УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ

д-р Алберто Бенедети

# ИМУНОЛОШКИТЕ АСПЕКТИ НА ИНФЕКЦИИТЕ ВО МАКСИЛОФАЦИЈАЛНАТА РЕГИЈА

-ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА-

МЕНТОР:
Проф. д-р Бранко Василевски

Скопје, 2000 г.

## *КРАТКА СОДРЖИНА:*

Докторската дисертација "ИМУНОЛОШКИТЕ АСПЕКТИ НА ИНФЕКЦИИТЕ ВО МАКСИЛОФАЦИЈАЛНАТА РЕГИЈА" од д-р Алберто Бенедети, претставува самостоен и оригинален труд. Структурата на дисертацијата е претставена преку разработка на содржината во седум поглавја : вовед, цели на трудот, материјал и методи, резултати, дискусија, заклучоци и литература.

Во ***воведот*** е даден приказ на инфекциите во максилофацијалната регија, воспалителните механизми и инунолошките фактори кои влијаат врз нив. Бидејќи инфекциите се меѓу најзастапената казуистика во максилофацијалната регија што е потврдено со иследувањата на Клиниката за максилофацијална хирургија во Скопје, каде овој процент е 20,8% од вкупно хоспитализираните пациенти во периодот од 1996 до 1999 г., а голем број на пациенти се лекува и амбулантно, посебно е подвлечено значењето на имунолошката реакција како биолоша појава која ги вклучува сите видови на одбрамбена реакција. Значајно е дека главната функција на имунолошкиот систем е да го одбрани организмот од инфекции, да разликува сопствено од туѓо, така што туѓото го напаѓа, уништува и отстранува. Одбраната од инфекцијата е истовремено локална и системска, специфична и неспецифична, хуморална и целуларна. Треба да се нагласи дека тежината на инфекцијата е детерминирана од конституционалниот фактор кој што го условува имуниот одговор на организмот, постоење на општи заболувања и патогеноста и вируленцијата на бактериите предизвикувачи на инфекцијата. Дали имуниот одговор ќе биде клеточен или хуморален, најмногу зависи од природата на антигенот (интра или екстрацелуларен). Треба да се истакне дека најчесто имуниот одговор е комбиниран. Се укажува дека бактериите и нивните продукти ги активираат макрофагите и со тоа ја засилуваат фагоцитозата, а можат да предизвикаат и бластична трансформација на лимфоцитите, односно да ја зголемат функцијата на Т4 лимфоцитите со што се стимулира создавање на антитела. Истакнато е дека бактериските лизати го зголемуваат клеточниот и хуморалниот имунитет со зголемување на бројот на циркулирачките лимфоцити, со поттикнување на биосинтезата на интерфероните, со згоемување на нивото на имуноглобулините (особено ИгА), зголемување на бројот на Т лимфоцитите и стимулирање на перитонеалните макрофаги. Самиот процес на воспаление е прикажан како прилагодување на организмот на дејство на штетни агенси, а воспалителната реакција зависи од особините на предизвикувачот, имунобиолошкиот однос помеѓу микро и макроорганизмот, ткивото во кое се јавува воспаление и конституцијата и кондицијата на макроорганизмот. Посебно е подвлечено значењето дека имунолошката реакција се состои од препознавање на антигенот, специфичната реакција кон него, меморијата и делбената организираност на лимфоцитите. Специфичниот имунитет може да е хуморален (носители Б лимфоцити) и целуларен (носители Т лимфоцити). Најважна деиференцијација на Б лимфоцитите се имуноглобулините. Се укажува дека лимфоцитите чии рецептори го поврзале антигенот примаат сигнал и

