

## ULOGA LIJEČNIKA STOMATOLOGA U PREVENCIJI MIKROBNOG ENDOKARDITISA

**Pezerović Džemal**

Zavod za patološku fiziologiju, Stomatološki fakultet Zagreb

### Sažetak

Prema kliničkim istraživanjima incidencija mikrobnog ednokarditisa je sve veća. Dok je prije upotrebe antibiotika kao uzročnik prevalirao *Streptococcus viridans*, danas se kao uzročnici sve češće pojavljuju stafilokoki, gram negativne bakterije, gljivice i virusi. Kako je populacija sve starija, tako su i regresivno degenerativne promjene na pojedinim sistemima sve izraženije. Uz to se pojedini pacijenti s hereditarnim i stečenim bolestima srca sve bolje medicinski opskrbljeni, a životni vijek je produžen. Primjena medicinskih pomagala u dijagnostici i terapiji je sve veća.

Svi ovi spomenuti momenti postaju danas značajan činilac u etiologiji i patogenezi mikrobnog endokarditisa.

**Ključne riječi:** mikrobnog endokarditisa, mikroorganizmi, stečene i nasljedne srčane greške, prevencija

### UVOD

Na visoku učestalost bakterijemije poslije ekstrakcije zuba ukazali su još 1935. godine Okell i Elliot (1).

Poslije je Taran 1944. godine izvjestio o uskoj povezanosti mikrobnog endokarditisa i bakterijemije izazvane zahvatima na zubima (2).

Ovim problemom se i kasnije pozabavio niz autora, a među njima je u nas o ovome 1971. godine temeljiti prikaz dao Njemirovskij i suradnici (3). Autori su iznijeli da je za dijagnozu mikrobnog endokarditisa zubnog porijekla potrebna suradnja kardiologa, bakteriologa i stomatologa (3).

Pojava mikrobnog endokarditisa poslije zahvata u usnoj šupljini danas je sve češća, što pokazuju i najnoviji podaci iz literature.

Tako Jaspers i Little 1984. godine izvješćuju da je 80% svih oboljenja mikrobnog endokarditisa uzrokovano diseminacijom mikroorganizama iz usne šupljine i genitourinarnog trakta, nakon određenih zahvata koji se primjenjuju u dijagnostičke ili terapijske svrhe u spomenutim dijelovima tijela (4) Bolest nastaje infekcijom endokarda koju uzrokuju većinom bakterije, a mogu i gljivice, virusi itd.

U novije vrijeme je sve više podataka o uskoj povezanosti ove bolesti i uživaoca droga, posebno kod onih koji droge koriste parenteralno. U pretežnom broju slučajeva kod njih je zahvaćena trikuspidalna valvula.

Bolest je karakterizirana pojavom vegetacija na endokardu (nakupine slijepjenih trombocita, fibrina i fibrionida) koje mogu biti sterilne i inficirane (5, 6, 7).

Mikrobni endokarditis dolazi u dva oblika: subakutni i akutni ili fudroajantni oblik.

U subakutnom obliku osim zimice, tresavice te subfebrilne temperature javi se glavobolja, noćno znojenje, blijedoća, gubitak apetita, mršavljenje i opća slabost, bol u mišićima i zglobovima (slično gripu).

U akutnom obliku uz vrlo visoku temperaturu spomenuta simptomatologija je daleko naglašenija.

## MIKROORGANIZMI USNE ŠUPLJINE

U usnoj šupljini žive brojni mikroorganizmi. Najviše ih ima na jeziku, zubnim naslagama, u gingivalnim džepovima i u pljuvački. Neki od njih su se tijekom evolucije prilagodili uvjetima života u usnoj šupljini pa ih se smatra normalnim stanovnicima. Žive u simbiozi sa ljudskim organizmom. Ponekad se ta ravnoteža može poremetiti pa i oni mogu djelovati patogeno, kako su to opisali Broeren i Peel 1984. sa *Rothia dentocariosa* (8). Kao normalan stanovnik usne šupljine rijetko je patogen. U opisanom slučaju izazvala je mikrobni endokarditis u 53-tro godišnjeg muškarca, nakon prijeloma molarnog zuba.

Prije uvođenja antibiotika u liječenje *Streptococcus viridans* (kao najčešći stanovnik usne šupljine i gornjeg dijela dišnog sustava) izazivao je čak u 70% slučajeva ovo oboljenje koje se najčešće završavalo smrću. Danas se kao uzročnik mikrobnog endokarditisa javlja u oko 50% slučajeva.

