PGP polymyxin B ile inhibe olmaktadır (iki ve arkadaşları, 1997).

Antijen-antikor kompleksleri izole olarak laboratuvar koşullarında meydana getirilse ve deney hayvanının sağlıklı pulpasına konulsa acaba periapikal lezyon oluşabilir mi? Yani antijen-antikor kompleksleri periapikal enflamasyonun başlaması için yeterli midir?

Bu deney Torabinejad ve arkadaşları (1979) tarafından yapılmıştır. Antijenler, özgül antikorları tarafından bağlanarak (sanki pulpaya bakteri inoküle edilir gibi) deney hayvanlarını steril pulpaları içerisine konulmuştur. Belirli bir dönem sonra, periapikse PML ve osteoklastlar toplanmış ve yaygın periapikal kemik rezorpsiyonu başlamıştır.

Periodontal ve periapikal dokulardaki enfeksiyon yeterince uzun bir süre devam ederse, hastanın sistemik dolaşımında, patojen mikroorganizmaya karşı IgM ve IgG tipinde özgül antikorlar görülür. Böyle hastaların serumlarında *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Veillonella* türleri ve *P. melaninogenicanın* epitoplara karşı oluşan özgül antikorlar gösterilmiştir (Grant ve arkadaşları, 1988).

Mademki kronik enfeksiyonda serumda özgül antikorlar bulunabiliyor, acaba, bu antikorlar konağa önceden verilseydi periapikal enfeksiyon kontrol altına alınabilir miydi? Torabinejad ve Kiger (1980) bu deneyi yapmışlardır. Kök kanalı içerisine inoküle etmeyi düşündükleri bakterinin antijenlerini saflaştırarak düşük dozlarda deney hayvanına deri altı yoldan uygulamışlar, deney hayvanının kanında bol miktarda özgül antikor oluştuğunu tespit ettikten sonra, steril kök kanalı içerisine bu bakteriyi inoküle etmişlerdir. Sonuçta, periapikal bölgede hızlı başlayan kemik rezorpsiyonu gözlemişlerdir. Bu, bir Arthus reaksiyonudur (Bkz. Tip-3 aşırı duyarlılık).

Bazı bakteriler ile oluşan enfeksiyonlar yayılmaya meğilli iken (Porphyromonas grubu gibi), diğer bazı bakteriler ise kendi-kendisini sınırlayan periapikal enfeksiyonlar yaparlar (Actinomyces grubu gibi). Ayrıca konağa ait faktörler de enfeksiyonun akibetini belirler. Örneğin immün yetmezlik ortaya çıkaran ilaçlar kullanan şahıslarda, radyoterapi alanlarda, kortikosteroid kullananlarda, şeker hastalarında enfeksiyon daima yayılmaya meğillidir. Farelerde P. gingivalis ile oluşturulan deneysel periodontitislerde, TNF-a, PDGF-β, IL-1, TNF-a seviyelerinde artış tespit edilirken, diyabetik farelerde bu artış tespit edilememiştir (Doxey ve arkadaşları, 1998). Bu ise diyabetik konağın tamir prosesindeki belirgin gecikmeyi göstermektedir. Sigara kullananlarda da enfeksiyon yayılma eğilimindedir. Sigara içenlerin serum IgG seviyeleri normalden düşük olarak tespit edilmiştir (Quinn ve arkadaşları, 1998).

Periapikal enfeksiyonun akibeti:

1. dikkatli yapılmış bir kök kanalı tedavisi ile iyileşebilir,
2. fistül oluşabilir,
3. kemik içerisinde diffüz lezyonlar halinde yayılabilir (osteomyelit),
4. kronik olarak uzun süre böylece kalabilir,
5. enkapsülasyon görülebilir.

Biz burada tedavi edilmediği durumu inceleyeceğiz:

Lezyonun Enkapsülasyonu ve Apikal Kist Formasyonu:

Kronik apikal apselerin erken döneminde epitelizasyon henüz başlamadığı için apikal enfeksiyon invaziftir ve sağlam doku sınırı (mikroskopik olarak dahi) tespit edilemez. Buna rağmen periapikal kemikte rezorpsiyonun yavaşladığı görülür. Periapikal kemik rezorpsiyonu neden yavaşlamaktadır? Bu sorunun tatminkar cevabı henüz açıkça verilememektedir. Ortamdaki TNF-a, Ts hücrelerini aktive ederek, osteoklastik aktivitenin yavaşlamasına rehberlik eder. Ts tarafından TNF-β salınarak fibroblastlar uyarılır, doku tamiri ve vaskülarizasyon teşvik edilir. Daha ileri dönemlerde fibroblastlar ve bunlardan kaynağını alan epitel hücreleri lezyonun periferine hakim olur. Kök kanalındaki bakterilerin mevcudiyetleri devam ederse, foramen apikaleden periapikse doğru antijenik yapılar sızmaya devam ederler. Bunlar periapiksteki immün uyarının major sebebidir.

Bu dönem subklinik, hastanın dişi ile ilgili bir yakınması yoktur, fakat paeriapikal dokular hala makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden zengindir. Periapikal doku, süreklilik kazanan antijenik uyarıyı durdurabilecek değişimler geçirir. Antijenik uyarının geldiği foramen apikaleyi içerisine alacak şekilde fibroepitelyal bir kılıf hazırlar (Şekil.8). Böylece bir savunma bariyeri kurar. Periapikste epitelizasyon uyarısı şu kaynaklardan gelir:

1. Nörojenik enflamasyon: Pulpitis bahsi anlatılırken açıklandığı üzere, (mikrobik olmasına gerek olmadan) herhangi bir uyarı, nöroimmün sistemi aktive eder. Sinir lifleri boyunca, CGRP ve P maddesi salınır. Bu uyarı subodontoblastik pleksustan geldiğinde odontoblastları tamir dentini yapmak üzere uyarırken, periapikal bölgede meydana geldiğinde epitelizasyonu teşvik eder.

2. Fibroblast aktivasyonu: Periapikte oluşan immün komplekslerin Fc parçaları, fibroblastların yüzey reseptörlerine doğrudan tutunarak onları epitel hücre haline dönüşmek üzere switching'e zorlayabilir (Hatırlatma: halbuki aynı uyarı, Th aktivitesi ve IL-1 varken fibroblastları osteoklastlara dönüştürüyordu). Aşırı uyarılan makrofajlar (bilhassa CD14+ olanlar) ve T lenfositleri fibroblastları epitel hücrelerine dönüştürebilecek mediyatörler salabilirler (TGF- β gibi). Eğer epitel hücreleri kaynağını periapikal dokudaki makrofajlardan alıyorsa, oluşan epitel örtüsü, sekretuar epitel şeklindedir.

3. Malassez artıklarının aktivasyonu: Aynı immün sinyaller Malassez epitel artıklarını proliferere edebilir. Sonuçta skuamöz epitel oluşur.

4. (lezyon, retromaksiller yerleşimli ise) immün sinyaller sinüs tabanını döşeyen epitel hücrelerini proliferasyona zorlayabilir. Bu, solunum epitelidir (tek katlı silyalı epitel).

Bunlardan en aktüel olan görüş, enflamasyon sonucu açığa çıkan sitokinlerin Malasses epitel artıklarını proliferasyona sürüklediği şeklindedir. Periapikal kist formasyonunun bu şekilde gerçekleştiği düşünülmektedir. Buna rağmen bazı apikal granüloma ve kistlerde, kist duvarını çevreleyen epitelin silyalı olması düşündürücüdür.

Eğer bütün kistler daima Malassez epitel artıklarından kaynağını alsalardı epitel duvar silyalı olmamalıydı (yani skuamöz epitel olmalıydı). Silyalı epitel bilhassa üst molar dişlerin çevresinde ortaya çıkmaktadır. Bu durum, solunum epitelinden buraya hücre göçü olabileceğini telkin etmektedir (Nair, 1997).

Epitelizasyonun başlamasında bakterilerin ve bakteri antijenlerine özgül antikorların rolü sınırlıdır. Çünkü, kliniğe yansıyan bir enfeksiyon hatta bir enflamasyon bile ortaya çıkmadan sessizce gelişen periapikal kistik dejenerasyonlar vardır. Mekanik travmayı takiben (sonradan enfekte olsa bile) mikropsuz olarak başlayan kistik lezyonlar, aseptik nörojenik enflamasyon ile veya incinmiş konak hücrelerinden salınan araşidonik asit türevleri ile epitelizasyonun provoke olabileceğini gösterir.

Yukarıdaki sebeplerin bir veya birkaçı birarada bulunabilir. Sonuçta periapikal lezyon çevresinde bir epitel kılıf oluşumu başlar ve fibroepitelyal bir duvar gelişerek sağlam dokuyu hasarlı dokudan ayırır. Bu şekildeki lezyona periapikal granüloma adı verilir. Bu terimin sonundaki -oma ekinin tümörleri tanımlamakta kullanılan ek ile bir ilgisi yoktur. Periapikal granülomalar, doku incinmesi giderildikten sonra, fibröz tamir ile oluşan bir granülasyon dokusudur.

Apikal granülomanın histopatolojik kesitlerinde granümatöz doku içerisinde mikroapseler, infiltrate olmuş immün hücreler, fibroblastlar ve onları çevreleyen epitel kılıf, bunun da dışında iyi tanımlı bir fibröz bir kapsül tespit edilir. Bu kapsül yoğun kollagen liflerden oluşmuştur ve bir ucu semente yapışıktır. Böyle dişler çekildiklerinde, kök ucunu saran kollagen kapsül göz ile tespit edilebilir. Epitel doku kapsüle invajine olur, bazı yerlerde derin olarak kapsülün içerisine girerek galeriler veya halkalar şeklinde akantozlar yapar ve bağ dokusundan gelen damarlar ile beslenir. Epiteli besleyen kan damarları çevresinde B ve T lenfositleri, plazma hücreleri ve makrofajlar dizilirler. Buradaki T hücrelerinin profili muhtemel bir antijen sızıntısını abartmaya meğillidir, CD4+ marker taşıyan T lenfositleri, CD8+ olanlardan fazladır (Th/Ts > 1.0). Bunların çoğu, G0 fazındadır (Stern ve arkadaşları, 1981). Muhtemel bir antijen sızıntısında derhal aktive olurlar ve G1 fazına geçerler.

Periodontal ve periapikal hastalıkların prognozunu belirleyen genetik faktörler de vardır ve her birey kendi bakteri antijenlerini, kendi üslubu ile cevaplar (Newman, 1997).

Periapikal immün reaksiyonlar bu basamakta yıllarca durabilir. Veya ilerleyerek, etrafı epitel örtüsü ile çevrili, ortası doku yıkım ürünleri ile dolu olan lezyonlar gelişir, bunlara periapikal kist adı verilir. Her periapikal granüloma, periapikal kiste dönüşmez. Periapikal granülomaların %6-55'i (ortalama %20 den daha az bir kısmı) kistik dejenerans gösterir.

Bundan sonraki olaylar 3 fazda gelişir:

1. Epitel proliferasyonu: Periapikal granülomayı saran epitel örtü foramen apikale civarında kalınlaşmaya başlar. Periapikal bölgede epitel kalınlaşması oluşmadan önce nötrofillerin foramen apikale civarında daha çok, kanal ağız(lar)ında biriktikleri görülür. Nötrofillerin buraya göç etmesi ve kistin epitel duvarındaki gelişme aynı anda başlar. Kök yüzeyine yapışan epitel örtü, sement yüzeyine tutunarak foramen apikale'ye kadar ilerler. Bu epitel proliferasyonu ile nötrofillerin buraya gelmesi arasında bir ilişki bulunduğu zannedilmektedir. Nötrofiller gelmeden önce epitelde bir hareket gözlenmediğine göre, muhtemelen nötrofillerden salınan TGF, EGF ve artan fibroblastik aktivitenin rolü bulunduğu düşünülmektedir. Epitel proliferasyonu foramen apikaleye vardığında durabilir veya foramen apikale epitel ile tamamen tıkanabilir. Böyle lezyonlara periapikal paket kist (periapical pocket cyst)leri denir.

Apekte nötrofil yoğunlaşması devam ederken nötrofillerden bazılara ölür, bunların hücre artıkları kist boşluğuna karışır. Bu, sanki planlı bir temizlik hareketi gibidir. Epitelin ilerleyeceği bölgede önceden bulunan bakteriler ve bakteriyel ürünler, nötrofiller tarafından temizlenmektedir. Daha sonra TGF, EGF salınarak epitel hücreleri temizlenen bölgeye doğru davet edilmektedir. Kök kanalı içerisine ilerleyen epitel, hemidesmosomlar ile pulpodental membrana yapışır ve foramen apikaleyi tamamen tıkar. Apikal foramen civarındaki epiteli besleyen kan damarlarının tunica intima'sında bulunan endotel hücreleri gerektiğinde APC görevi görecektir şekilde farklılaşırlar ve böyle kalırlar.

Eğer lezyonun merkezi ile kök kanalının ilişkisi kesilmemiş ise, yani kök kanalı boşluğu ile kist boşluğu birbirleri ile irtibat halinde ise, bu durumda gerçek periapikal kist (periapical true cyst) veya radiküler kist (radicular cyst)ler adını alırlar. Konak savunması, kök kanalı ile ilişkiyi kesebilecek bir epitel tıkaç oluşturabildiğinde, periapikal paket kistleri oluşur. Bunlar, daha kararlı lezyonlardır ve böyle bir apsenin alevlenme şansı daha azdır, ama radyolojik olarak daha büyüktür.

2. Kavitasyon: Kist oluşumunun ikinci hamlesi epitelin çevrelediği doku merkezinin, sıvılaştırılarak uzaklaştırılmasıdır. Bu işlemin nasıl yapıldığı tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen, pekçok "kist formasyon" teorisi vardır. Bunlardan iki tanesi daha fazla taraftar bulmuştur:

- A- Beslenememe teorisi (Nutritional Deficiency Theory): Periapikal granülomanın merkezinde incinmiş kemik ve bağ dokusu hücreleri bulunur. Bu bölgeyi besleyen kan damarları, epitel kılıfın içerisinden geçerek lezyonun merkezine ulaşırlar. Epitelin kalınlaşması ile bu kan damarları boğulur ve lezyonun merkezinde "vasküler nekroz" gelişir. Epitel örtünün bütünlüğü bozulmaz. Daha sonra (aynen pulpada olduğu gibi), nekroze olan merkez doku sıvılaşır (liquification necrosis). Merkezdeki likit artıkların uzaklaştırılması için nötrofilik granülositler lezyonun merkezine girerler. Önce birçok mikrokavite oluşur, daha sonra bu kaviteler birleşerek daha geniş bir tek kemik kavitesi meydana getirirler. Bu kavitenin içerisi lökosit, dejenere epitel hücresi, doku yıkım ürünleri ile doludur. Bakterilerin rolü yoktur, böyle lezyonlarda (bilhassa periapikal paket kistlerinde) genellikle bakteri bulunmaz veya çok az sayıdadır.
- B- Apse teorisi: Bu teoriye göre, merkez dokunun lizisi sekonder apse ile gerçekleşir. Merkezde hapsedilen ölü bakteri ve bakteri ürünleri planlı ve kontrollü bir şekilde abartılmış bir immün reaksiyonla sıvılaştırılır. Bilhassa immün savunma hücreleri tarafından,

enfeksiyonun tam olarak kontrol altına alınamadığı periapikal granülomaların bu yol ile kistik lezyonlara dönüştüğü düşünülmektedir.