се развиваат во плазма клетки кои што формираат антитела и бидејќи лимфоцитите се програмирани да создавват само еден тип на антитела, секреторните антитела од плазма клетките ќе бидат идентични кои што првенствено го поврзале антигенот. Опишано е дека плазма клетиките во цитоплазмата синтетизираат или излачуваат еден вид на имуноглобулини кои се молекули на протеини кои ја носат активноста на антителото, т.е. својството на специфично спојување со супстанции кои го предизвкале нивното создавање, т.е. антигените. Постојат пет типа на имуноглобулини (Д, М, Г, Е и А). Посебно е даден акцент на антибиотската терапија која почнала да се применува со откривањето на пеницилинот. Антибитиците се поделени на бактерицидни, кои ги убиваат бактериите, и бактериостатици, кои делуваат на инхибиција на нивниот раст и размножување. Се укажува дека многу бактериостатици стануваат бактерицидни во високи дози, а бактерицидните делуваат бактериостатски во мали концентрации. Се подвлекуве дека користењето на бактриостатици во бактерицидни дози е контраиндицирано поради високата токсичност, а користењето на бактерицидни во мали дози не е дозволено поради слабиот антимикробен ефект и појава на резистенција.

Во поглавјето ***цели на трудот*** авторот ги проверува претпоставките за:

- за измените на нивото на имуноглобулините во текот и по завршувањето на третманот.
- за поврзаност на имунолошките параметри со текот и тежината на инфекцијата.
- за зависноста на клиничкиот одговор и комбинацијата на антибиотскиот третман.
- на прогностичката вредност на имунолошките, хематолошките и биохемиските параметри за текот на инфламаторната состојба.

Во поглавјето ***материјал и методи*** се изнесени основните правци на истражувањето преку клинички испитувања лабораториски, микробиолошки и имунолошки анализи. Клиничките испитувања се направени кај 100 пациенти хоспитализирани на Клиниката за максилофацијална хирургија во Скопје од кои еден дел биле претходно амбулантно третирани заради инфекција во максилофацијалната регија. Направени се испитувања при приемот, за време на лечење и по завршеток на терапијата. Користени се клинички испитувања со анамнеза, општ и локален статус и РТГ снимки. Лабораториски се испитувани седиментацијата на еритроцитите и диференцијалната крвна слика. Микробиолошките иследувања се правени при прием на болните со земање на брис од местото на инфекцијата и изработка на антибиограм. Од имунолошките испитувања се анализирани нивоата на имуноглобулините (ИгА, ИгМ, ИгГ) во крвта. За време на третманот се следени параметрите и клиничкиот одговор на дадената терапија. Пациентите се групирани според пол, возраст, постоење на претходни интернистички заболувања, постоење на лоши социјално економски услови и локализација на инфекцијата.

Во поглавјето ***резултати***, добиените вредности од испитувањата се систематизирани и прикажнани со табели, графикони и нивна статистичка обработка. Истражувањето на пациентите со инфекции во максилофацијална регија беше спроведено во две фази: дескриптивно и аналитичко. Од вкупно испитаните 100 пациенти, 53% беа од женски а 47% од машки пол, а најзастапени старосни групи беа од 21-30 години (20%), 11-20 години (19%) и 0-10 години (18%).

При истражувањето на пациентите беа констатирани следните општи заболувања: кардиоваскуларни заболувања (кардиомиопатиа, кор декомпензатум, аритмиа, тромбоза, анемиа, артериска хипертензија) - 8%, дијабет - 7%, респираторни (бронхит, емфизем, грип, тонзилитис)-6%, хепатални (хепатит А, холецистит) - 2%, хипертироидизам - 1%, синдрома Мениер - 1%, мултипен миелом - 1%, тенија - 1% и туберку;лза - 1%.Кај 12% од пациентите постоеа крајно лоши субстандардни санитарни и социјално економски услови.

По однос на локализацијата на инфекциите кај испитуваните пациенти постоеше поголема застапеност на долната половина на лицето и тоа 74% во однос на горната половина на лицето од 26%.