Eliot je u svom desetogodišnjem praćenju pacijenata došao do zanimljivih podataka. U 43% slučajeva uzročnik bolesti je bio *Streptococcus*, u 36% *Staphylococcus*, u 8% gram negativne bakterije i u 4% gljivice (9).

Istraživanja Augha i sur. su pokazala da su neki uzročnici ovog oboljenja kao npr. *Streptococcus salivarius* u 40% slučajeva nastanjeni na jeziku, a samo u 1% na zubima, zatim da je *Streptococcus sanguis* nastanjen samo na zubima, dok je *Streptococcus mutans* prisutan u cijeloj usnoj šupljini, a *Streptococcus mitis* na zubima (10).

Lod i sur. su u svojem istraživanju pronašli da je osim *Streptococcus viridans* u nešto više od 1/10 oboljelih pronađen *Staphylococcus aureus*, odnosno enterococci (11).

U nekoliko slučajeva opisan je *Staphylococcus epidermis*, *Pseudomonas* i *Klebsiella* (tablica 1 i 2).

B A K T E R I J E			GLJIVICE	PROTOZOJE	VIRUSI	
Streptokoki	Stafilokoki	Filamentozni oblici bakterija	Fusobacterium	Bacterioides	Kandida	Uzročnici
Streptococcus salivarius	Staphylococcus aureus	Leptotrichia buccalis	Fusobacterium fusiformis	Bacterioides melanogenicus	Candida albicans	malih boginja
Streptococcus sanguis	Staphylococcus albus	Bacterionema matruchoti	Fusobacterium polymorphum	Bacterioides oralis	Candida krusei	varičela ljjesnila
Streptococcus mitis	Staphylococcus vitreus		Fusobacterium nucleatum		Candida tropicalis	epidemičnog parotitisa
Streptococcus mutans					Candida pseu- do- tropicalis	herpes simplex
Streptococcus viridans						drugi herpesni oblici
Streptococcus pneumoniae						

Tablica 1. Potencijalna patogeni mikroorganizmi u usnoj šupljini (prema Mediću)

B A K T E R I J E		G L J I V I C E	V I R U S I
gram +	gram —		
Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa	Aspergillus fumigatus	
Streptococcus viridans	E. coli	Candida albicans	
Streptococcus pneumoniae	Klebsiella	Histoplazma capsulatum	
Streptococcus faecalis	Proteus	Cryptococcus neoformans	Coxachie B
Haemophilus influenzae		Coccidoides	
Naisseria gonorrhoeae		Blastomyces	

Tablica 2. (prema Mediću)

Barrett i Smith su prikazali bolesnika kod kojega je Streptococcus viridans uzrokovao mikrobnog endokarditis, koji je bio praćen fokogenom neuralgijom maksilarnog živca uz pojavu općih simptoma koji su nastali kada se odstranilo fokogeno žarište (12).

### POGODOVNI FAKTORI

Pogodovne faktore se može podijeliti na lokalne i opće. U lokalne bi spadali stanje srca, stanje usne šupljine i zuba. U opće bi prevntstveno spadalo stanje imunološkog sistema.

U literaturi se iznose podaci da gram negativne bakterije imaju veliki afinitet prema endokardu. Mogu se naseliti i na intaktni endokard, odnosno normalne zaliske.

Tako npr. Van Scoy i sur su pokazali da spomenute bakterije svojim toksinima oštećuju membrane endotelih stanica endokarda time što mijenjaju pH okoline, inhibiraju aktivnost membranskih enzima itd. (13). Isto tako Clostridia perfringens svojom lecitinazom oštećuje membranu endotelih stanica endokarda. Poznato je da je lecitinaza jedan od labilizatora membrane lisosoma.

Slične podatke iznosi i Robbins (14).

Međutim, pravi pogodovni lokalni faktori su slijedeći: promijenjeni srčani zalisci nastali kao posljedica preboljelih ili nasljednih bolesti, regresivno degenerativne promjene, promijenjen miokard uz normalne zaliske, kirurški intrakardijalni zahvati, umjetne srčane valvule i srčane bioproteze.

Alexander i sur. iznose slučaj mikrobnog endokarditisa sa intrakardijalnom protezom kojeg je izazvala Histoplazma capsulatum (15).

Prirodene i stečene srčane greške spadaju u najvažnije čimbenike mikrobnog endokarditisa. Mnogi su autori pokušali podijeliti srčane greške

u skupine i dovesti ih u vezu sa incidencijom oboljenja (tablica 3, koju iznosi Little, a modificirana je prema Duracku i Dascombu) (16).