3. Ekspansiyon: Artık radyolojik olarak belirginlik kazanan bir kemik kavitesi vardır. Bu kavite genişlemeye başlar. Burada da farklı teoriler ortaya atılmıştır:

A- Osmotik Genişleme Teorisi: Bu görüşe göre, merkezdeki artan sıvıbasıncı perifer kemikte osteoklastları uyarmaktadır (basınç rezorpsiyonu, basınç atrofisi). Apikal paket kistlerinde perifer kemiğe olan basınç daha fazladır, bu sebeple kemik kavitesi daha geniştir. Radiküler kistlerde ise kist kavitesi içerisinde oluşan sıvı, kök kanalı boşluğuna (ve pulpa kavitesi açık ise oradan da ağız boşluğuna) drene olabildiği için, periapikal tarafta genişlemesi nispeten sınırlıdır. Yani kök kanal boşluğu, adeta kist boşluğunun bir devamı gibidir ve kist sıvısında olabilecek volümetrik artışları kompanse eden bir tamponlayıcı boşluk görevi görür.

B- Moleküler Teori: Kist duvarındaki makrofajlar ve Th lenfositleri, aseptik olsa bile kist sıvısını antijenik uyarı kabul ederek IL-1 ve prostoglandin üretirler. Prostoglandinlerin diğer bir kaynağı, kistin kavitasyon döneminde ortaya çıkan incinmiş hücrelerin sitoplazmik membranlarıdır. Prostoglandinler, kallikrein ve kininler osteoklastları aktive ederek periferdeki periapikal kemiğin rezorpsiyonunu başlatırlar. Burada metaloproteinaz-I ve metaloproteinaz-II enzimlerinin de rolü bulunduğu düşünülmektedir.

Olgun radiküler kistler, içten dışa doğru, 4 komponentten oluşur:

1. Kist kavitesi: Kist kavitesinin içerisinde litik bir eksuda bulunur ve kompozisyonu şöyledir: nekrotik doku yıkım ürünleri, buraya infiltre olduktan sonra ölen nötrofil granülositler, diğer ölü PML ve makrofajlar, lenfositler, ölü bakteri hücreleri, trombosit ve eritrositler.

Eritrositler başta olmak üzere memeli hücre membranı kolesterol ihtiva eder. Kist kavitesine ulaştıktan sonra burada ölen konak hücrelerinin membranlarından kolesterol açığa çıkar (Hatırlatma: bakteri membranlarında kolesterol yoktur, maya ve mantarlarda ise ergosterol vardır, buradaki kolesterolün yegane kaynağı, konağın kendi hücreleridir). Kolesterolün %29-43 kadarı, kist kavitesi içerisinde kristalize olur (kolestetom). Böyle kistik lezyonlardan alınan örneklerin mikroskopik incelemesinde kolesterol kristallerinin tespit edilmesi, kist teşhisi koyabilmek için gerek ve yeter şarttır. Bu sıvıda bol miktarda IgG bulunur (Toller ve Holborow, 1969). IgG'den başka, IgA ve IgM de tespit edilmiştir (Skaug ve Hofstad, 1972), daha sonraki yıllarda bu bulgular doğrulanmıştır (Naidorf, 1975).

2. Epitel duvar: Bir veya bir kaç tabakalı olabilir. Kist epiteli, kaynağını aldığı dokuya göre 3 çeşit olabilir: Malessez kaynaklı ise skuamöz, solunum epitelinden geliyorsa tek katlı silyalı veya fibroblastların switching'i ile oluşmuşsa sekretuvar epitelidir. Genellikle, kist duvarı skuamöz epitel türündendir. Kistin lümenini döşeyen epitelin, kist boşluğuna bakan yüzeyinde globüler veya akantotik çıkıntılar (villus) bulunur. Bunlar kist kavitesinde bulunan sıvı ile geniş bir yüzey teması temin eder (barsak villuslarında olduğu gibi). Kist sıvısına temas eden epitel tabakasının interselüler bölgelerinde nötrofil infiltrasyonu vardır. Nötrofiller, kist muhteviyatında bulunabilecek bakterileri ortadan kaldırırlar. Kapsüle doğru, yani dışa doğru gittikçe epitel doku içerisindeki nötrofil sayısı artar, fakat, epitel dokunun bittiği ve kapsülün başladığı yerde nötrofillere rastlanmaz. Bu durum, nötrofillerin, epitel dışı dokulardan buraya geldiğini ama kist lümenine kuvvetle infiltre olduklarının işaretidir.

3. Epitel dışı dokular: Epitel örtü ile kapsül arasında ince bir bağ dokusu bulunur. Burada kan damarları vardır. Epitel örtünün hücreleri arasına sızan nötrofiller bu kan damarları yolu ile gelirler. Nötrofillerin damar dışına çıkar çıkmaz epitel içerisine ilerledikleri zannedilmektedir, bu sebeple kistin bağ dokusunda nötrofillere rastlanmaz (veya çok azdır). Bu bağ dokusu içerisinde B ve T lenfositleri, plazma hücreleri ve makrofajlar bulunur. Genç periapikal kistlerin genişleme döneminde, kist duvarlarında makrofaj sayısı yüksek bulunmasına rağmen, olgun kist ve apikal granülomaların duvarlarında makrofaj sayısı %4 den azdır (Barkhordar ve Desouza, 1988). Fakat epitel hücreleri zamanla %30-52 oranına ulaşır. Olgun kist döneminde bazofil ve mast hücreleri nadirdir. Daha çok, IgA, IgG ve daha az olarak IgM tipinde antikolar bulunur. IgG seviyesi sağlıklı dokudakinin 5 katına çıkar. Kist sıvısında ve duvarlarında bol miktarda IgG bulunur (Nair, 1997). Bu dikkat çekici IgG kümülasyonu bize kist oluşumunda Tip-4 aşırı duyarlılık reaksiyonlarının rolü bulunduğunu anlatır. Konak, bütünüyle ortadan kaldıramadığı antijenik sızıntı kaynağını paketleyip diğer dokulardan izole etmektedir.

4. Kollajen kapsül: Kollajenden yoğun bir kapsül, kisti en dıştan sarar, kan damarlarının geçişine izin verir, fakat dışarıya olabilecek sıvı sızıntısını engeller. Kist hacminde olabilecek minor değişimleri kompanse edebilecek kadar elastiktir. İçerisinden geçen kan damarlarından dallar alarak beslenir. Dış yüzünde T ve B hücreleri, makrofajlar yer alırlar. Granüloma ve kist safhasında lezyonun immün hücre profilinde bir farklılık bulunamamıştır (Torabinejad, 1994)

Periapikal iyileşme: (Trowbridge ve Emling, 1989)

Dikkatli ve kurallara uyularak yapılmış bir kök kanalı tedavisi, yukarıda anlatılan periapikal hastalıkların her safhasında iyileşme için genellikle yeterlidir/gereklidir. İyi bir kök kanalı tedavisinden sonra, lezyonun 6 ay ile 2 sene gibi değişken süreler içerisinde kaybolduğu görülür. Periapiks, dinamik bir dokudur ve iyileşmeye meğillidir. Periapiksin en iyi tedavisi, kök kanalından gelebilecek sızıntıyı durdurmaştır.

Periapikal iyileşme enzimatik başlar. Bu sırada şu enzimlerin rolü vardır:

1. Eosinofillerden gelen histaminaz enzimi histamini degrade eder; kininaz, bradikinin, süperoksitdismutas ise dokuda biriken süperoksit radikallerini degrade eder.

2. İntraselüler cAMP ve cGMP oranı enflamasyonu artırabileceği gibi azaltabilir de. cAMP'nin daha fazla olması durumunda enflamasyon artar. Halbuki, iyileşmekte olan periapikal dokularda cGMP daha baskındır.

3. Histamin salınır. Fakat bu enzim, mast hücrelerinin H₂, reseptörlerine tutunur (H₁ değil), böylece enflamasyona karşı koyan bir reaksiyonu başlatır. Bu enzimatik faaliyet, antikor sentezini, lökositlerin ekstraselüler lizisini, lenfosit kemotaksisini inhibe eder. Bu arada, kompleman da inhibe olur.

Periapikal dokularda, bütün bu enzimatik olaylar başladığında iki farklı iyileşme prosedürü izlenir: **Rejenerasyon** ve **Fibrosis**.

Konak tarafından ilk önce rejenerasyon denir, eğer başarılıyorsa o zaman fibrosis başlar. Periapikal dokular bağ dokusu ve kemik dokusu arasında yer alan sinir lifleri ve damarlardan oluşmuştur. Hepsininde bir rejenerasyon kabiliyeti vardır. Periapikal dokularda ilk rejenerasyon belirtisi epitelleşmedir. Daha sonra, ya mevcut osteoblastlar uyarılır, veya fibroblastlar osteoblast haline dönüşerek yeni kemik yapımı başlatır. Mevcut damarların endotel ve kas dokusu hücreleri mitozu uğrayarak yeni kan damarlarını oluşturur. Genç kan damarları, dokuyu besleyecek kollateralleri oluşturur. Nörositleri hasar görmemişse akson liflerinin dahi, NGF etkisi ile zamanla uzadıkları görülür.

Stromasını kaybeden organlarda rejenerasyon prosesi kalitesizdir. Bu durum periapikal dokularda da böyledir. Rejenere olan doku her zaman orijinal doku gibi olmayabilir. Kemik yapımı öne geçerse, periapikal lezyon tamamiyle kalsifiye olabileceği gibi, eptelizasyon ve kistleşme de ortaya çıkabilir. Veya olay, konak tarafından başarısız görülerek, fibröz tamir yolu denenebilir.

Rejenerasyon tam olarak başarılıymıyorsa, incinmiş dokudan arta kalan fibronektin-fibrin matriksi, sanki bir organın stroması gibi kabul edilerek üzerine kollagen yığılır. Fibroblastlar dokuya hakim hale gelirler ve kollagen, proteoglikan ve daha fazla fibronektin salgırlar. Burada fibroblastlar tarafından sekrete edilen kollagen, protokollagen'dir. Bu madde Tip-III kollagen olarak bilinir. Halbuki doğal olarak önceden mevcut olan kollagen Tip-I'dir. Fibroblastların saldıkları bu kollagen, fibronektin-fibrin matriksinin üzerine yapışır. Yeni kollagenin mimarisi, o bölgeye gelen aktüel mekanik kuvvetlere göre şekillenir. Bilhassa fibrinli eksüda bulunduğunda kollagen yığılması kolaylaşır. Lezyonun bu şekli fibrosis olarak ifade edilir. Yeni oluşan arteriyoller, bu liflerin aralarına doğru ilerler, fibröz dokunun içerisinde zengin bir damar ağı oluştururlar. Bu damarlarda hem düz kaslar ve hem de otonom sinir lifleri bulunur. Şimdi bu yeni dokuya granülasyon dokusu diyebiliriz. Granülasyon dokusu bu yol dışında direkt yol ile de oluşabilir. Genişçe bir kan pıhtısı bulunuyorsa, kan damarları pıhtı içerisinde ilerleyerek direkt yoldan granülasyon dokusunu oluşturur, daha sonra intervasküler bölgeye kollagen yığılması olur (kemik kırıklarında veya diş çekimlerinde olduğu gibi).

Kollagen formasyonu sırasında kompleman reaksiyonlarına rastlanmaz. Eğer bu dönemde, periapikal dokularda kompleman aktivasyonu olursa kollagen sentezi durur (Kream ve arkadaşları, 1982).

Konak kompleks sistemlerden oluşur, fibröz doku, bilinmeyen bir sebeple, granülasyon dokusuna hiç bir zaman dönüşmeyebilir. Bu durumda içerisinde bulunduğu periapikal kemik kavitesinin duvarlarına sıkıca yapışır ve merkezinde damarlar ihtiva etmez. Buna **skar** dokusu denir, fibröz ankiloz adı da verilir.

Periapikal iyileşmede rol oynayan hücreler:

Makrofajlar, fibroblastik aktiviteyi kolaylaştırmak için dokudaki makro artıkları fagosite ederler. Yeni kan damarlarının, yeni fibroblastların buraya gelmesini sağlayacak enzimler salarlar. Bunlar topluca GF (Growth Factors) adını alır. Fibroblastlar iyileşme hamlesini ilk başlatan hücrelerdir ve bunu golgi aygıtından kollagen sekrete ederek yapar. Bu protein başka fibroblastları aktive eder, yani burada da bir immün amplifikasyon vardır. TGF- β , CF, GF, lenfokinler ve kompleman proteinleri, fibroblastları bu yönde uyarabilir.

Fibroblastlar oksijen gereksinirler. Bu sebeple, kollagen sentez etmeye lezyonun periferinden başlarlar. Yeni kan damarları, lezyonun merkezine oksijen getirinceye kadar hareketleri yavaştır. Daha sonra lezyonun merkezine doğru kollagen biriktirmeye devam ederler. Fibroblastlar, bakteri, bakteriyel ürünler ve enflamasyon bakiyeleri ihtiva eden dokuda inaktiftir. Burada nötrofiller devreye girerler. Eğer periapikal dokularda hala ortadan kaldırılması gereken bakiyeler veya debris bulunuyorsa, nötrofillerin litik enzimleri ile sindirilir sonra makrofajlar tarafından yutulur. Kanaldan sızan antijenik maddeler varsa, periapektteki granülasyon dokusunun fibroblastik aktivitesini azaltabilir.

Periapikal granülasyon dokusunun akibeti:

Eğer periapekte granülasyon dokusu oluşursa, bilinmelidirki, bu doku kimliksiz bir dokudur. Her hasar gören dokuda, belirgin veya belirgin olmayan miktarlarda granülasyon dokusu oluşur ve bu doku zamanla, bulunduğu adresteki dokunun kimliğine bürünür. Örneğin kemik kırıklarında, kırık fragmanları arasındaki kan pıhtısı, önce fibröze olur,

sonra damarlanarak granülasyon dokusuna dönüşür, sonra kondroit ve sonrada kalsifiye değişim geçirir. Hasar gören deride oluşan granülasyon dokusu epidermise dönüşür.