Вкупно се испитани 58 позитивни микробиолошки примероци и добиена е следната честота на застапеност: Staphylococcus aureus 24,13%, Streptococcus beta haemolythicus 10,34%, Enterococcus 10,34%, Bacteroides species 8,62%, E.coli 8,62%, Strept. pyogenes 6,99%, Peptostreptococcus 5,17%, Klebsiella 5,17%, Strept.species 3,44%, Candida albicans 3,44%, Strep.viridans 1,72%, Proteus mirabilis 1,72%, Staphylococcus.coagulasa negative 1,72%, Veillonella 1,72%, Acinetobacter 1,72%.

Кај хоспитализираните пациенти применети се следните антибиотици: пеницилини 87%, клиндамицин 25%, линкоцин 24%, гентамицин 16%, цефалоспорини 11%, тетрациклини 7%, метронидазол 3%, мидекамицин 1%, рифампицин 1% и котримоксазол 1%.Од вкупно испитаните пациенти кај 31% е применета само екстракција, кај 24% е применета само инцизија, кај 27% е применета и инцизија и екстракција и 18% се лекувани конзервативно без хируршка интервеција.

Кај испитаните пациенти седиментацијата беше во првиот час изразито покачена седиментација (над 61) кај 25,5% испитаници при прием, 21,8% при клиника и 7,3% при испис. Беше добиена вредност на леукоцитите во нормален опсег (4,3-10,8) кај 58,2% пациенти при прием, кај 81,8% пациенти при клиника и кај 94,5% пациенти при испис. Кај испитаните пациенти беше добиена вредност на лимфоцитите во нормален опсег (16-45%) кај 52,7% пациенти при прием, кај 91,8% пациенти при клиника и кај 94,5% пациенти при испис. Беше добиена вредност на моноцитите во нормален опсег (4-10%) кај 34,5% пациенти при прием, кај 50,9% пациенти при клиника и кај 67,3% пациенти при испис. Кај испитаните пациенти беше добиена вредност на гранулоцитите во нормален опсег (44-83%) кај 67,3% пациенти при прием, кај 87,3% пациенти при клиника и кај 100% пациенти при испис.

При анализа на имуноглобулинската фракција М беа добиени следните резултати: пораст имаше кај 70,9% пациенти при прием, 72,7% при клиника и 76,4% при испис. При анализа на имуноглобулинската фракција А беа добиени следните резултати: намалени вредности се забележани кај 81,8% пациенти при прием, 85,5% пациенти при клиника и

81,8% при испис. При анализа на имуноглобулинската фракција Г беа добиени следните резултати: нормална вредност (8,0-15,0) кај 78,1% пациенти при прием, 61,8% при клиника и 70,9% при испис. Пораст над овие вредноси имаше кај 5,5% пациенти при прием, 14,6% при клиника и 9,1% при испис а намалени вредности кај 16,4% пациенти при прием, 23,6% пациенти при клиника и 20% при испис.

Релациите меѓу некои имунолошки и хематолошки обележја на пациентите се испитувани со помош на тестови на параметриска (Pearson) и непараметриска корелација (Kendall) (Spearmen). Добиена е несигнификантна негативна корелација меѓу концентрациите на IgA и процентот на Ly во крвта на испитаниците како при прием, така и во тек на третманот и при испишување од клиника. Значајноста на релациите меѓу IgA и Ly немаат никаква конзистентност во тек на инфективниот процес. Со непараметриската корелација според Spearman се јавува слабо сигнификантна негативна корелација само во тек на третманот (R = - 0.24; p = 0.08). Состојбата на релациите меѓу IgM и Ly е статистички сигнификантна при прием и при испис, додека Kendall не покажува статистички сигнификантна релација во тек на третманот, а со корелацијата на рангови (Spearman R = - 0.23) постои лесна негативна корелација на ниво 91%. Во тек на клиничкиот третман и при испис се појавува сигнификантна позитивна параметриска корелација (Pearson r = 0.33 и r = 0.32; p = 0.02). Од непараметриските споредувања само коефициентот на Spearman покажа слабо сигнификантна позитивна корелација (p = 0.06). Бројот на Le и SE во тек на првиот час не се значајно поврзани при анализата при прием. Во тек на третманот и при испис се појавува сигнификантна позитивна корелација како со параметиското, така и со непараметриските тестови.