Sluznica usne šupljine može biti promijenjena ili oštećena različitim fizikalno kemijskim faktorima kao što su npr.: toplina, hladnoća, radijaciona i citostatska terapija.

VISOKI RIZIK	MANJI RIZIK	VRLO MALI RIZIK
Umjetni srčani zalisci	Prolaps mitralnog zaliska	Degenerativne bolesti srca
Bolesti aortalnih zalistaka	Mitralna stenoza	Defekt aatrijalnog pretinca
Mitralna insuficijencija	Bolest trikuspidalnog zaliska	Sifilitična upala aorte
Ductus arteriosus persis.	Oboljeli zalisci plućne arterije	Srčani pacemaker
Atrioventrikularna fistula	Preboljeli mikrobnog endokarditisa	
Defekt ventrikularnog septuma	Kalcificirajuća skleroza aorte	
Koarktacije aorte	Intravenozni kateter	
Marfanov sindrom	Fallot-ova tetralogija	

Tablica 3. Bolesti kardiiovaskularnog sistema kod kojih može doći do mikrobijalnog endokarditisa pri radu u usnoj šupljini, a i spontano (u Jasper-u i Littl-u — modificirano prema Durack-u i Descomb-u)

Kao posljedica spomenute terapije mijenja se bakterijska flora usne šupljine uz pojavu i prevladavanje sve patogenijih oblika mikroorganizma.

Kod pacijenata koji su bili na citostatskoj terapiji 10—12 tjedana Main i sur. su pronašli 1984. izrazito smanjeno lučenje pljuvačke, manjak amilazne aktivnosti i manjak IgA. Kod istih pacijenata zapažen je porast *Candida* u pljuvački sa 70 na 80%, a porasli su i *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *E. coli* i *Klebsiella* (17).

Flora usne šupljine se mijenja i kod pacijenata koji su na dugotrajnoj dijalizi, zatim kod pacijenata sa kroničnim oštećenjem srca, dijabetičara, pa čak i kod bolničkog osoblja koje radi u takovoj sredini. Kod svih njih je zapažen izraziti porast enterococca u usnoj šupljini (18, 19).

U opće pogodne faktore spadaju: stanje nespecifične i specifične humoralne i celularne obrane, opće stanje organizma, preboljele bolesti, životna dob, ishrana, zdravstvena kultura, zdravstveni standard itd. (20).

Nespecifična i specifična humoralna i celularna obrana može biti nasljedno nedostatna. Međutim, njena insuficijencija je većinom stečena. Primjena citostatika a i drugih lijekova, te radium terapija dovode do supresije spomenute obrane tako što smanjuje broj leukocita (pogođeni su polimfonuklearni leukociti, monociti i limfociti) (21), oslabi njihova

fagocitna sposobnost i kretanje. Dugotrajna dijaliza, (a moguće i plazmofereza) također pogađa nespecifičnu humoralnu i celularnu obranu.

Spomenuti opći pogodovni faktori posredno dovode do promjena u usnoj šupljini tako da uz porast patogenih klica mijenja se i biokemizam u usnoj šupljini, sluznica postaje vulnerabilnija što otvara put diseminaciji bakterije u krv (22).

## PREVENCIJA MIKROBNOG ENDOKARDITISA

Razvoj medicinske znanosti, sve veća upotreba tehničkih pomagala u dijagnostici i terapiji bolesti daje velike nade i stvarnu pomoć pacijentima. Tehnička pomagala međutim primjenjena kod pacijenata sa određenim rizicima dovode ne samo do incidentalnih oštećenja i oboljenja, već postaju veliki faktor rizika, koji omogućuje diseminaciju bakterija u područjima gdje je primjenjen, osobito kod onih pacijenata koji nisu preventivno zaštićeni antibioticima (tablica 4) (23, 24,).

Uzorak bakterijemije	%
Ekstrakcija zuba	60—85
Pranje zuba	0—26
Nasotrahealna intubacija	16
Ezofagoskopija	8
Irigografija	11
Postavljanje i vađenje uretralnog katetera	8—26
Transuretralna prostatektomija	12,3—45,7
Kardijalna kirurgija	4
Kateterizacija srca i angiografija	4
Endodonski rad	4
Brušenje zuba	4
Oralna irigaciona sredstva	27—50
Masaža inficiranih tonzila	23

Tablica 4. UZROCI BAKTERIJEMIJE (prema Kave-u i Milleru)

Prema podacima koje iznose neki autori (23, 24,) posebno su ugroženi pacijenti visokog i srednjeg rizika kod određenih zahvata u usnoj šupljini, kao što su npr. ekstrakcija zuba, osobito pri upali gingive, brušenje zuba pri primjeni oralnih irigacionih sredstava, te masaža inficirane tonzile.