Periapikal iyileşme sırasında oluşan granülasyon dokusu, burada uzun süre kimliksiz olarak kalmaz. Şunlar olabilir:

1. Kalsifiye olabilir: Bu, periapikal granülasyon dokusunun en arzulanmış akibetidir. Buradaki T lenfosit aktivitesi nedeniyle ve APP'nden açığa çıkan kallikrein ve kininaz II'nin, hem osteoblastları ve hem de osteoklastları uyardığı "Kronik Apikal Apsenin İmmünolojisi" başlığı altında anlatılmıştı. Bu maddeler ortamda, PML, cAMP ve Th varken osteoklastları daha fazla uyarırlar. Halbuki şimdi, periapekte bu enzim ve hücreler yoktur, o halde osteoblastik aktivite diğerinin önüne geçmelidir. Zaten böyle de olur. Kalsifikasyonun granülasyon dokusunun merkezinden bir kaç noktadan başlar, periferine doğru yayılır. Sonra bu odaklar birleşir. Bazen bu olaylar sırasında sementin alveol kemiğine ankiloz olduğu da görülür, (bu konuda, başka teoriler de vardır).
2. Fibroepitelyal dejenerans geliştirebilir: fibröz stroma içerisine yeniden epitel hücreleri ilerleyebilir. Bu olay, buraya gelen kandamarlarının getirdiği trombositlerin olaya yanlış müdahalesi olabileceği gibi, kök kanalından antijen sızıntısının, tedaviye rağmen minör seviyede devam etmesi nedeniyle de olabilir. İyice bilinmeyen bir sebeple, trombositler ECF salarak eosinofilleri tekrar dokuya davet ederler. Bunlar epitelizasyonu provoke eden hücrelerdir (Bkz. periapikal granüloma). TGF-β, TGF, GF ve NGF salarlar. Granülasyon dokusu, periferden başlayarak epitel kimliği kazanır.
3. Olay başa döner: Bir önceki basamakta anlatılan nötrofil aktivitesi, aşırı olursa, PML ve makrofajları yeniden buraya davet eder. Bu hücrelerin gelmesi, hemen arkasından Th, NK, bazofil ve mast hücrelerinin de gelmesi demektir. IL-1 seviyesi yükselir ve olay başa döner. Geri dönüşün en belirgin iki sebebi; granülasyon dokusunun beslenememesi ve/veya kontamine olmasıdır. Enfeksiyonun başa dönüşünde Hageman faktörünün aktive olmasının da katkısı olabilir.

FOKAL ENFEKSİYON:

(Giangregorio, 1980), (Meskin, 1998), (Meurman, 1997), (Newman, 1996), (Muller ve Matzen, 1987), (Wasielica, 1982)

NOT: Okuyucu bu konuda daha yeni ve daha detaylı ve daha pratik yazılmış bir bilgiye ulaşmak isterse, aynı yazarın Cengiz-Mısırlıgil-Aydın Mikrobiyoloji isimli eserinin 237inci sayfasına bakabilir veya geocities.com/aydinmur sitesini ziyaret edebilir

"Focal" terimi "focus" (odak) ve "local" (lokal) kelimelerinin birleşmesi ile oluşmuştur. Fokal enfeksiyon terimi, nokta enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonların sebep olabileceği sistemik hastalıkları tarif eder. Enfekte odak, konağın herhangi bir bölgesinde olabilir, buraya fokal enfeksiyon odağı, veya enfektif odak denir. Genellikle kronikleşmiş, gözden kaçabilecek kadar asemptomatik ve subklinik bir lezyondur. Buradan sistemik dolaşıma katılan bakteri, bakteri antijeni ve immün kompleksler, konağın sistemik hastalıklarına sebep teşkil eder. Bunlara fokal enfeksiyon diyoruz.

Sık rastlanan fokal enfeksiyon odakları, periapikal lezyonlar, sinüzitler, tonsillitler, apandisit olabileceği gibi herhangi bir kronik enfeksiyon da fokal enfeksiyon odağı olabilir. Otit, orşit, üretrit, sistit, endometrit, pasanis gibi lezyonlar kronikleşse bile daima lokalize

olarak kalmayabilirler. Pekçok insanda bunlar sistemik hastalıklara sebep olmadığı halde, immün yetmezlik veya immün inkoordinasyon durumlarında hayatı tehdit edebilen enfeksiyon/enflamasyonlara sebep olabilirler.

Fokal enfeksiyonlar, eğer immün mekanizmasının koordinasyon bozukluğundan kaynaklanıyorsa, bu durumda ortaya çıkan hastalık bir enfeksiyon değil bir enflamasyon olacaktır yani bakterisiz lezyonlar gelişecektir. Bu durumda, bir fokal enfeksiyonu otoimmün hastalıklardan ayırmak zordur, çünkü hastalık bir mikrop antijenine karşı başlayan fakat durdurulamayan yaygın ve yanlış immün reaksiyonlar zinciri şeklinde gerçekleşecektir (Debelian ve arkadaşları, 1994).

Fokal enfeksiyonların sistemik hastalıklara sebep olabilmesi için birbirlerinden çok farklı iki mekanizmanın bulunduğu bilinmektedir:

1. Bakteriyemi yolu ile: Enfeksiyon odağından dolaşıma katılan bakteriler, konağın uzak dokularına yerleşebilirler ve burada enfeksiyonlara sebep olabilirler. Fokal enfeksiyonların, bu yol ile uzak organ hastalıklarına sebep olabilmesi için, konağın ikinci defa hastalanan organ veya dokusunun, bakteriyemi yapan mikroorganizmaya karşı duyarlı olması gerekir. Aynı zamanda konak immün sisteminin defektif olması gerekir. Bu hastalıklar mikrobiyoloji bölümünde anlatılmıştır.

2. İmmün reaksiyonlar yolu ile: Son yirmi yıla kadar, fokal enfeksiyon teriminden bakteriyemi sebepli uzak enfeksiyonlar anlaşılırdı. Artık, kronik ve asemptomatik enfeksiyon odaklarından konak dokuya sızabilecek antijenler ve antijen komplekslerinin humoral bağışıklık sistemini aşırı uyarması ile bazı immünolojik hastalıkların ortaya çıkabildiğini biliyoruz (Cherkashin, 1988).

Bakteriyemi yolu ile meydana gelen fokal enfeksiyonlarda, hastanın sorunlu dokularında ve kanında bakteri izole edilebilir ve bu bakteri problemin hem kendisi hem de kaynağıdır. Halbuki immün mekanizma ile hastalanmış konakta ve konak dokularında bakterilere rastlanmaz. Bakteriler kronik lezyonun içerisinde ve/veya çevresinde bulunabilmekte ve immün sistemde yanlış reaksiyonlara sebep olabilecek ve konağa zarar verecek bazı mekanizmaların tetiğini çekebilmektedir.

Preda ve Pasetti (1990), fokal enfeksiyonların otoimmün sebeplerinin, bakteriyolojik olanlardan daha fazla olduğunu ve antibiyotik ile tedavisinin tartışılması gerektiğini söylemişlerdir.

Psoriasisli hastaların dolaşımdaki monositlerinden salınan sitokinler, TNF-a, IL-1 β ve IL-6'nın seviyeleri ölçülmüş, bu hastaların tonsilleri üzerine bir cisim ile baskı uygulandıktan 3 saat sonra bu değerler tekrar ölçülmüştür. Bu mediyatörlerin serumdaki seviyelerinin arttığı görülmüştür. En anlamlı artış TNF-a'da tespit edilmiştir. Tonsillektomiye takiben sitokinler hariç hepsinin seviyeleri normale dönmüştür. Bu sonuçlar, enfeksiyon odağınının bakteriyemisiz olarak problem kaynağı oluşturabileceğini göstermektedir (Mizutani ve arkadaşları, 1997).

Rosengren ve Winblad (1975), iki grup fareden birinci grubun dişlerinin steril pulpalarına Streptococcus mutansı inoküle ederken diğer grup için steril serum fizyolojik kullanmışlar, bakteri verilenlerde periapikal granülomlar yanında ayrıca bakteriyemi tespit etmişlerdir. Başka deney hayvanlarında da aynı sonuç elde edilmiştir:

Hemolitik streptokoklar kedi pulpalarına inoküle edildikten 5-6 hafta sonra, deney hayvanlarının %50'sinin serumlarında ASO (AntiStreptolizin-O) titresini yükselmiştir (Rosengren, 1962). Benzer bir deney, Kennedy (1967), tarafından yapılmış, bakteriyemi ve ASO titresinde yükselme tespit edilmiştir.

Bakteri inokülasyonu dışında, pulpaya temas eden yabancı proteinlere ve hatta konağın kendi proteinlerine karşı sistemik immün cevap tespit etmek mümkündür. Örneğin maymunların kök kanalı içerisine bırakılan sığır albümini ve koyun eritrositleri, özgül antikolar oluşturmuş ve nefrit, splenit, hepatit sebebi olmuştur (Barnes ve Langeland, 1966).

Tavşanların kendi diş pulpalarının ekstraktları tekrar aynı hayvanınaa verildiğinde pulpa dokusuna özgül otoantikolar oluşturmuştur (Nishida, 1971).

Bu bulguya paralel olarak, insanlarda kronik periapikal lezyona karşı sistemik bir immün cevap oluşması beklenmelidir. Yapılan araştırmaların sonuçları bu beklentiye haklı çıkarmıştır. Periapikal radyolusensi olan hastalarda serum proteinlerinin anlamlı miktarda yüksek bulunur (Nordh, 1963), (Morse ve arkadaşları, 1986), (Torabinejad ve arkadaşları, 1983).

Akut apikal abseli bireylerde IgG, IgM, IgE ve kompleman komponentlerinin konsantrasyonları normalden yüksektir (Svetcov ve arkadaşları, 1983), (Kettering ve Torabinejad, 1984). Enfeksiyon kronikleşse bile, tedavi edilmediği müddetçe, bölgede T lenfosit sayısı yüksek bulunur (Cymerman ve arkadaşları, 1984).

Akut veya kronik pulpitisli 256 hastanın 180 tanesinde hem stafilokoklara hem de streptokoklara, 40 tanesinde sadece streptokoklara, 15 tanesinde sadece stafilokoklara allerji tespit edilmiştir (Popova, 1973).

Stomatitisli, egzemalı, akne rozaseli, kronik bronşit ve dishidrosisli tüm hastalarda enfekte kök kanallarından ve diğer dental septik odaklardan üretilen mikroplara karşı o bireylerde aşırı duyarlık reaksiyonları saptamışlardır (Henocq, 1970)

Bu ve benzer çalışmalar göstermektedirki, periapekte gelişen olaylar sistemik immün cevabın lokalize bir parçasıdır.

İmmünolojik yol ile fokal enfeksiyonların konağa zarar verebilmesi için beş tane ana hasar mekanizmasının bulunduğu bilinmektedir:

1. Antijenler,
2. Antijen-antikor kompleksleri,
3. Heterofil antikolar,
4. Otoantikolar,
5. Allerji.

Şimdi bunlara göz atalım:

1. Antijenler: Fokal enfektif odaktan konağın sistemik dolaşımına sızan antijenler, bazı konak dokuları içerisine çok iyi penetre olmuş olabilirler. Bu durumda, fagositik hücreler, bu yapılar ile sıcak temas temin edemezler. Fagositik hücreler antijenin tesadüfen bulunduğu (sorunsuz) dokuya mümkün olduğu kadar infiltre olarak litik enzimlerini boşaltırlar (Tip-3 aşırı duyarlılık). Bu tip bir enflamasyon, fokal enfektif odağın hemen yakınlarında zaten meydana gelmektedir fakat sessizdir.

Bakterilerin sadece antijenleri değil pek çok enzimi sistemik dolaşıma katılabilir ve bunlardan bazıları immün sistem tarafından farkedilmeyebilir veya tolere edilebilir. Enfekte kök kanalı florasındaki bazı bakterilerin (bilhassa Streptococcus cinsleri) enzimlerinin trombositleri agrege eden bir özellikleri vardır. Bu enzimler kalbi besleyen koroner arterlerde aterom plaklarının oluşmasını sağlar (Seymour ve Steele, 1998). Streptococcus cinsi bakteriler ve onların selüler ekstraktları sadece diş değil, aynı zamanda, dişeti enfeksiyonlarından da kana geçebilmektedir. Periodontal hastalıklar ve kalp hastalıkları arasında bir ilişki bulunduğu öne sürülmektedir (son yıllarda, Mycoplasma pneumonia isimli bir bakteri ve aterom plakları arasında da belirgin bir korelasyon giderek dikkat çekmektedir). O halde, odontojen bir fokal enfeksiyon kalp hastalıklarına sebep teşkil edebilmektedir.

Koroner yetmezlik gösteren 9760 hastanın diş ve periodontal dokuları incelenmiş, odontojen enfeksiyonun şiddeti ile ateroskleroz plak oluşumu arasında lineer bir ilişki tespit edilmiştir. Streptococcus sanguinis trombositlerin agregasyonunu artırdığı ve bu bakterinin selüler ekstraktlarının kana geçebiliyor olmasının arteriyel tromboz için gerçek bir risk olduğu tespit edilmiştir (Mattila, 1993).

Yaşları 28 ile 68 arasında değişen, 88 erkek 12 kadın gönüllü koroner kalp hastası üzerinde yapılan incelemede, sadece erkeklerde dental enfeksiyon ilişkisi tespit edilebilmiştir (Mattila ve arkadaşları, 1993). Bu ilişkinin bilhassa 40 - 50 yaş grubunda ve erkeklerde belirgin olduğunu destekleyen başka çalışmalar da vardır (Seymour ve Steele, 1998). Aynı yazarlara göre, bakterilerin enzim ve ekstraktları dışında, aşırı monosit uyarılması da ateroskleroz plak oluşumuna yardım etmektedir. Bu tip aşırı uyarımlar PML kemotaksisini sağlayan faktörleri inhibe etmektedir (Matsui ve arkadaşları, 1991). Bu sebeple, PML ve makrofaj gibi akut dönem immün hücreleri, kazayla incinen uzak dokuda değil fokal enfektif odakta tespit etmek daha mümkündür. Bu özellik, fokal enfektif odakların sintigrafi ile tespitini mümkün kılar (Bkz. Fokal enfeksiyon odaklarının tespiti).