Во поглавјето ***дискусија***, резултатите се анализирани и споредувани со искуствата и истражувањата на другите автори. По однос на примената на антибиотици во предклиничкиот третман располагаме со податоци дека во 95% од хоспитализираните пациенти е применета антибиотска терапија претходно амбулантски и тоа во најголем број случаи пеницилин од 1 600 000 ие, како и перорално антибиотици од широк спектар (полусинтетски пеницилини, аминогликозиди, тетрациклини и др.) без претходно земање брис и изработка на антибиограм. На клиниката за максилофацијална хирургија по земањето на анамнестички податоци се зема брис за изработка на антибиограм. До добивањето на резултатите во зависност од клиничката слика и локализацијата на инфекцијата најчесто се ординираат два антибиотика (во голем број случаи едниот е за дејство против анаеробните причинители а другиот за лекување на стрептостафилококните инфекции) во доволно големи дози.

Во поглавјето ***заклучоци***, тргнувајќи од поставените цели и преку проверување на претпоставките, извлечени се следните констатации:

- при испитувањето на нивото на ИгМ доминраат пациенти со пораст на вредностите на ИгМ без поголеми промени од почетокот до крајот на лекувањето.

- при испитувањето на нивото на ИгА, доминираат пациенти со намалена вредност на ИгА.
- при испитувањето на нивото на ИгГ доминира група пациенти со нормални вредности.
- нивото на испитувањата на имуноглобулинските фракции (ИгА, ИгМ, ИгГ) не покажува битна промена со текот на лекувањето на инфекцијата и се движи во сличен опсег од почетокот до завршувањето на третманот.

Анализата на клиничкиот одговор по комбинираниот антибиотски третман покажа:

- како резултат на спроведената терапија се смалува групата на пациенти со највисока седиментација (над 61% во првиот час).
- доаѓа до нормализација на нивото на леукоцитите.
- постои тенденција за зголемување на групата на пациенти со нормални вредности на лимфоцитите.
- се нормализира нивото на моноцитите.
- кај сите пациенти доаѓа до нормализација на нивото на гранулоцитите.

Анализата на реалциите меѓу концентрацијата на ИгА и процентот на лимфоцитите во крвта покажува негативна корелација меѓу овие два параметра.

Испитувањето на релациите меѓу концентрацијата на ИгГ и процентот на лимфоцитите во крвта, воглавно не покажува никаква конзистентност во текот на инфективниот процес. Само непараметриска корелација според Spearman даде слабо сигнификантна негативна корелација во тек на третманот.

Анализата на релациите меѓу концентрацијата на ИгМ и нивото на лимфоцитите во крвта, се покажа статистички сигнификантна при приемот и при исписот, додека корелацијата на рангови по Spearman покажа лесна негативна корелација.

Во поглавјето ***литература***, презентирани се 159 референци од домашно и странско потекло. Цитирањето е уредно користено во функција на анализа на ставовите и разултатите на авторот.

## *ABSTRACT*

Dr. Alberto Benedetti's doctoral dissertation "IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF INFECTIONS IN THE MAXILLOFACIAL AREA" is an independent and original work. The structure of the dissertation is elaborated in seven chapters: introduction, aim of the study, meterials and methods, results, discussion, conclusions and bibliography.