U prevenciji mikrobnog endokarditisa primjenjivani su različiti antibiotski postupci. Tako je američko udruženje za bolesti srca preporučilo 1984. (16) godine slijedeće postupke za spriječavanje mikrobnog endokarditisa odraslih osoba koje se zbog oboljenja zubi lijeće u stomatološkim ambulantama:

A) **standardni** postupak sastoji se u davanju Penicilin V 2 g per os 1 sat prije zahvata u ustima, i zatim 1 g 6 sati nakon zahvata

— pacijentima koji ne mogu uzimati lijekove na usta daje se 2 miliona jedinica vodenog Penicillina i. m. 30—60 minuta prije zahvata, i 1 milion jedinica 6 sati nakon zahvata

B) **specijalni** postupci — kod pacijenata sa zamijenjenim srčanim zaliscima provodi se parenteralna zaštita kako bi se što više osiguralo pacijenta. U tu svrhu daje se Ampicilin 1—2 g i. m. + Gentamicin 1,5 mg/kg tjelesne težine i. m. pola sata prije zahvata, a 6 sati nakon zahvata daje seoralno 1 g Penicillina V.

— pacijentima alergičnim na Penicilin može se dati per os 1 g Erythromycina 1 sat prije zahvata i 500 mg 6 sati nakon zahvata

— ili Vancomycin 1 g i. v. u obliku infuzije koja traje 1 sat, a počinje sat prije postupka

U posljednje vrijeme sve se više preporučuje tzv. »britanska metoda« prevencije mikrobnog endokarditisa, pri zahvatima u usnoj šupljini pacijenata koji spadaju u jednu od rizičnih skupina (25). Metoda se sastoji u slijedećem:

A) U općoj stomatološkoj praksi odraslim pacijentima koji nisu alergični na Penicilin daje se 3 g Amoxycillina 1 sat prije zahvata. Djeci ispod 10 godina daje se poovica ove doze, a ispod 5 godina četvrtina doze.

— pacijentima alergičnim na Penicilin daje se 1,5 g Erythromycina per os 1—2 sata prije zahvata, i 0,5 g 6 sati kasnije

— pacijentima koji se nedavno primili Penicilin ili Amoxyillin daje se 1,5 g Erythromycina per os 1—2 sata prije zahvata i 0,5 g 6 sati kasnije.

— pacijentima koji nisu nedavno primili Penicilin ali će im se zahvat vršiti u općoj anesteziji daje se 1 g Amoxycilina i. m. u 2,5 ml 1% Lignocain hydrochlorida prije uvođenja u anesteziju, i 0,5 g Amoxycillina per os 6 sati kasnije

B) Među pacijente koji moraju biti hospitalizirani zbog zahvata u usnoj šupljini ubrajaju se: 1. oni sa umjetnim zaliscima koji će imati opću anesteziju, 2. koji su nedavno primili Penicilin i imat će opću anesteziju, 3. koji su jedan ili više puta preboljeli endokarditis, 4. alergični na Penicilin, a imat će opću anesteziju.

— pacijentima prve tri skupine koji nisu osjetljivi na Penicilin daje se prije zahvata 1 g Amoxycillina i. m. u 2,5 ml 1% Lignocaina i 120 mg Gentamicina i. m., a zatim 1/2 g Amoxycillina 6 sati kasnije.

— odrasli pacijenti a l e r g i č n i na Penicillin mogu primiti 1 g Vancomycina polagano u obliku i. v. infuzije 20—30 minuta prije zahvata i 120 mg Gentamicina koji se daje i. v. prije uvođenja u anesteziju.

## ZAKLJUČAK

Brojni podaci iz literature o kliničkim istraživanjima etiologije mikrobnog endokarditisa nedvojbeno ukazuju na prevalenciju bakterija (posebno gram negativnih) kao uzročnika bolesti, mada se sve češće spominju gljivice i virusi. Više od 2/3 oboljenja izazvano je patogenim bakterijama koje su ušle u krv iz usne šupljine i gornjih dijelova probavnog trakta, odnosno genitourinarnog trakta, pri različitim zahvatima u usnoj šupljini ili primjenom tehničkih pomagala u dijagnostici i terapiji u drugim organskim sistemima. Treba istaknuti da je posebno ugrožena populacija starije životne dobi kao i ona sa različitim greškama srca. Stoga je potrebno ovu populaciju zaštititi prije dijagnostičkih i terapijskih zahvata, jer će u protivnom nepostojanje prevencije biti vitium artis.