Odontojen yol ile, antijenler sürekli olarak dolaşıma katılabilir, fakat enfekte kök kanalında kan dolaşımı bulunmadığı için immün mekanizma bunları yakalayamayabilir. Buna rağmen uyarı sinyalleri devam ettiği için antikor yapımı devam eder ve antikor fazlası oluşur. Bu durumda meydana gelen antijen antikor kompleksleri bir sonraki mekanizmanın tetiğini çeker:

2. Antijen-antikor kompleksleri:

Enfeksiyon sırasında veya sonra, kanda ve dokularda bulunan antijen-antikor kompleksleri konak dokuya zarar verebilirler. Bu kompleksler iki şekilde ortaya çıkarlar:

1. Antijenler tek başlarına dolaşıma sızarlar ve daha sonra, dolaşımda iken özgül antikorları ile birleşerek antijen-antikor kompleksleri meydana getirebilirler. Streptococcus mitisin antijenlerinin Tc hücreleri uyarabildiği gösterilmiştir (Matsushita, 1996),

2. Bakteri antijenleri fokal enfektif odakların periferinde kendi özgül antikorları ile birleşerek, antijen-antikor kompleksleri oluştururlar ve bu şekilde dolaşıma sızabilirler.

Kendi özgül antikoru ile bağlanmış bir antijen nasıl olur da konak dokuya zarar verebilir? Mükemmel ve dengeli sistemler ile donatılmış immün mekanizma bu yanlış reaksiyonları neden farketmemektedir? Önceki bölümlerden biliyoruz ki, antikorlar aslında serum kaynaklı immünglobulinlerdir ve bunların antijeni bağlayan Fab parçalarından başka bir de konak dokunun kendi immün hücrelerinin tanıdığı bir Fc parçası vardır (Bkz. Antikorlar). Antijen-antikor birleşmesi meydana geldikten sonra, bu kompleksin Fc parçası açıkta kalır. Konak defans hücreleri bu kompleksi yakalamak istedikleri zaman Fc parçasından yakalayabilirler.

Böylece, fagositik hücreler, tek bir noktaya bağlanarak (handle piece) bütün antijen-antikor kompleksini yakalamış olurlar. Bu komplekslerin uzun süre dolaşımda veya dokuda serbest halde bulunması, olayı azdırır, çünkü, antijen ile bağlanmış immün globulin kompleman sisteminin aktive olmasını sağlayan C1 proteinine bağlanarak klasik aktivasyonu başlatır. Bu durum, antijen-antikor kompleksinin yeniden kompleman aktivasyonuna sebep olması ve daha fazla antijen antikor kompleksi ortaya çıkması demektir. En iyi ihtimal ile, antikor fazlalığı oluşması demektir.

Konak fagositik hücreleri dışında bazı hücrelerin de bu Fc parçasını yakalayabilecek reseptörleri vardır. Normal koşullarda böbrek glomerüllerinin bazal membranında Fc parçasını tutabilecek özelleşmiş hücreler vardır ve bunlar, antijen-antikor kompleksini yakalayıp idrara iletirler. Neden serbest immünglobulinleri Fc parçasından tutarak idrara iletmedikleri bilinmemektedir. Vücut serozalarında, damar lümenini döseyen endotelde, eklemlerin sinovyal membranlarında, göz küresinin ön ve arka kameralarını oluşturan vitriyöz sıvıda, endokrin salgı bezlerinin parankim dokusunda (pankreas,

sürrenal, ve trioid dahil), epitel dokunun bazal laminasında ve hemen pek çok fagositik kabiliyetli hücrenin yüzeyinde Fc parçasını tutabilen reseptörlerden bulunur. Bu sebeple antijen-antikor kompleksi, dolaşımında serbestçe dolaşmaktan ziyade, bu dokulara yoğunlaşmaya meğillidir. Çoğunlukla, göz, eklem, böbrek, bazal membranlar, interstisyel sıvılar, damar endoteli gibi dokularında yoğunlaşır. Antijen-antikor komplekslerinin bu dokularda oluşturduğu hasarın mekanizması şöyledir:

1. Fibroblastlara bağlanarak onları osteoklast haline dönüşmeye teşvik ederler. Artan prostaglandinler ve bilhassa bradikinin eklem başında deformasyonlara, sinovyal materyalin denaturasyonuna sebep olabilmektedir. Lens ve Beertsen (1988), farelerin dişeti mukozasına sadece bakteri antijeni enjekte ederek, diz ekleminde kronik enflamasyon oluşabileceğini göstermiştir. Deney hayvanına hiçbir bakteri verilmemiştir. Burada rol oynayan mekanizma nötrofillerin degranülasyonudur, anahtar sitokinler ise IL-3 ve IL-6'dır.

Fibroblastlar, retiküler ve intermediyator hücre grupları, gerektiğinde, başka hücre gruplarına dönüşebilirler. Kendilerine gelen antijenik uyarının niteliği onların hangi hücre grubuna farklılaşacağını belirler. Eklem kapsülü çevresindeki fibroblastlar osteoklastlara farklılaşırken, aynı uyarı ile başka dokulardaki fibroblastlar, epitel dokusuna farklılaşabilirler. Aynı uyarı, konaktaki bir endokrin bezin soysuzlaşmasına sebep olurken, bir başka dokuda membran hasarına sebep olabilmektedir. Bu konuda tatmin edici bilginiz henüz yoktur. Romatoid artritinin patogeneğinde IL-6 ve IL-1 aracılıkla kemik erimesi buluncuğu düşünülmektedir. Buradaki osteoklastların aktivasyonunda OAF rol almaz. Romatoid artritli hastaların eklemlerinin sinovyal sıvılarından alınan makrofajların OAF üretmedikleri görülmüştür (Flescher ve arkadaşları, 1990).

Glomerülonefritis, üveitis gibi hastalıkların ve hatta guatr, diabetes mellitus, Alzeheimer ve katarakt'ın bu şekilde geliştiği hakkında kuvvetli deliller vardır (Faugere ve arkadaşları, 1990).

2. Hageman faktörünü aktive ederler. Sonuçta özgül olmayan fagositozu provoke ederler. Bu durumda IL-2 salınarak hem NK hücreleri ve PML'ler dokuya davet edilir, hem de aktive edilirler. Özgül olmayan fagositik faaliyetler konak dokunun bir başka hasar sebebidir.

3. Antijen antikor kompleksleri, buldukları dokuda CD14+ immün hücreleri uyarırlar. Bu durumda özgül olmayan fagositoz daha da alevlenir.

Klasik kitaplarda lipopolisakkarit antijenlerin damar harabiyetine sebep olduğu yazılıdır. Bu doğrudur, fakat uzun yıllar boyunca, bu olayın mekanizmasının CD14+ hücrelerinin uyarılması ile olduğu tespit edilememiştir. LPS bağlayan özgül IgM antikorlarına LBP gibi özel bir isim verilir. LPS, LBP ile birleşerek LPS-LBP kompleksini oluşturur. Bu molekül, CD14+ makrofajlar tarafından yakalanır ve makrofajlar doğrudan nonspesifik fagositik özellik kazanır. Buradaki nonspesifik terimi önemlidir. Yani yüksek seviyede aktive olan CD14+ makrofajlar, belirgin bir hedef tayin etmeden fagositoz yapmaya başlar. Aktive makrofajlar IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, nitrik oksit, interferon alfa ve prostoglandin salarak ağrı ve ödem oluşumuna, ilerleyen dönemlerde kemik rezorpsiyonuna sebep olurlar (Sugawara ve arkadaşları, 1998). Ayrıca, bu kompleksler (LPS-LBP), Fc parçaları ile doğrudan fibroblastları uyarabilirler (Seltzer ve Farber, 1994). Burada bahsi geçen LPS, sistemik dolaşımında bulunuyor ise "endotoksik şok" tablosu oluşur ve yaygın endotel harabiyeti meydana gelir. Artık LPS'nin neden damar endotelini harap ettiğini biliyoruz.

4. Antijen antikor kompleksleri, trombosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak onları agregasyona sürükler. Mast hücreleri ve bazofiller de antijen-antikor komplekslerini yakalayabilirler ve PAF salarlar. Bu durumda damar çeperinde trombositler birikmeye

başlarlar. Bu sırada trombositlerde degranülasyon olur, katepsin, 5-HT (5-hydroxytryptamine, diğer adı serotonin) ve CPF (Clot Promoting Factor) salarlar. Ayrıca lizozomal enzimler saldıkları da tespit edilmiştir. Pıhtı oluşumu, dokuda önce vasküler staz sonra dolaşım kollapsına sebep olur.

5. Antijen-antikor kompleksinin C-gamma-2 molekülü, komplemanın C1q molekülüne affinite gösterir. Kompleman klasik yoldan aktive olur. Sonuçta açığa çıkan zara hücum kompleksi penetre olacak bir bakteri hücresi bulamaz, konak bazal membranlarını tahrip eder.

Bu aşamada sayılabilecek başka mekanizmalar da vardır. Ancak en sık rastlanan hasar mekanizmaları bunlardır. Neden her antijen-antikor kompleksi konağa zarar vermemektedir. Bu sorunun cevabı henüz netlik kazanmamıştır. Muhtemelen antijenik uyarının sabit ve sürekli olması anahtar faktör olmalıdır. Pali ve arkadaşları (1991), lokalize bir enfeksiyonun fokal enfeksiyon haline dönüşmesinde THF'ün rolü bulunduğunu düşünmüşler ve simazine'nin etkisini incelemişlerdir.

Hiç bir bakteri hücresine gerek olmadan, solunum yoluna girebilecek antijenler ve bunları oluşturduğu antijen-antikor kompleksleri glomerulonephritis sebebi olabilir (Strunski ve arkadaşları, 1984). Enfekte sinüs kavitesinin iltihabi eksüdasından solunum yoluna ve/veya sistemik dolaşıma sızan bakteri antijenleri de buna sebep olabilirler.

Post-streptokoksik hastalıklar (Bilgehan, 1992):

Streptokokların iyileşen, iyileşmesi geciken veya kronikleşen enfeksiyonları, belirli bir süre sonra konakta yanlış immün tepkimelere sebep olabilir. Bakterilerin primer rol oynamadığı bu hastalıklara post-streptokoksik hastalıklar adı verilir.

A ve B grubu streptokokların (bilhassa A grubu β hemolitik olanların), hemoliz yapan ekstraselüler enzimleri vardır. Bunlardan birisi streptolizin O, diğeri streptolizin S adını alır. Bunlardan streptolizin O, oksijen ile inaktive olan, alkolde çözünen, 50-60 kDa luk bir proteindir. Streptolizin O, iyi bir immünojendir. Ssafaştırılarak derialtı yol ile tavşanlara enjekte edildiğinde, kardiyak sebepli ölümler görülür (Akan, 1993). Konak tarafından streptolizin O'ya karşı hazırlanan ilk özgül antikorlar IgM tabiatında olup, 10-14 gün içerisinde serumda belirir. Bu antikorlardan geç dönemde oluşanları, IgG tipinde olup ASO (Anti-Streptolizin-O) adını alır. Sağlıklı bireylerin serumunda IgG-ASO konsantrasyonu 200 U (ünite) civarındadır. Streptokok kaynaklı fokal enfeksiyonlarda hastanın serumunda ASO seviyesi yükselir. Böylece, bir hastada ASO tetkiki yapılması, (sadece streptokokal fokal enfeksiyonlar için) bir teşhis vasıtasıdır.

Kalp Romatizması: Streptokokların bilhassa A grubu olanlarının sitoplazmik zarında M, T ve R proteinleri adı verilen, streptokoklara özgül antijenik yapılar vardır. Bunlardan M proteini taşıyan streptokoklar, fagositoza dirençlidir ve daha virülandır. Bu protein ısıya ve asitlere dirençlidir fakat tripsin'e duyarlıdır (Akan, 1993). Geçirilmiş veya kronikleşmiş bir streptokok enfeksiyonunu takiben 3-4 hafta sonra, streptokokların M proteinine karşı konak tarafından hazırlanan özgül antikorlar serumda tespit edilir. İnsan kalbinin sarkolemmasında M proteininin yapısına benzer bir protein vardır. Bu proteine meromycin adı verilir. Kan dolaşımındaki anti-M protein antikorları, meromycin'e bağlanarak kardiyak afetlere sebep olur. Yani konak M proteinini hedef alarak immün cevap üretmekte fakat, heterofil antikorlar ile kendi proteinini harap etmektedir. EKG ciddi problemler gösterirken, kan kültürü negatiftir, ASO yükselmeyebilir, ateş bulunabilir veya bulunmayabilir, eklemler henüz olaya katılmamış olabilir.

Akut Romatizmal Ateş: Bu antikorların (bilhassa ASO) sebep olduğu otoimmün bir tepkime olduğu düşünülmektedir. Herhangi bir streptokok enfeksiyonunun iyileşmesinden veya kronikleşmesinden 1-4 hafta sonra ortaya çıkar. Hastada yüksek ateş, (daha çok

büyük) eklemlerde gezinen ağrılar, poliartritis, endokart ve perikart'ta enflamasyon (enfeksiyon değil), eritema marginatum, düşkünlük hali, derialtı nodülleri vardır. ASO titresini bir kaç misli yükselir. Kan kültürleri negatiftir. Bazı durumlarda kardiyak katılım yoktur, ama eğer kalp dokuları olaya katılırsa, sekel kalabilir.

Akut Eklem Romatizması: Meromycin'e benzer proteinler eklem sinovyal membranlarında da bulunur. Kalp romatizmasına sebep olan anti-M protein antikoru eklem sinovyal membranlarında da hasara sebep oluyorsa bu hastalığın adı akut eklem romatizması'dır. Kan kültürü negatiftir, kalpte henüz problem yoksa bile tehdit vardır.

Akut Glomerülonefritis: Geçirilmiş veya kronikleşmiş bir streptokok enfeksiyonunu takiben 1.5-3 hafta sonra, streptokokların M proteini ve/veya streptolizin O antijenlerine karşı oluşan özgül antikolar, bu antijenler ile birleşerek, antijen-antikor kompleksleri oluştururlar. Bu kompleksler, böbrek glomerüllerinin bazal laminasında harabiyete sebep olurlar. Bozulan glomerüller filtrasyon nedeniyle albüminüri, idrarda eritrosit, granüle hyalin silindirler vardır. Hastanın yüzünde ve ekstremitelerinde ödem, hipertansiyon ve azot retansiyonu vardır. Streptokokların içerisinde bilhassa A grubu Tip 4, 12, 57 ve 49, diğerlerinden biraz daha fazla nefritojeniktir.

Fujikawa ve arkadaşları (1998), asemptomatik 5121 kişinin ASO titresini incelemiş, 143 kişide ASO titresini 833 U'in üzerinde bulmuş (normal değer < 200U), bunların bakteriyemisiz fokal enfeksiyonları bulunduğunu veya streptokok taşıyıcısı olduklarını göstermiştir. ASO titresinin yükseldiği çocuklarda tonsillektomi için vakit kaybedilmemesini teklif etmişlerdir.