In the introduction accent has been put on the infections in the maxillofacial area, the inflammatory mechanisms and the immunological factors influence. According to the researches done at the Clinic for Maxillofacial Surgery in Skopje, there were 20.8% infections out of the total number of hospitalized patients in the period 1996-99. A large number of all treated patients are outpatients. Special emphasis has been put on the importance of immunological reactions as a bilogical phenomenon that includes all types of defence reactions. The role of the immunological system is very important in the defence against the infection, to distinguish self from foreign which is consequently destroyed. The defence against infection can be local and systemic, specific and nonspecific, humoral and cellular. The type of the infection is determined by the constitution, presence of general disease, bacterial virulence. The immune response depends on the nature of the antigen (intra or extracellular). Most frequently, the immune response is combined. Bacteria and their products activate the macrophages and thus improve phagocytosis, blast transformation of the lymphocytes, activation of the function of T4 lymphocytes and antibody activation. Bacterial lysates increase the number of circulating lymphocytes with activation of cellular and humoral immunity, biosynthesis of interferons, activation of immunoglobulins (especially IgA), increasing the number of T lymphocytes and peritoneal macrophages stimulation. The inflammation is an adaptation of the organism to the influence of harmfull effects and the inflammatory reaction depends on the characteristics of the agents, on the immunobiological relations between the micro and macroorganism, the tissue where the inflammation is present as well as the constitution and condition of the macroorganism. It has also been stressed the impotrance of the immunological reaction with antigen recognition, specific rection against it, memory and lymphocyte multiplication. The specific immunity can be humoral (B lymphocytes) and cellular (T lymphocytes). Immunoglobulins are the most important B lymphocyte differentiation. Lymphocytes with receptors for antigen receive a signal, they develop into plasma cells and form special types of antibodies. Tha plasma cells in their cytoplasm synthesize one type of immunoglobulins which are proteins that cary the activity of the antibody which reacts with the antigen. There are five types of immunoglobulins (D,M,G,A,E). A special accent has been put on the antibiotic therapy which has been developed with the discovery of penicilin. There are two types of antibiotics: bactericides (which kill the bacteria) and bacteriostatics (inhibit the bacterial development and multiplication). The bacteriostatics become bactericides in high concentrations and bactericides act as bacteiostatics in low doses. The usage of bacteriostatics in bactericide doses is contraindicated because of the high toxicity. The use of bactericides in low doses is not recommended as a result of their weak antimicrobial effect and development of resistancy.

In the chapter aim of the study, the author presents parameters that are to be used for valorisation of the functional results.

- Level of the immunoglobulins before and after treatment
- Role of immunological parameters in the development of infection
- Dependance of the clinical response and combination of antibiotic treatment

- Prognostic value of immunological, haemathological and biochemical parameters for the course of the inflammatory reaction.

Material and methods comprises the basic directions of the research through clinical invesigations, laboratory, microbiological and immunological analyses. Clinical investigations are done on 100 hospitalized patients at the Clinic for Maxillofacial Surgery in Skopje. Clinical investigation has been done at the admittion of the patient, during the treatment and at discharge, with anamnestic data and present state of the patient as well as x-ray findings. The laboratory investigations included sedimentation of the erythocytes and blood count, microbiological analyses with antibiogram, immunological essays of the level of immunoglobulins (IgA, IgM, IgG). These analysis were performed at admision, during the course of the illness and at discharge of the patent. Patients were analyzed according to gender, age, presence of previous diseases, socio-economic conditions and localisation of the infection.

The results are presented with tables and graphics and statistical analysis (descriptive and analytic). There were 53% female and 47% male patients. The most frequent age groups were between 21-30 years (20%), 11-20 years (19%), 0-10 years (18%).

Cardiovascular diseases (cardiomyopathia, cor decompensatum, arythmia, thrombosis, anaemia, arterial hypertension) were found in 8% of the patients, diabetes mellitus in 7%, respiratory diseases (bronchitis, emphysema, inluenza, tonsilitis) in 6%, hepathic diseases (hepatitis A, cholecystitis) in 2%, hyperthyroidismus in 1%, Sy. Meniere in 1%, myelloma multiplex in 1%, taenia in 1%, tuberculosis in 1%. In the research group, 12% of the patients were with sub-standard socio-economical level.