## Literatura

1. OKKELL C C, ELLIOTT S D. Bacteremias and oral sepsis with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet* 1935; 229:869.
2. TARAN L M. Rheumatic fever in its relation to dental disease. *NY J Dent.* 1944; 14:107.
3. NJEMIROVSKIJ Z, BLAŽIĆ Z, AZINOVIĆ Z. Endokarditis dentogenog porijekla. *Acta stom. croat.* 1971; 61:180.
4. JASPERS M T, LITTLE J W. Infective endokarditis: A review and update. *Oral Surg.* 1984; 57:606.
5. DURACK D T. Infective and noninfective endocarditis. In Hurst JW (editor): *The heart*, ed. 5, New York, 1983; McGraw-Hill Book Company, Inc. pp. 1250.
6. ANGRIST A A, OKA M. Pathogenesis of bacterial endocarditis. *JAMA* 1963; 183:249.
7. ANGRIST A A, OKA M, NAKAO K. Vegetative endocarditis. *Pathol. Ann.* 1967; 2:155.
8. BROEREN S A, PEEL M M. Endocarditis by *Rothia dentocariosa*. *J. Clin. Pathol.* 1984; 37/11:1298.
9. ELIOT A. The changing of Surgery in the Management of Infective endocarditis. *Circulation* 1978; 58.
10. AUGH A i sur. The Prevention and treatment of Infective endocarditis. *Cardiology* 1981; 9.
11. LOD H i sur. Infective endocarditis. *Deutsch med. Wsh.* 1982; 107:967.
12. BARRETT A P, SMITH M W. Maxillary Nerv Involvement in Bacterial endocarditis. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1985; 43:816.
13. VAN SCOY R. Culture Negative endocarditis. *Mayo Clin. Proc.* 1982; 57:149.
14. ROBBINS S L. Patologijske osnove bolesti. II izdanje, Školska knjiga Beograd-Zagreb 1985.
15. ALEXANDER J W i sur. Prosthetic Valve endocarditis Caused by *Histoplasma capsulatum*. *JAMA* 1979; 242.
16. LITTLE J W. Editorial: New recommendation for prevention of bacterial endocarditis. *Oral medicine* 1984; 59:358.
17. MAIN B E i sur. The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg.* 1984; 58:545.
18. BAČIĆ M, GRANIĆ M. Uloga šećerne bolesti u patogenezi paradontalnih oboljenja. *Acta stom. croat.* 1986; 20:71.
19. CAMPBELL D A i sur. The Prevalence of Enterococci in the dental plaque of chronic Hospital patients. *British J. of Oral Surg.* 1983; 21:171.



20. HARRISON'S T R. Principales of Internal Medicine, Tenth Ed., McGrowy-Hill-Kogakusha, Tokyo, Auckland, Bogota Guatemala, Hamburg, Johannesburg, Lisbon, Madrid, Mexico, New Delhi, Panama, Paris, San Juan, Sao Paolo, Singapore, Sydney 1983.
21. BORANIĆ M i sur. Osnove suvremene onkologije. Med. Knjiga Beograd Zagreb, 1977.
22. MEDIĆ I. Kratak osvrt na mikroorganizme usne duplje. Krka u medicini i farmaciji, Supplement 1. 1981.
23. KAVE D. Prophylaxa against Infective endocarditis a dilemma. A. H. A. Monograph. 1977.
24. MILLER H i sur. Infective endocarditis: New Diagnostic techniques. Am. Heart J. 1978; 96:2
25. SIMMONS N A i sur. Antibiotic Prophylaxis of Infective endocarditis: Report of a Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Lancet. 1982; 2:1323.

#### THE ROLE OF A DENTIST IN THE PREVENTION OF MICROBIAL ENDOCARDITIS

##### Summary

According to clinical studies performed, the incidence of microbial endocarditis is on an increase. Prior to the introduction of antibiotics, *Streptococcus viridans* was the prevailing cause of microbial endocarditis, whereas now staphylococci, gram-negative bacteria, fungi and viruses ever more frequently appear as causes of this derangement. With growing age of the population, the regressive-degenerative alterations in particular systems also become more marked. Besides this, some patients with hereditary and acquired heart diseases have better medical equipment and life expectancy has been prolonged. The use of medical facilities in both diagnostics and therapy is also on an increase. All these mentioned above have become important factors in the etiology and pathogenesis of microbial endocarditis.

**Key words:** microbial endocarditis, micro-organisms, acquired and inherited defects, prevention