3. Heterofil antikolar: Antijenik moleküllerin üç boyutlu mimarisi bir tesadüf olarak konaktaki herhangi bir dokunun moleküler mimarisine çok benziyorsa, bu antijen için hazırlanan özgül antikolar, yanlışlıkla konak dokunun kendi hücrelerini hedef kabul edebilir. Kalp romatizması ve akut eklem romatizması başlığı altında anlatılan post-streptokoksik hastalıklar birer heterofil antikor reaksiyonudur. Heterofil antikolara Forssman antikoları denir. Konak özgül antikolarının yanlışlıkla bağlanabildiği başka mikroorganizmalar ve başka hedef dokular da vardır. Aşağıda sayılan mikroorganizmaların yüzey epitoplarına karşı oluşan konak cevabı, konağın bir diğer dokusuna hasar vermektedir.

Heterofil reaksiyon veren mikroorganizmalar	
Mikroorganizmalar	Konakta reaksiyon verdiği doku
Streptokokların M proteini	Meromycin (kalp)
<i>Klebsiella</i>	HLA-B27 (eklem, ankilozan spondilit)
<i>E. coli</i> O14	Kolon mukozası
<i>M. pneumonia</i>	Eritrositlerin I endo antijeni
<i>S. pneumonia</i> Tip XIV	A Kan grubu eritrosit endo antijeni
Ebstein Bar Virus	Timus
<i>M. tuberculosis</i>	HSP65 (Isı şok proteini)
<i>N. meningitidis</i>	Nöral dokular
<i>Plasmodium malaria</i>	Tymocin-a1
<i>Trypanasoma cruzi</i>	Kalp ve nöral dokular
<i>Schistosomalar</i>	Gluthathione transferase

Fokal enfeksiyonlarda hasar gören primer hedeflerden birisi, gözün devaskülerize dokuları olabilmektedir (Pau, 1974). Faugere ve arkadaşları (1990), fokal enfeksiyonlardan kaynağını alan 4 tane üveit vakası rapor etmişlerdir. Vakaların hiçbirisinde kanda bakteri bulunamamış, fakat antijen antikor kompleksleri, artmış humoral cevap, yüksek seviyede uyarılmış PML ve B lenfositleri tespit edilmiştir. Bunların, sinüs, tonsil veya odontojen kaynaklı oldukları tespit edilmiştir. Üveit ile odontojen fokal enfeksiyon arasında belirgin bir ilişki vardır ve bu ilişki anatomik komşuluktan değildir (Sela ve Hharav, 1975).

4. Otoantikolar:

Enflamasyonun bir parçası olarak pekçok mediyatör salınır, bunların bazıları çeşitli reaksiyonlara girerek farklı mediyatörlere ve farklı kimyasal maddelere değişirler. Eğer antijenik uyarı uzun sürerse ve immün sistemi yeteri kadar uyarırsa, bu sırada ortaya çıkan mediyatörlerden bazıları sanki bir antijenmiş gibi kabul edilerek yeni bir immün saldırıya hedef teşkil edebilir. Konak immün sisteminin kendi antijenik yapılarına (endo antijenlerine) karşı oluşturduğu antikorlara otoantikolar adı verilir. Otoantikolar genellikle IgM ve/veya IgG tipinde antikorlardır ve herhangi bir endo antijene karşı oluşabilir. Sıklıkla HLA antijenleri veya APP'ne karşı oluşur. Belkide, böyle immün cevaplar, immün sistemin firen etkisi yapan Ts aktivitesinin artan uyarısı sonucu gelişmektedir. Yani konak immün sistemini durdurmayı başaramadıysa, kendisine zarar veren kendi salgısını yok etmeye çalışmaktadır.

20 tane akut dental enfeksiyonlu hastanın plazma immünglobulin seviyeleri ölçülmüş, enfeksiyonun gidişine paralel olarak serum globulinlerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Ateşin düşmesi ve enfeksiyonun gerilemesi ile plazma globulin seviyesinde düşüş tespit edilmiştir (Shaker, 1995).

Bir görüşe göre, fokal enfeksiyon odağının çevresine T lenfositleri infiltre olmakta, bu bölgede HLA-DR antijenleri üretilmektedir. Bu antijenlere humoral cevap oluşmakta ve bu cevap genişleyerek ve amplifiye olarak fokal enfeksiyonların immün hasar mekanizmalarından birisini oluşturmaktadır. Kimura ve arkadaşları (1990), bu mekanizmayı tonsillerin epiteli üzerinde göstermişlerdir.

APP'lerinden bir tanesi 65 kilodalton ağırlığında olup HSP65 (Heat Shock Protein 65 kd) olarak bilinir. Enflamasyonun bir parçası olarak IL-6 uyarısıyla karaciğerden salınan bu protein, enflamasyonun bulunduğu dokuya vardığında, kallikrein, plazmin, kininaz gibi bazı enflamasyon mediyatörlerinin sentezinde rol alır. Bu protein, konak tarafından bir antijen muamelesi görebilir. Bilhassa tonsiller ve dental enfeksiyonlarda, IgG yapısındaki

anti-HSP65 antikörlerinin serumdaki seviyesi artar. Bu bir otoantikör reaksiyonudur, konak kendi enflamasyon mediyatörlerinin sentezini durdurmaya çalışmaktadır. Izaki ve arkadaşları (1996), dental enfeksiyonlarda serumdaki HSP65 artışını (0.230 ± 0.065 , $n = 7$, $p < 0.0001$), tonsiller enfeksiyonlardaki artıştan (0.178 ± 0.032 , $n = 4$, $p < 0.001$) daha fazla bulmuşlardır. Bu sonuçlar, odontojen fokal enfeksiyonlarda, diğerlerinden daha fazla otoantikör oluştuğunu göstermektedir.

Wakabayashi ve arkadaşları (1997), sağlıklı deney hayvanlarının testislerini steril koşullarda yerinden alarak böbrek kapsülüne yerleştirmişlerdir. 2-5 hafta sonra otoimmün orşitis meydana gelmiştir. İmmün sistem, bulunmaması gereken bir yerdeki bu dokuyu (kendisine ait bir doku olsa bile), hedef tayin ederek otoantikörler ile ortadan kaldırmaya çalışabilmektedir.

Otoantikörler ile oluşan hastalıklar bir organ veya dokuda lokalize olmayabilirler. Yaygın retiküler harabiyet, damar endotelinin harabiyetine bağlı olarak, lupus eritematosus, eritrojenik purpura veya daha değişik şekillerde kliniğe yansiyabilirler.

Frenji (sphilis), *Treponema pallidum* isimli spiroket şeklindeki bir bakterinin sebep olduğu, veneryen bir hastalıktır. Bulaşmadan 1-4 hafta sonra bakterinin girdiği deri yüzeyinde şankr isimli lezyonlar oluşur (bazen oluşmayabilir), burada bol bakteri vardır. Bu lezyon, ağrısızdır kısa zamanda kendiliğinden iyileşir (birinci dönem). Bundan 2-10 hafta sonra deride makülo-papüler döküntüler (roseol), genital bölgede masere lezyonlar (kondiloma), gözde karyoretinit ortaya çıkar ve kendiliğinden iyileşir (ikinci dönem). Bundan sonraki dönem (üçüncü dönem), 1-20 yıl sonra ortaya çıkar ve fetal sonlanabilir. Deride, mukozlarda, kemiklerde, damakta, karaciğerde ve diğer organlarda granülamatöz, tümoral lezyonlar (gom) ortaya çıkar. Bu lezyonlarda genellikle bakteri yoktur. Aortitis ve aort anevrizmaları, nörosfiliz (frenji deliliği), paraliziler, tabes dorsalis görülür, kanda ve hiçbir organda genellikle bakteri bulunmaz. Üçüncü dönemdeki hasarın mekanizması, bakteri antijenlerinin kuvvetle uyardığı immün sistemin reagin adı verilen otoantikörlerine bağlıdır. Reagin, hem bakterinin epitoplalarına hem de konak kardiyolipinlerine karşı oluşan özgül olmayan IgM ve IgA tipindeki otoantikörlerdir. Bir bakteri antijeninin konak immün sistemini uzun süre ve kuvvetle uarması durumunda ortaya çıkabilen otoantikörler pek çok hastalığın etyolojisini açıklayabilir.

APP'ne karşı konağın yanlış reaksiyonları Behçet hastalığının patogenezini açıklar niteliktedir. Hasan ve arkadaşları (1996), 33 Behçet hastasının 25 tanesinin serumlarında IgG tipinde anti-HSP60 (Heat Shock Protein 60 kilodalton) antikörleri tespit etmiştir. Bunun Behçet sendromu için spesifik olduğunu ve teşhis amacıyla kullanılmasını teklif etmişlerdir. Behçet hastalığına çok benzeyen El-Ayak-Ağız hastalığı da böyle uzun süren enfeksiyonlar sonucu ortaya çıkan otoantikörler ile oluşur.

5. Allerji: Bu terim latinedeki "allos=başka" ve "ergos=iş" kelimelerinin kaynaşması ile oluşur. Herhangi bir antijen (mesela yumurta albümini), herhangi bir deney hayvanına enjekte edildiğinde, klinik bulgu görülmeyebilir. Fakat aynı antijen, 2-3 hafta aralıklarla tekrar verildiğinde ikinci, üçüncü veya daha sonraki enjeksiyonların herhangi birisinde deney hayvanında ciddi klinik tablolar oluşur. Enjeksiyon bölgesinde basit hiperemiden, yaygın anafilaksiye kadar değişen ağırlıktaki bu klinik belirtiler basitçe allerji olarak tanımlanır. Burada birinci enjeksiyondan sonra, konak dokuda özgül antikörler oluşur ve antijenik uyarının durmuşsa, bu özgül antikör üreten plazma hücreleri klonal delesyon ile kaybolur, fakat plazma hücrelerinden farklılaşan MC'leri bu antijenik uyarıyı hafızalarında muhafaza ederler. Aynı antijenin sonraki uyarılarına, konakta daha ani ve kuvvetli cevaplar üretilir. Bu işleme o konağın "duyarlılaştırılması" denir. Burada rol oynayan mekanizma hızlı üretilen IgE tipindeki antikörlerdir. Bu antikörler, bazofil ve mast hücrelerinin yüzeyine tutunarak degranülasyona ve histamin liberasyonuna sebep olurlar

(Tip-1 Aşırı duyarlılık). Bu olaylar, antijenin giriş kapısında (saman nezlesi, astım, arı sokması) olabileceği gibi, uzak organ veya dokularda da olabilir (ürtiker, anjiyonötik ödem gibi).

Fokal enfektif odaktan çevre dokuya ve hatta sistemik dolaşıma çıkabilecek antijenlere (veya antijen-antikor komplekslerine) karşı konak dokuda bir allerji gelişebileceği ilk defa Turk tarafından 1973 yılında tartışılmaya başlanmıştır. Bundan iki sene sonra Schreiber (1975), fokal enfeksiyonda allerjinin sebep ve mekanizmasını göstermiştir. Fokal enfeksiyon odağından sızan atijenlere özgül IgE tipindeki antikolarlar hem dolaşımda hem de renal tübülüslerde gösterilmiştir.

Konağın, sürekli olarak fokal enfeksiyondan sızan aynı antijenler ile uyarılması, konağın bu antijenlere gittikçe duyarlı hale gelmesine sebep olur ve allerjik cevaplar, fokal enfeksiyon odağının yakınlarında meydana gelmek zorunda değildir (Djerassi, 1976).

Böyle fokal enfeksiyona bağlı allerjik reaksiyonların odontojen olanları nadir değildir. Fokal enfeksiyon odağı bulunup ortadan kaldırılamıyorsa, tedavi amacı ile konak dokunun desensetivize edilmesi teklif edilmiştir (Semerdzieva, 1983).

Sürekli antijen uyarısı lenfoproliferasyonu indükleyerek, kromozom translasyonlarına, hemopoetik patolojileri, lenfoma, lösemi gibi malign seyreden retiküloendotelial sistem hastalıklarına da sebep olabilmektedir (Roitt, 1988).

Fokal enfeksiyon odaklarının tespiti:

Alkol, sigara ve diğer zararlı maddeler, fena beslenme, uykusuzluk çinko ve diğer eser metallerin eksikliği, kronik ve akut toksikasyonlar immün sistemi olumsuz yönde etkiler. Hernandez ve arkadaşları (1996) alkolik fareler üzerinde ilginç bir araştırma yapmıştır. İçme suyuna %22 oranında etanol karıştırılan gebe farelerin otopsilerinde, embriyonal odontogenez sırasında EGF inhibisyonu tespit edilmiştir.

Sık rastlanan fokal enfeksiyon odakları; tonsiller, sinüsler ve periapikal dokulardır. Izaki ve arkadaşları (1996), odontojen kaynaklı fokal enfeksiyonların, sinüs kaynaklı olanlara kıyasla %77.2 oranında fazla olduğunu bildirmişlerdir. Tonsillit kaynaklı olanlara da sık rastlanmaktadır. En sık rastlanan komplikasyon ise, artrit, glomerülonefrit ve klinik sebebi belirlenemeyen sistemik lezyonlardır. Burada sadece odontojen kaynaklı fokal enfeksiyon odaklarının nasıl tespit edilebileceği tartışılacaktır.

Fokal enfeksiyon bulunduğundan şüphe edilen hasta, bir dişhekiminin kliniğine kendisi gelip durumunu ifade etmez, daha çok bir nefrolog veya bir dahiliye doktoru, bu durumdan şüphelenerek hastasını dişhekiminin görmesini ister. Yani böyle hastalar genellikle bir konsültasyon hastasıdır. Prensipten olarak, kontrolsüz ölmüş nekrotik bir diş, kronik periapikal apse, intraosseöz lezyon ve diş çene sistemi çerisinde yer alan kronik enfeksiyon odağı aranmasıdır. Böyle hastaların muayenesi şu basamaklarda yapılır:

1. Anamnez:

Hasta eğer yaşlı ise, ağızında bir fokal enfeksiyon bulunması ihtimali biraz daha fazladır. Fokal enfeksiyonlar bilhassa yaşlı bireylerde daha sessiz seyreder. Yaş ortalamaları 81.2 olan 191 yaşlı insanda (hasta değil) yapılan bir ağız sağlığı taramasında, %71.1 oranında fokal enfeksiyon odağı tespit edilmiştir. Bu bulgular yükselmiş CRP ve diğer analizler ile doğrulanmıştır (Meurman ve arkadaşları, 1997).

A- "Daha önce şişip apse yapan daha sonra iyileşen bir dişinin bulunup bulunmadığı" sorulmalıdır. Böyle bir diş, daha sonra kök kanalı tedavisi görmemişse ideal bir fokal enfeksiyon odağıdır. Bu diş, sonradan kök kanalı tedavisi görmüşse, "tedaviden sonra şişip şişmediği" sorulmalıdır. Tedaviden sonra akut apse yapmışsa başarısız bir kök kanalı tedavisi vardır ve fokal enfeksiyon odağı olarak değerlendirilmelidir. Eğer bu diş,

tedaviden sonra tekrar akut apse yapmamışsa bile, fokal enfeksiyon odağı olabileceği hatırlanmalıdır.