The localisation of the infection was in the lower part of the face in 74% of the patients and in 26% it was in the upper part of the face.

The following bacteria have been isolated: Staphylococcus aureus in 24,13% of the subjects, Streptococcus beta haemolythicus in 10,34%, Enterococcus in 10,34%, Bacteroides species in 8,62%, E.coli in 8,62%, Strept. pyogenes in 6,99%, Peptostreptococcus in 5,17%, Klebsiella in 5,17%, Strept.species in 3,44%, Candida albicans in 3,44%, Strep.viridans in 1,72%, Proteus mirabilis in 1,72%, Staphylococcus coagulasa negative in 1,72%, Veillonella in 1,72%, Acinetobacter in 1,72%.

The following antibiotics have been used: Penicillin 87%, Clindamycin 25%, Licomycin 24%, Gentamycin 16%, Cephalosporins 11%, Tetracyclin %, Metronidazol 3%, Midecamycin 1%, Riphampycin 1%, Cotrimoxasole 1%. In the analuzed group treatment of 31% was with extraction, 24% with incision and drainage, 27% with incision and extraction whereas 18% were treated conservatively without surgery.

The analyses of the blood showed sedimentation increasing in the first hour (above 61) in 25,5% at admission, 21,8% during the treatment and 7,3% at discharge; normal level od leucocytes (4,3-10,8) were found in 58,2% at admision, 81,8% during treatment and 94,5% at discharge; normal level of lymphocytes (16-45%) was found in 52,7% at admision, 91,8% durung treatment and 94,5% at admission; normal level of monocytes (4-10%) in 34,5% at admission, 50,9% during the treatment and 67,3% ad discharge; normal level of granulocytes (44-83%) was found in 67,3% at admission, 87,3% during the treatment and 100% at discharge of the patients.

The immunoglobulin analyses showed the following results: increase of IgM in 70,9% of the patients at admission, 72,7% during treatment and 76,4% at discharge; decreased levels of IgA were found in 81,8% at admission, 85,5% during treatment and 81,8% at discharge; normal levels of IgG were found in 78,1% at admission, 61,8% during treatment and 70,9% at discharge.

Relation between some immunological and haemathological findings were analysed with parametric (Pearson) and non-parametric correlation (Kendall, Spearmen) tests. There was nonsignificant negative correlation between the concentration of IgA and blood lymphocytes. According to Spearmen, a low significant negative correlation only during the treatment was found (R=0,24, p=0,08). Relation between IgM and lymphocytes was statistically significant both at admission and at discharge of the patients. Kendall showed nonsignificant relation during the treatment and according to Spearmen there was low negative correlation at the level of 91%. During the clinical treatment and discharge of the patient significant positive parametric correlation was found and according to Spearmen a low significant positive correlation (p=0,06) was raported. The number of leucocytes and sedimentation are not correlated at admission of the patients, and during the treatment a low significant positive correlation with parametric and nonparametric tests was found.

In the chapter discussion, the results are compared with those of other authors. Our results have shown that before hospitalization 95% of the patients were treated with antibiotics (in most cases with Penicillin 1 600 000 I.U. and oral broad spectrum antibiotics such as semi-sinthetic penicillins, aminoglycosides, tetracyclines etc.).

A combination of two antibiotics was given untill the results of the antibiogram have been obtained.

The esential statements of the conclusions are as follows:

- analysis of IgM levels shows domination of patients with increased level which is constant during the treatment
- analysis of IgA levels showes patients wtih low level of IgA
- analysis of IgG shows normal levels
- analysis of immuoglobulin fractions shows no significant change during the treatment.

The analysis of the clinical response after the combined antibiotic treatment results in:

- decreasing of the group with high sedimentation rate (above 61 in the first hour)
- normalization of the leucocyte level
- tendency for increasing of the group of patients with normal levels of lymphocytes
- normalization of the monocyte level
- normalization of the granulocyte level

The relation between concentration of IgA and lymhocytes shows negative correlation between these two parameters.

The relation between the concentration of IgG and lymphocytes doesn't show consistency during the inflammatory process. Only nonparametric correlation according to Spearmen shows low significant negative correlation during the treatment.

The relation between the concentration of IgM and lymphocytes shows statistically significant correlation at admission and at the discharge of the patients, and according to Spearmen a low negative correlation.

Bibliography includes 159 foreign and domestic references. Citing is used in order to confirm or confront the attitudes i.e. the results of the author.

## *СОДРЖИНА:*


**1. ВОВЕД** ..... 1

ВОСПАЛИТЕЛНИ И ИМУНОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ ПРИ ИНФЕКЦИИТЕ ВО МАКСИЛОФАЦИЈАЛНА РЕГИЈА ..... 9

Васкуларни феномени ..... 9

Течна фаза ..... 9

Клеточна фаза ..... 10

Пролиферативна фаза ..... 10

ОБЛИЦИ НА ВОСПЛЕНИЕ ..... 11

БИОЛОГИЈА НА ВОСПАЛЕНИЕТО ..... 11

ИМУНОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ НА ВОСПАЛЕНИЕ ..... 12

СТРУКТУРА, ПОДЕЛБА И ФУНКЦИЈА НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ ..... 15

ГЕНЕТСКИ ОСОБИНИ НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ ..... 15

МЕТАБОЛИЗАМ НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ ..... 16

ТЕРАПИСКА ПРИМЕНА НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ ..... 16

ПАТОЛОГИЈА НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ ..... 16

АНТИБИОТИЦИ ..... 17

ПОДЕЛБА НА АНТИБИОТИЦИ ..... 18

ВИДОВИ НА АНТИБИОТИЦИ ..... 19

**2. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ** ..... 26

**3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ** ..... 27

ПРИКАЗ НА ПАЦИЕНТИ ..... 28

**4. РЕЗУЛТАТИ** ..... 33

КОРЕЛАЦИЈА МЕЃУ ИМУНОЛОШКИТЕ И ХЕМАТОЛОШКИТЕ БЕЛЕЗИ .. 48

**5. ДИСКУСИЈА** ..... 61

**6. ЗАКЛУЧОЦИ** ..... 69

**7. ЛИТЕРАТУРА** ..... 71

# ВОВЕД

Инфекциите се меѓу најзастапените во целокупната казуистика во максилофацијалната регија. Од вкупниот број хоспитализирани пациенти на клиниката за максилофацијална хирургија во Скопје во период од 1996 до 1999, 20,80% се пациенти со инфекции во оваа регија. Не треба да заборавиме дека и огромен број на пациенти се лекуваат амбулантно без хоспитализација но тие не се обработени во ова истражување. Самиот однос меѓу имунитетот и инфекцијата е многу сложен. Бактериите како антигени со навлегување во организмот предизвикуваат реакција на имунолошкиот систем но самата инфекција може да настане и како последица на имунодефициентна состојба или да биде причина за појава на таква (14,24,127).

Имунолошката реакција е билошка појава која ги вклучува сите видови на одбрамбени реакции. Главната функција на имунолошкиот систем е одбрана на организмот од инфекции, да разликува сопствено од туѓо така што туѓото го напаѓа, уништува и отстранува (6,21). За да предизвика инфекција бактеријата мора да прејде низ анатомската бариера која се состои од активноста на кожата и слузокожата како физички прегради, механичко отстранување и хемиски средства на површината (лизозим, интерферон, комплемент, Б лизин, Ц реактивен протеин). Одбраната од инфекција истовремено е локална и системска, специфична и неспецифична, хуморална и целуларна. Сознанијата за имунолошкиот систем во последнава деценија се збогатија со нови научни сознанија кои овозможија нивна се поширока примена. Спонтаниот или намерно предизвикан имун одговор, создава редица дијагностички, тераписки и прогностички проблеми. Промената во интензитетот на имунолошката реакција во текот на инфекцијата се одразува на прво место врз активноста на имуниот систем на организмот. Тие промени може да варираат од анергија до хиперергија со последици врз клиничката слика на заболувањето и текот на болеста (40,53,85,90).