B- "Üzerine bastığı zaman duyarlılık gösteren diş bulunup bulunmadığı" sorulmalıdır. Kronik periodontal enfeksiyonlar da bir fokal enfeksiyon sebebi olabilmektedir.

C- "Eksik dişlerini neden kaybettiği" sorulmalıdır. Periodontal ve periapikal enfeksiyona bağlı diş kayıpları değerlendirilmelidir.

D- "Eksik dişlerinden herhangi birisinin çekimi sırasında kırılma olup olmadığı" sorulmalıdır. Hasta böyle bir diş tarif ediyorsa, sonra yapılacak olan radyolojik konrollarda bu bölge dikkatlice incelenmelidir.

E- Hastaya primer şikayetleri sorulmalıdır. Şikayetlerinin böbrek tübülüsleri, sinovyal membranlar, damar endoteli, endokrin bezler ile bir ilişkisi olup olmadığı tespit edilmelidir. Fokal enfeksiyonların hangi dokularda harabiyete sebep olabilecekleri yukarıda sayılmıştır.

2. Klinik muayene:

A- Ağızdaki mevcut dişlerin apeksleri hizasına (vestibülden ve lingual/palatinal'den) göz ile dikkatlice bakılarak aktif veya pasif bir fistül ağızı aranmalıdır. Gerekirse vestibül sulkus, parmak ile sıvazlanarak (varsa) fistül ağızının görülmesini kolaylaştırmak gerekli olabilir.

B- Kuron-köprü restorasyonları içerisindeki dişlerin vitalitesini anlamaya engel teşkil ederler, bunlar daha sonra tekrar simante edilmek üzere dikkatlice sökülmelidir. Bunda tereddüt edilmemelidir.

C- Mobil dişlerin periodontal hastalıkları bulunabileceği mutlaka düşünülmelidir. Bu amaçla, dişlerin mobilitesine bakılmalıdır.

D- Periodontal sonda ile cep derinlikleri ölçülmelidir. Periodontal kemik kaybının bulunduğu bölgeler not edilmelidir.

E- Üst kesicilerin palatinal yüzünde dens in dente bulunup bulunmadığı incelenmelidir. Bunlar birer fokal enfeksiyon odağı olabilmektedir. Bu sebeple ortaya çıkan bir streptokokal endokardit bildirilmiştir (Whyman ve MacFadyen, 1994).

3. Radyolojik muayene:

A- Bütün dişlerin mutlaka röntgeni incelenmelidir. Apikal bölgede radyolusens aranmalıdır. Bu amaçla önce ortopantomografi istenir ve daha sonra şüpheli bölgelerden periapikal röntgenler çekilir.

B- Olmayan dişler bölgesinde kırılarak içeride kalmış kök parçaları aranmalıdır (foramen mentale ile bir apikal lezyonu ayırt etmek gerekir).

C- Diğer dişlerden farklı olarak derinleşmiş kemik cebi aranmalıdır. Yaygın ve homojen kemik erimesi fokal enfeksiyon odağı olmayabileceği halde, bilhassa ve sadece bir bölgede derinleşen kemik içi cepler fokal enfeksiyon kaynağı olabilmektedir.

4. Laboratuvar tetkikleri:

A- Hastadan boğaz kültürü istenmeli, floraya hakim bakterinin bir streptokok olup olmadığı tespit edilmelidir. Son iki ay öncesine kadar yaptırdığı başka boğaz kültürü varsa, istenmeli, yenisi ile karşılaştırılmalı streptokoklar lehine bir değişim olup olmadığı izlenmelidir. Şüpheli ve yoğun streptokok kolonizasyonu varsa hastanın doktoruna bu şüphe aktarılmalıdır. Gerekirse mikrobiyoloji laboratuvarından (patojen olsun olmasın) boğaz florasındaki tüm mikroorganizmaların kantitatif listesi istenmelidir. Bilhassa sayıca artan tek bir bakteri varsa, (patojen olsun olmasın), bu konuda hastanın doktoru uyarılmalıdır.

B- Kanda APP artışı tespit edilmelidir. CRP, ASO ve RF'ün önemi vardır. Bunlardan birisinin normalin üzerinde bulunması fokal enfeksiyon şüphesini destekleyicidir (Smoliar, 1971). Fokal enfeksiyonlu hastalarda RF artışı, teşhis için yeteri kadar identiktir (Thee, 1996).

Bu testlerde rastlanabilecek CRP, ASO ve /veya RF yükselmesi, fokal enfeksiyon bulunduğu düşüncesini haklı çıkarır fakat, odontojen olduğuna işaret etmez.

C- Lökosit formülü istenmelidir. Lenfositlerin, plazma hücrelerinin, nötrofillerin sayıca artmış olmaları kronik enfeksiyonu telkin eder.

D- Fokal enfeksiyon odağının veya odaklarının en başarılı tespiti technetium-99m ile işaretli sintigrafi (99m-Tc Labeled Scintigraphy) ile mümkün olur. Bu tetkik, tam teşekküllü laboratuvarlarda halen uygulanmakta olan bir yöntemdir. Her dişhekimi fokal enfeksiyon bulunduğu şüphelendiği hastasından bu tetkiki isteyebilir. Bu tetkikte damar yolundan technetium-99m kontrast maddesi verilmekte, ve tüm vücudun sintigrafisi alınmakta, lökositlerin toplandığı dokular görünür hale gelmektedir. Lökositlerin bir organ veya dokuda toplanıyor olmaları, orada bir enfeksiyonun devam ettiği anlamındadır ve o doku bir fokal enfeksiyon odağıdır (Wahl, 1996). 26 fokal enfeksiyonlu hastada yapılan bir çalışmada, bu yöntemin ultrasonografi ve CT (Computerized tomografi) yöntemlerine göre hassasiyeti %94 daha fazla, özgüllüğü %91, doğruluğu %95 fazla olarak tespit edilmiştir (Minoja ve arkadaşları, 1996).

Boerman ve arkadaşları (1997), fareleri Staphylococcus aureus ile enfekte ederek cilt altında lokalize lezyonlar geliştirmişler ve bu lezyonları sintigrafi yöntemi ile tespit etmişlerdir. Bu sistem için ileri teknikler tanımlamıştır.

E- Bir dişin (veya dokunun) fokal enfeksiyon odağı olduğundan şüpheleniliyor fakat bunun ispatı gerekiyorsa, hastanın kendi immün sistemini fokal enfeksiyon odağına saldırtarak, sessiz odağı akut enfeksiyona çevirmek ve bu şekilde teşhis etmek mümkündür. Bu fikir yeni değildir, Dietz (1952), fokal enfeksiyon odağını tespit edebilmek amacıyla, konağın kendi patolojik pulpa filtratlarını deri altına enjekte etmiştir.

Şüpheli dişin kök kanalınının (veya herhangi bir dokunun) yıkama suyu, ısı ile denatüre (veya formalin ile fikse) edildikten sonra, serum fizyolojik ile dilüe edilerek hastaya cilt altından 0.1 ml verilir. Eğer şüpheli materyal gerçekten fokal enfeksiyon sebebi olan antijenik yapıları taşıyorsa, hasta serumundaki hazır antikolar ile derhal reaksiyona girer ve şüpheli dokuda (enjeksiyon bölgesinde değil) akut enflamasyon başlar. Buna Bottyan antijen testi adı verilir, ancak hastahanedeki yatan hastaya uygulanabilir ve dişhekimi kliniğinde yapılmamalıdır. Belkide hiç yapılmaması gereken bir testtir. (Not: bu test kızıl tanısında da kullanılır, o zaman Shick testi olarak isimlendirilir).

5. Devital dişlerin tespiti: Bütün dişlerin vitalitelerine mutlaka bakılmalıdır. Sadece devital diş(ler) fokal enfeksiyon odağı olabilmektedirler. Canlı olduğu tespit edilen dişler üzerinde daha fazla çalışma yapmaya gerek yoktur. Canlı dişler emniyetle listeden çıkarılabilir. Eskiden kök kanalı tedavisi yapılmış dişlerin bir fokal enfeksiyon odağı olabilmesi mümkün olduğu halde, bunları tespit edebilmek için makul ve pratik bir metot yoktur (Freidin ve Nikolaev, 1988).

A- Elektrik akımı ile çalışan vitalometreler bazen yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir. Elektrikli vitalometreler ile canlı olduğu tespit edilen dişlerin gerçekten canlı oldukları radyolojik ve klinik olarak doğrulanmalıdır.

B- Vitalometre sonuçlarına güvenilmemeli, klinik ve radyolojik olarak destekler şekilde başka bulgular yok ise, çok soğuk veya çok sıcak suya batırılmış küçük tamponlar diş üzerine dokundurularak hassasiyet yapıp yapmadığı sorulmalıdır. Hassasiyet yapıyorsa, dişin vital olduğu ve bu dişin fokal enfeksiyona sebep olamayacağı düşünülmelidir.

C- En tatminkar metot Donneu frez testidir. Anestezi yapmadan frez ile yavaşça pulpaya doğru ilerlenir, ağrı olup olmadığına bakılır. Hastanın ilk ağrı duyduğu yerde test bırakılır, kavite uygun dolgu maddesi ile kapatılır. Hasta ağrı duymuyorsa pulpa odasına girilir ve bu dişin fokal enfeksiyon şüphesi var demektir. Bu test, vitalite hakkında en kesin sonucu verir, fakat travmatik olabilir.

D- Devital diş(ler) bulunursa ve daha önceden kök kanalı tedavisi görmemişse, bu diş(ler)den birer fokal enfeksiyon odağı olarak şüphelenilmelidir.

6. Değerlendirme: Yapılan muayenede, her diş için bu tabloda uygun bir seçenek aranır (F, farketmez; + evet; -, hayır; ±, belki) :

Vital	-	+	+
Radyolusens	F	+	-
CRP, RF veya ASO	F	F	F
Fokal enfeksiyon şüphesi	+	±	-

Eğer devital ve süperatif bir lezyon bulunur ve radyolojik olarak desteklenirse, kan tablosu da fokal enfeksiyon şüphesine destek verir nitelikte ise bu durumda dişin antibiyotik profilaksisini takiben hemen çekilmesi radikal ama belkide en doğru bir çözümdür. Bu aşamada tartışmalar vardır. İdeal bir kök kanal tedavisi buradan antijen sızıntısını durdurabilmektedir. Bu dişlerin kök kanal tedavilerinin denenmesini öneren görüşler vardır. Bu görüş iddialı bir yaklaşımdır. Yapılabilecek yetersiz kanal dolguları, fokal enfeksiyon odağını ortadan kaldıramayabilir. Terazinin diğer kefesinde böbrekler, gözler veya kalp bulunduğu dişler kıymetsiz organlardır. Eğer tespit edilen fokal enfeksiyon odağı önceden kök kanalı tedavisi görmüş bir diş ise, tekrarlayan tedavilerden kaçınılmalıdır (Freidin ve Nikolaev, 1988).

Esasen fokal enfeksiyonlar ile meydana gelen hastalıkların tedavisi iki koldan yürütülür. Birincisi fokal enfeksiyon odağının ortadan kaldırılmasıdır, ikincisi, kortikosteroidler ile hastanın immün sisteminin baskılanarak, kendisine hasar vermesinin durdurulmasıdır. Dişhekiminin görevi, varsa odontojen fokal enfektif odağın tespit edilerek ortadan kaldırılması ile biter. Dişhekiminin tespiti, ne düşündüğü ve ne tedavi uyguladığı hastanın doktoruna "yazılı olarak" bildirilmelidir.

Pulpa ve periapikal doku hastalıkları için aşı hazırlanabilir mi?:

Klasik bilgilere göre, bu düşünce imkansızdır. Önceki bölümlerde açıklandığı gibi diş çürüğü, pulpitis, kök kanalı enfeksiyonları ve apikal periodontitisin patogenezinin katılan bakteri sayısı sınırlıdır. Kronik enfekte kök kanalı varsa periapikal dokularda daima/her safhada immün reaksiyonlar meydana gelmektedir. Eğer bu bakteriler için ortak bir antijen saptanabilirse ve konakta yeterli IgA (ve IgG) özgül cevabı önceden oluşturulabilirse aşı hazırlamanın imkansız olmadığı gösterilmiştir.

Akut periapikal abselerin tedavisi için polivalent aşı hazırlayan Leonardo (1970) olumlu sonuçlar almıştır.

Smith ve Taubman (1996), iki grup fareden birinci gruba GBP59 (Glucan Binding Protein-59 kilodalton) injekte etmişler ve 2 hafta sonra serumda özgül IgG antikorlarını, salyada özgül IgA antikorlarını göstermişlerdir. Daha sonra her iki grup farenin ağızlarına S. mutans inoküle ederek, çürük yapıcı diyet ile beslemişlerdir. 71 gün sonra immünize edilmeyen fare grubunda anlamlı miktarda çürük gelişmiştir (p<0.003).

Senpuku ve arkadaşlarına (1996) göre T hücrelerinin en hızlı tanıyıp en çabuk hatırlayabildiği antijenik determinant S. mutansın yüzeyindeki 19 aminoasitlik "A zinciri"dir.

Bu zincirdeki aminoasit sekansını NAKATYEAALKQYEADLAA olarak tespit etmişlerdir ve muhtemel bir aşının bu zinciri hedef almasını teklif etmişlerdir.

Todryk ve arkadaşları (1996), *S. mutans*'in yüzeyinde SA I/II (Streptococcal Antigen) noktasının hedef alınmasını teklif etmişlerdir. Çünkü bu noktanın sadece T değil, aynı zamanda B lenfositleri tarafından da kolayca tanınabilen bir epitop olduğunu savunmuşlardır. B hücre aktivasyonunun IgM antikor cevabını artırabileceğini düşünmüşlerdir. Halbuki genel prensiplere göre, diş çürüğü, periodontal hastalıklar konusunda bilhassa önemli olan antikorlar IgA tipinde olmalıdır. Derin kemik lezyonlarında (periapikal hastalıklar ve periodontal kemik defektlerinde) efektif olan antikorlar ise IgG tipinde olmalıdır (Terezhalmay ve arkadaşları, 1996).

Smith ve arkadaşları (1996), *S. mutans* yüzeyinde 19-mer sırasında yer alan GGY ve AND polipeptitlerini muhtemel bir aşı için hedef göstermişlerdir. Bu polipeptitler, ortasında bir lizin bulunan 8 tane peptid zincirinin bağlandığı moleküllerdir. Bakteri, GGY ve AND polipeptitlerini glukan'ın sentezi için kullanmaktadır ve glukan bakterinin konak dokuya adezyonunu sağlamaktadır. Bu çalışmacılar, fareler üzerinde yaptıkları deneyde bu antijenleri kullanmışlar, 63 gün sonra, immünize edilen farelerde çürük oluşumunun azaldığını göstermişlerdir. GGY ve AND polipeptitlerinin konakta daha çok IgA cevabına sebep olduğunu yazmaktadırlar.

Stafilokokal anatoksin ve antistafilokok antikorları içeren serum enjekte ederek periapikal hastalıklı şahısların iyileşmeleri karşılaştırılmıştır. Böyle immünoterapi gören şahıslarda kontrol grubundan daha ılımlı lezyonlar oluştuğu ve tedavinin daha kısa dönemde tamamlanabildiği görülmüştür (Biberman ve Mordvinova 1971). Burada hedef seçilen bakteriler stafilokoklardır ve çok isabetli bir bakteri seçimi olduğunu söylemek zordur.

Kısaltmalar Tablosu

5-HT	5-hydroxytryptamine
APC	Antigen Presenting Cells
APP	Acute Phase proteins = ısı şok proteini
ASO	Anti-Streptolizin-O antikor
B lenfositleri	Bursa fabricus (karaciğer ve kemik iliği) lenfosit
BAF	B Activating Factor
cAMP	Cyclic Adenosine Mono Phosphate
cGMP	Cyclic Guanidine Mono Phosphate
CD	Cluster of Differentiation
CF	Chemotactic Factors
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptide
CPF	Clot Promoting Factor
CRP	C Reaktif Protein
CSF	Colony Stimulation Factor
CTMC	Connective Tissue Mast Cell
ECF	Eusinophil Chemotactic Factor
EGF	Epithel Growth Factor
Fab	Fragment AntiBody

Fc	Fragment Cristalizable
G-CSF	Granulocytes-Colony Stimulating Factor
GBP	Glucan Binding Protein
GF	Growth Factors
GMCSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HEV	High Endotelial Venules
HGF	Hepatocyt Growth Factor, scatter factor
HLA	Human Leucocyte Antijen
HSP	Heat Shock Protein = APP
ICE	Interleukine-1 Activating Enzym
IFN	Interferon
Ig	Immün globulin
IL	Interlökin
ILF-a	Alfa interferon
ILF-β	Beta interferon
ILF-G	Gamma interferon
Konak	Canlı organizma
LAF	Leucocyte Activating Factor
LBP	Lipopolisakkarit Binding Protein
LFA	Leucocyte Factor Associate
LIF	Leucocyte Migration Inhibiting Factor
LPS	Lipopolisakkarit
LT	Lökotrien
LTA	Lökotrien A
LTB	Lökotrien B
LTC	Lökotrien C
LTD	Lökotrien D
LTE	Lökotrien E
M-CSF	Macrophage-Colony Stimulating Factor
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MC	Memeory Cell
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIF	Migration Inhibition Faktor
MMIF	Monocyte Migration Inhibiting Factor
MMC	Mucosa-associated Mast Cell
MMCSF	Monocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
MPA	Macrphage Plasminogen activator
NCP	Nötrofil Cationic Proteins
NGF	Nerve Growth Factor
NK	Naturel Killer
NSAID	NonSteroid Anti Inflatuar Drugs
OAF	Osteoclast Activating Factor
P substance	P maddesi
PAF	Platellet Activating Factor
PALS	PeriArteiolar Lymphoid Sheat
PCG	Proteoglycan-core-proteins
PG	Prostoglandin
PGE2	Prostoglandin E2
PGI2	Prostoglandin I2
PGP	Prevotella glycoprotein

PI	Prostosiklin I
PNL	Polimorf Nükleer Lökosit
RF	Romatoid faktör
Seratonin	Bkz. 5HT
SPEB	Streptococcal Pyrogenic Exotoxin B
SRS	Slow reacting Substance
Stress protein	Bkz. APP
T lenfositleri	Timusta üretilen lenfositler
Tc	T sitotoksik
TCGF	T Cell Growth Factor
TCR	T Cell Receptor
TGF-β	Transforming Growth Factor
Th	T helper lenfosit
THF	Thymic humoral Factor
TMF	Thymocyte Mitogenic Factor
TNF	Tumor Necrosing Factor
Ts	T supresor lenfosit
UMC	Undifferantied Mesencimal Cells
VIP	Vasoactive Intestinal Polypeptides

KAYNAKLAR:

- Akan, E. : Genel Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Güney Matbaası, Adana, 1992.
- Akan, E. : Tıbbi mikrobiyoloji. Saray kitabevi, Adana, 1993.
- Anıl, A. : Genç, ergin ve yaşlı insan dişi pulpalarının anatomisi ve yapısal özelliklerinin ışık ve elektron mikroskopu düzeylerinde karşılaştırmalı olarak incelenmesi. Doktora tezi, Ankara, 1986.
- Anneroth, G., Brannström, M. : Antifluorescent granular cells and mast cells in the human gingiva and dental pulp. Odont. Revy., 15: 10, 1964.
- Barkhordar, R.A., Desouza, Y.G. : Human T-lymphocyte subpopulations in periapical lesions. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 65: 763, 1988.
- Barkhordar, R.A., Hussain, m.z., Hayashi, C. : Detection of in interleukin-1 beta in human periapical lesions. Oral Sur. Oral Med. Oral Pathol., 73: 334, 1992.
- Barnes, G.W., Langeland, K. : Antibody formation in primates following introduction of antigens into the root canal. J. Dent. Res., 45:1111-1114, 1966.
- Bergenholtz, G. : Kişisel haberleşme 20.06.1998.
- Bergenholtz, G., Ahistedt, S., Lindhe, J. : Experimental pulpitis in immunized monkeys. Scand. J. Dent. Res., 35: 396, 1977.
- Bermudez, L.E., Petrofsky, M., Shelton, K. : Epidermal growth factor-binding protein in Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis : a possible role in the mechanism of infection. Infect. Immun., 64: 2917, 1996.
- Biberman, Y.A., Mordinova, N.B. : Specific treatment of odontogenic inflammatory diseases of premaxillary tissues with staphylococcal anatoxin and antistaphylococcal plasma. Stomatologiya, 50: 27-31, 1971.
- Bilgehan, H. : Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Barış Yayınları, İzmir, 1992.
- Bilgehan, H. : Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 7. baskı, Şafak Matbaacılık, Ankara, 1994.
- Block, R.M. : Antibody formation and cell - mediated immunity to dog pulp tissue altered by "N2" paste within the root canal. J. Dent. Res., 56: 43, 1977A.
- Block, R.M. : Biochemical changes due to pulp tissue altered by endodontic intracanal medicaments. J. Dent. Res., 56: 116, 1977B.
- Block, R.M. : Cell-mediated immune response to dog pulp tissue altered by formocresol within the root canal. J. Endod., 3: 424, 1977C.

- Boerman, O.C., Oyen, W.J., Bloois, L., Koenders, E.B., Meer, J.W., Corstens, F.H., Storm, G. : Optimization of technetium-99m-labeled PEG liposomes to image focal infection: effects of particle size and circulation time. *J. Nucl. Med.*, 38(3): 489, 1997.
- Chan, E.C., Klitorinos, A., Gharbia, S., Caudry, S.D., Rahal, M.D., Siboo, R. : Characterization of a 4.2-kb plasmid isolated from periodontopathic spirochetes. *Oral Microbiol. Immunol.*, 11(5): 365, 1996.
- Cherkashin, S.I. : Immune reactivity of persons with odontogenic foci of infection. *Vrach. Delo.*, 8: 104, 1988.
- Cymerman, J.J., Cymerman, D.H., Walters, J., Nevins, A.J. : Human T lymphocyte subpopulations in chronic periapical lesions. *J. Endodon.*, 10: 9, 1984.
- Debelian, G.J., Olsen, I., Tronstad, L. : Systemic diseases caused by oral microorganisms. *Endod. Dent. Traumatol.*, 10(2): 57, 1994.
- Denis, M. : Interleukin-6 is used as a growth factor by virulent *Mycobacterium avium* : presence of specific receptors. *Cell. Immunol.* 141: 182, 1992.
- Denis, M., Campbell, D., Gregg, E.O. : Interleukin-2 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulate growth of a virulent strain of *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 59: 1853, 1991.
- Dewhirst, F.E., Ago, J.M., Stashenko, P. : Interleukin 1 interacts synergistically with forskolin and isobutylmethylxanthine in stimulating bone resorption in organ culture. *Calcif. Tissue Int.* 47(1): 1, 1990.
- Dewhirst, F.E., Stashenko, P.P., Mole, J.E., Tsurumachi, T. : Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 beta. *J. Immunol.*, 135(4): 2562, 1985.
- Dietz, V.H. : Intracutaneous tests using filtrates prepared from pathologic pulps of human teeth with special reference to rheumatoid arthritis. *Oral Surg.* 57: 877, 1952.
- Distefano, P.G. : Allergic skin manifestations of odontogenic origin. *Ann. Stomatol.*, 20: 243, 1971.
- Djerassi, E. : Focal allergy and sensitization threshold of the body. *Osterr. Stomatol.*, 73(1): 31, 1976.
- Doxey, D.L., Cutler, C.W., Iacopino, A.M. : Diabetes prevents periodontitis-induced increases in gingival platelet derived growth factor-B and interleukin 1-beta in a rat model. *J. Periodontol.*, 69(2): 113, 1998.
- Engel, D., Grenier, D., Hobbs, M., Morgan, E., Hugli, T.E., Weigle, W.O. : Inflammatory potential of IgG Fc fragments generated by *Porphyromonas gingivalis* protease. *FASEB J.* 8: 223, 1994.
- Faugere, J.M., Kossowski, M., Renaud, J., Gouteyron, J.F. : Focal infection? Did you say focal infection ... focal infection and uveitis. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.*, 111(3): 195, 1990.
- Flescher, E., Garrett, I.R., Mundy, G.R., Talal, N. : Induction of bone resorbing activity by normal and rheumatoid arthritis T cells. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 56(2): 210, 1990.
- Fletcher, J., Reddi, K., Poole, S., Nair, S., Henderson, B., Tabona, P., Wilson, M. : Interactions between periodontopathogenic bacteria and cytokines. *J. Periodontal Res.* 32: 200, 1997.
- Freidin, L.I., Nikolaev, A.A. : Apical granulomas foci of active inflammation. *Stomatologiya*, 67(6): 44, 1988.
- Friesen, C.D., OConnell, M., Schkade, P.A., Dyer, P.D. : Latex-induced asthma in a dental assistant. *Gen. Dent.*, 44: 5, 424, 1996.
- Fujikawa, S., Hanawa, Y., Ito, H., Ohkuni, M., Todome, Y., Ohkuni, H. : Streptococcal antibody: as an indicator of tonsillectomy. *Acta. Otolaryngol. Suppl.*, 454: 286, 1998.
- Giangregorio, N. : Immunological mechanism and dental focal sepsis. *Riv. Ital. Stomatol.*, 49(2): 91, 1980.
- Grant, D.A., Stern, I.B., Listgarten, M.A. : *Periodontics*. Mosby Comp., Toronto, 1988.
- Gülhan, A. : *Pedodonti*. İstanbul Üniversitesi basımevi, İstanbul, 1994.
- Gülmezoğlu, E., Ergüven, S. : *İmmünoloji*. Feryal Matbaası, Ankara, 1994.

- Hansen, B.H. : Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J. Periodontol.*, 64: 474, 1993.
- Hargreaves, K.M., Swift, J.Q., Roszkowski, M.T., Bowles, W., Garry, M.G., Jackson, D.L. : Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78: 503, 1994.
- Hasan, A., Fortune, F., Wilson, A., Warr, K., Shinnick, T., Mizushima, Y., Zee, R., Stanford, M.R., Sanderson, J., Lehner, T. : Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*, 347: 789, 1996.
- Henocq, E. : Hypersensitivity to anaerobic microbes of buccodental origin. *Res. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 73: 21, 1970.
- Hernandez, G.J.C., Portilla, R.J., Ledezma, M.C., Ponce, B.S., Miranda, G.A., Arias, R.E.M. : Immunoexpression of epidermal growth factor in odontogenesis of the offspring of alcoholic mice. *Bol. Estud. Med. Biol.*, 44(1): 25, 1996.
- Howard, L.W., Mayer, L.F. : Oral tolerance: mechanisms and applications. New York Academy of Sciences, New York, Academy Press, 1996.
- Iki, K., Kawahara, K., Sawamura, S., Arakaki, R., Sakuta, T., Sugiyama, A., Tamura, H., Sueda, T., Hamada, S., Takada, H. : A novel component different from endotoxin extracted from *Prevotella intermedia* ATCC 25611 activates lymphoid cells from C3H/HeJ mice and gingival fibroblasts from humans. *Infect. Immun.*, 65(11): 4531, 1997.
- Izaki, S., Goto, Y., Kaburagi, Y., Kitamura, K., Nomaguchi, H. : Antibody production to heat shock proteins with Mr 65 kD (HSP65) in cutaneous inflammation: a possible relation to focal infection. *Acta Otolaryngol. Suppl.*, 523: 197, 1996.
- John, E.M., Charles, L.N., Richard, B.K. : The microbiology and chemotherapy of odontogenic infections. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 47: 976, 1989.
- Jontell, M., Gunraj, M., Bergenholtz, G. : Immunocompetent cells in normal dental pulp. *J. Dent. Res.*, 66: 1149, 1987.
- Kamal, A.M., Okiji, T., Kawashima, N., Suda, H. : Defense responses of dentin/pulp complex to experimentally induced caries in rat molars: an immunohistochemical study on kinetics of pulpal Ia antigen-expressing cells and macrophages. *J. Endod.*, 23: 2, 115, 1997.
- Kapur, V., Majesky, M.W., Li, L.L., Black, R.A., Musser, J.M. : Cleavage of interleukin 1 beta (IL-1 beta) precursor to produce active IL-1 beta by a conserved extracellular cysteine protease from *Streptococcus pyogenes*. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90:7676, 1993.
- Katellaris, C.H., Widmer, R.P., Lazarus, R.M. : Prevalence of latex allergy in a dental school. *Med. J. Aust.*, 164: 12, 711, 1996.
- Kennedy, D.R. : Effects on monkeys of introduction of hemolytic streptococci into root canals. *J. Dent. Res.*, 36: 496-506, 1967.
- Kettering, J.D., Torabinejad, M. : Concentrations of immune complexes, IgG, IgM, IgE, and C3 in patients with acute apical abscesses. *J. Endodon.*, 10: 417, 1984.
- Kimura, T., Fujiwara, K., Kuki, K., Hayashi, Y., Tabata, T. : HLA-DR antigen expression in tonsillar epithelium. With special reference to focal infection. *Acta Otolaryngol.*, 110(5): 459, 1990.
- Kream, B.E., Raisz, L.G., Sandberg, A.L. : Activation of serum complement inhibits collagen synthesis in fetal rat bone in organ culture. *Calcif. Tissue Int.*, 34: 370, 1982.
- Lens, J.W., Beertsen, W. : Injection of an antigen into the gingiva and its effect on an experimentally induced inflammation in the knee joint of the mouse. *J. Periodontal Res.*, 23(1): 1, 1988.
- Leonardo, A.P. : Treatment of acute periapical abscesses in evolution. The use of vaccines of antipyrogenic polyvalent type. *Rev. Fac. Farm. Odontol. Araguara*, 6: 35, 1970.
- Lerner, U.H. : Regulation of bone metabolism by the kallikrein-kinin system, the coagulation cascade, and the acute phase reactants. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78: 481, 1994.

- Lerner, U.H., Ljunggren, O., Dewhirst, F.E., Boraschi, D. : Comparison of human interleukin-1 beta and its 163-171 peptide in bone resorption and the immune response. *Cytokine* 3(2): 141, 1991.
- Luo, G., Niesel, D.W., Shaban, R.A., Grimm, E.A., Klimpel, G.R. : Tumor necrosis factor alpha binding to bacteria: evidence for a high-affinity receptor and alteration of bacterial virulence properties. *Infect. Immun.*, 61: 830, 1993.
- Manthos, A., Lyroudia, K., Economou, L. : Dense-cored vesicles in human dental macrophage-like pulpal cells. *J. Endod.*, 24: 3, 168, 1998.
- Matsui, Y., Saito, K., Nakakuma, T., Michi, K. : Studies on the host factors in the outbreak of odontogenic infection the background factors of patients and the effect of serum after sleep deprivation on PMN chemotaxis. *Kansenshogaku Zasshi*, 65(1): 47, 1991.
- Matsushita, K. : Induction of lymphocytes cytotoxic to oral epithelial cells by *Streptococcus mitis* super antigen. *J. Dent. Res.*, 31: 98, 1996.
- Mattila, K.J. : Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction. *J. Eur. Heart*, 14: 51, 1993.
- Mattila, K.J., Valle, M.S., Nieminen, M.S., Valtonen, V.V., Hietaniemi, K.L. : Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 103(2): 205, 1993.
- Meskin, L.H. : Focal infection: back with a bang! *J. Am. Dent. Assoc.*, 129(1): 8, 1998.
- Meurman, J.H. : Dental infections and general health. *Quintessence Int.*, 28(12), 807, 1997.
- Meurman, J.H., Pajukoski, H., Snellman, S., Zeiler, S., Sulkava, R. : Oral infections in home-living elderly patients admitted to an acute geriatric ward. *J. Dent. Res.*, 76(6): 1271, 1997.
- Minoja, G., Chiaranda, M., Fachinetti, A., Raso, M., Dominioni, L., Torre, D., De Palma, D. : The clinical use of 99m-Tc-labeled WBC scintigraphy in critically ill surgical and trauma patients with occult sepsis. *Intensive Care Med.*, 22(9): 867, 1996.
- Mizutani, H., Ohmoto, Y., Mizutani, T., Murata, M., Shimizu, M. : Role of increased production of monocytes TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *J. Dermatol. Sci.*, 14:2, 145, 1997.
- Morse, D.R. : Electrophoretic differentiation of radicular cysts and granulomas. *Oral Surg.*, 35: 249-264, 1973.
- Muller, R.W., Matzen, U. : The immunology of the so-called focal process. *Dtsch. Zahnarztl. Z.*, 42(3): 177, 1987.
- Naidorf, I.J. : Endodontic flare - ups: bacteriological and immunological mechanisms. *J. Endodon.*, 11: 462, 1985.
- Nair, P.N.R. : Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology* 2000, 13: 121, 1997.
- Newman, H.N. : Focal infection. *J. Dent. Res.*, 75(12): 1912, 1996.
- Newman, M.G. : Genetic risk for severe periodontal disease. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, 18(9): 881, 1997.
- Nishida, O. : Investigation of humolous antibodies to an extract of rabbit dental pulp. *Arch. Oral Biol.*, 16: 739-749, 1971.
- Nordh, F. : The serum protein response in persons with radiolucent periapical areas in the jaws. *Odont. Revy.*, 14: 19-22, 1963.
- Ochiai, K.T., Ochiai, K. : Immunosuppressive factor from *Actinobacillus actinomycetemcomitans* down regulates cytokine production. *Infect. Immun.* 64: 50, 1996.
- Okado, H. : Experimental study on focal infection on rabbits by prolonged sensitization through dental pulp canals. *Arch. Oral Biol.*, 12: 1017, 1967.
- Palii, G.K., Barshtein, I.A., Persidskii, I.V., Ben, V.O., Pushkar, M.S., Iakubovskii, M.M. : The immunomorphological characteristics of a focal staphylococcal infection against a background of long-term exposure to low doses of simazine. *Mikrobiol. Zh.*, 53(2): 62, 1991.
- Pashley, D.H. : Dynamics of the pulpo-dentin complex. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 7:2, 104, 1996.

Pau, H. : Importance of dental focal infections for focal diseases of the eye. *Zahnartzl Mitt.*, 64(20): 1071, 1974.

Popova, N.P. : Bacterial allergy in patients with pulpitis. *Stomatologia*, 51 (1) : 65, 1973.

Porat, R., Clark, B.D., Wolff, S.M., Dinarello, C.A. : IL-1 beta and *Escherichia coli*. *Science*, 258: 1562, 1992.

Preda, E.G., Pasetti, P. : Focal pathology and infectious dental foci. Theoretical and clinical aspects. *Dent. Cadmos.*, 58(12): 34, 1990.

Prochazkova, J., Bartova, J., Bilkova, A., Kruzik, P., Krejsa, O., Duskova, J., Mrklas, L. : Expression of the LFA-1 beta molecule on peripheral blood leukocytes of patients with early-onset periodontitis: effects of dental plaque microbes. *Folia Microbiol.*, 41(5): 441, 1996.

Quinn, S.M., Zhang, J.B., Gunsolley, J.C., Schenkein, H.A., Tew, J.G. : The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG2 levels. *J. Periodontol.*, 69(2): 171, 1998.

Raisz, L.G., Luben, R.A., Mundy, G.R., Dietrich, J.W., Horton, J.E., Trummel, C.L. : Effect of osteoclast activating factor from human leukocytes on bone metabolism. *J. Clin. Invest.*, 56(2): 408, 1975.

Roitt, I.M. : *Essential Immunology*. 6th press, Blackwell Publications, Oxford, 1988.

Roitt, I.M., Brostoff, J., Male, D. : *Immunology*. 4th press, Timer Mirror Publisher, SA, UK, 1996.

Rosengren, L. : Inoculation of *St. Mutans* and other Bacteria into Dental pulps of Rats. *Isr. J. dent. Med.*, 19: 1, 1970.

Rosengren, L. : The antibody response to experimental streptococcal infection of the dental pulp of the cat. *Odontol. Tidskr.*, 70: 261, 1962.

Rosengren, L., Winblad, B. : Periapical destruction caused by experimental pulpal inoculation of streptococcus mutans in rats. *Oral Surg.*, 39: 479, 1975.

Safadi, G.S., Safadi, T.J., Terezhalmay, G.T., Taylor, J.S., Battisto, J.R., Melton, A.L. : Latex hypersensitivity: its prevalence among dental professionals. *J. Am. Dent. Assoc.*, 127(1): 83, 1996.

Saito, K., Katsuragi, H., Mikami, M., Kato, C., Miyamaru, M., Nagaso, K. : Increase of heat-shock protein and induction of gamma/delta T cells in peritoneal exudate of mice after injection of live *Fusobacterium nucleatum*. *Immunology*, 90(2): 229, 1997.

Schreiber, W. : The role of allergy in focal infections. *Osterr. Stomatol.*, 72(2): 67, 1975.

Sela, M., Hharav, Y. : The dental focal infection as an origin for uveitis. *Isr. J. Dent. Ded.*, 24: 31-35, 1975.

Seltzer, S., Farber, P.A. : Microbiologic factors in endodontology. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78: 634, 1994.

Semerdzieva, M. : Methods for specimen collection from odontogenic focus for desensitization in focal infection patients. *Stomatologia*, 65(4): 10, 1983.

Senpuku, H., Iizima, T., Yamaguchi, Y., Nagata, S., Ueno, Y., Saito, M., Hanada, N., Nisizawa, T. : Immunogenicity of peptides coupled with multiple T-cell epitopes of a surface protein antigen of *Streptococcus mutans*. *Immunology*, 88: 2, 275, 1996.

Seymour, G.J., Taubman, M.A., Eastcott, J.W., Gemmell, E., Smith, D.J. : CD29 expression on CD4+ gingival lymphocytes supports migration of activated memory T lymphocytes to diseased periodontal tissue. *Oral Microbiol. Immunol.*, 12(3): 129, 1997.

Seymour, R.A., Steele, J.G. : Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? *J. Br. Dent.*, 184(1):33, 1998.

Shaker, M.A. : Level of plasma proteins in patients with severe odontogenic infection and fever. *J. Egypt Dent.*, 41(2): 1189, 1995.

Skaug, N., Hofstad, T. : Demonstration of glycosaminoglycans in fluids from jaw cysts. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 80: 285-286, 1972.

Smith, D.J., Shoushtari, B., Heschel, R.L., King, W.F., Taubman, M.A. : Immunogenicity and protective immunity induced by synthetic peptides associated with a catalytic subdomain of mutans group streptococcal glucosyltransferase. *Infect. Immun.*, 65(11), 4424, 1997.

Smith, D.J., Taubman, M.A. : Experimental immunization of rats with a *Streptococcus mutans* 59-kilodalton glucan-binding protein protects against dental caries. *Infect. Immun.*, 64(8): 3069, 1996.

Smoliar, N.I. : Some immunological indices in pathological foci in the oral cavity in patients with rheumatism. *Stomatologiia*, 50(3): 17, 1971.

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.

Stern, M.H., Dreizen, S., Mackler, B.F., Sibst, A.G., Levy, B.M. : Quantitative analysis of cellular composition of human periapical granuloma. *J. Endodon.*, 7: 117, 1981.

Strumpf, M., Kowalski, M.A., Mundy, G.R. : Effects of glucocorticoids on osteoclast-activating factor. *J. Lab. Clin. Med.*, 92(5): 772, 1978.

Strunski, V., Lagrue, G., Laurent, J., Audoin, J., Peynegre, R. : Relations of sinusitis and primary glomerulonephritis. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.*, 101(3): 221, 1984.

Soydan, N. : Histoloji, Organlar ve sistemler. İ. Ü., Dişhekimliği Fak. Yayınları, Yayın No: 3383/64, İstanbul, 1986.

Sugawara, S., Sugiyama, A., Nemoto, E., Rikiishi, H., Takada, H. : Heterogeneous Expression and Release of CD14 by Human Gingival Fibroblasts: Characterization and CD14-Mediated Interleukin-8 Secretion in Response to Lipopolysaccharide. *Infect. Immun.*, 66(7): 3043, 1998.

Sugiyama, A., Arakaki, R., Ohnishi, T., Arakaki, N., Daikuhara, Y., Takada, H. : Lipoteichoic acid and interleukin 1 stimulate synergistically production of hepatocyte growth factor (scatter factor) in human gingival fibroblasts in culture. *Infect. Immun.*, 64(4): 1426, 1996.

Sundqvist, G. : Taxonomy, ecology and pathogenicity of root canal flora. *Oral Surg. Oral Pathol.*, 78: 522, 1994.

Svecov, S.D., DeAngelo, J.E., Mcnamara, T., Nevins, A.J. : Serum immunoglobulin levels and bacterial flora in subjects with acute orofacial swellings. *J. Endodon.*, 9: 233, 1983.

Terezhalmay, G.T., Esposito, S.J., Safadi, G.S. : Immunopharmacology. *Dent. Clin. North. Am.*, 40(3): 685, 1996.

Thee, J. : Rheumatoid factor from periodontitis patients cross-react with epitopes on oral bacteria. *Oral Dis.*, 44: 14, 1996.

Thurnheer, T., Guggenheim, B., Gmülr, R. : Characterization of monoclonal antibodies for rapid identification of *Actinomyces naeslundii* in clinical samples. *FEMS Microbiol. Lett.*, 150(2): 255, 1997.

Todryk, S.M., Kelly, C.G., Munro, G.H., Lehner, T. : Induction of immune responses to functional determinants of a cell surface streptococcal antigen. *Immunology*, 87(1): 55, 1996.

Toller, P.A., Holborow, E.J. : Immunoglobulins and immunoglobulin containing cells in cysts of the jaws. *Lancet*, 2: 178, 1969.

Torabinejad, M. : Mediators of acute and chronic paradicular lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78: 511, 1994.

Torabinejad, M., Clagett, J., Engel, D. : A cat model for evaluation of mechanism of bone resorption: induction of bone loss by stimulated immune complexes and inhibition by indomethacin. *Calcif. Tissue Int.*, 29: 207, 1979.

Torabinejad, M., Kiger, R.D. : Experimentally induced alterations in periapical tissues of the cat. *J. Dent. Res.*, 59: 87, 1980.

Torabinejad, M., Theofilopoulos, A.N., Kettering, J.D., Bakland, L.K. : Quantitation of circulating immune complexes, immunoglobulins G and M, and C3 complement component in patients with large periapical lesions. *Oral Surg.*, 55: 186, 1983.

Trowbridge, H.O., Emling, R.C. : Inflammation. 3rd press, Quintessence Publishing, IL, 1989.

Turk, R. : Allergy and focal infection. *Zahnartztl Prax.*, 24(3): 67, 1973.

Wakabayashi, A., Eishi, Y., Nakamura, K. : Regulation of experimental autoimmune orchitis by the presence or absence of testicular antigens during immunological development in SCID mice reconstituted with fetal liver cells. *Immunology*, 92(1): 84, 1997.

- Wasielica D.B. : Evaluation of humoral response to selected bacterial antigens in dental focal infections. *Czas. Stomatol.*, 35(10): 665, 1982.
- Whyman, R.A., MacFadyen, E.E. : Dens in dente associated with infective endocarditis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78(1): 47, 1994.
- Wilson, M., Seymour, R., Henderson, B. : Bacterial Perturbation of Cytokine Networks. *Infect. Immun.*, 66(6): 2401, 1998.
- Yoneda, T., Mundy, G.R. : Monocytes regulate osteoclast-activating factor production by releasing prostaglandins. *J. Exp. Med.*, 1(150): 2, 338, 1979.
- Yoneda, T., Mundy, G.R. : Release of the lymphokine osteoclast activating factor requires cyclic AMP accumulation. *Calcif. Tissue Int.*, 34(2): 204, 1982.