Најчести типови на инфекции во максилофацијалната регија се cellulitis, lymphadenitis, abscess, phlegmona и osteomyelitis. Према зафатеноста на анатомската регија застапени се горната усна, fossa canina, букалната, инфратемпоралната, субман-дибуларната, сублингвалната, субмасетеричната, субменталната, пара-фарингеалната регија и како посебен ентитет Angina Ludovici. Тежината на инфекцијата е детерминирана од конституционалниот фактор кои што го условува имуниот одговор на организмот, постоење на општи заболувања и патогеноста и вируленцијата на бактериите предизвикувачи на инфекција. Реакцијата на имунолошките клетки при продор на антигенот се одвива на следниот начин:

**а.** Бактеријата која продрела во организмот е прифатена од макрофагите кои ја обработуваат и ја презентираат на $T_4$лимфоцити кои од своја страна со своите рецептори го препознаваат комплексот на туѓите антигени и групата антигени од првата класа на ХЛА системот на површината на макрофагот (30, 82).

**б.** Процесот на препознавање ги стимулира $T_4$лимфоцитите и макрофагите. Стимулираните макрофаги излачуваат интерлеукин-1 ($IL_1$) кој ги стимулира лимфоцитите. Овие пак излачуваат лимфокини (MAF, MIF, и др) кои ги активираат макрофагите (108,138).

**в.** Во случај на хуморален имун одговор стимулираните $T_4$лимфоцити го препознаваат комплексот на туѓиот антиген и антигените од втората класа на ХЛА системот на површината на Б лимфоцитите и ги поттикнува нив на продукција на антитела. Специфичните антитела кои ги излачуваат плазма клетките ги активираат и го врзуваат комплементот и на тој начин го неутрализираат антигенот (75,97,136).

**г.** Во случај на клеточен тип на имун одговор $T_4$лимфоцитите излачуваат интерлеукин ($IL_2$) кој ги стимулира цитотоксичните лимфоцити а истовремено се стимулирани и од активираните макрофаги. Цитотоксичните лимфоцити со помош на имуноглобулините и непосредно ги убиваат заразените клетки (89,103,108,149). Одредени Т лимфоцити излачуваат лимфокини кои ги уништуваат заразените и ги фагоцитираат нивните остатоци.

Дали имуниот одговор ќе биде клеточен или хуморален најмногу зависи од природата на антигенот (интра или екстрацелуларен). Најчесто имуниот одговор е комбиниран (2). Примената на средствата кои ги подржуваат и поттикнуваат сопствените сили на организмот, би можела да овозможи успешно лекување во случај кога имунолошкиот одговор е ослабен и не може да ги уништи бактериите. Затоа при имуно-дефициентните состојби односно тешките инфекции е неопходно да се примени имуностимулација (38,86,111). Докажано е дека $IL_1$ делува стимулаторно на хипоталамо-хипофизната оска со излачување на АСТН така да постои feed-back механизам помеѓу $IL_1$ и кортикостероидите, односно нивото на кортикостероиди е директно зависно од интензитетот на имунолошката реакција а нивниот ефект е максимално изразен кога продукцијата на антитела е најголема (109,144). Треба да се напомне дека некритичното давање на кортикостероиди може да има спротивен ефект и да е опасно па затоа е потребно да се одреди видот, начинот и дозата на примена на кортико-стероидите (42,143). Дејството на антибиотици се огледа во интерференција во различни фази на протеинската синтеза со инхибиција на транслација, транскрипција и функција на mRNA (39,106).

Имуностимулација е секоја постапка со која организмот се доведува од една неимуна во имуна состојба, односно тоа е постапка кога имунолошката постапка ја прави поснажна од онаа која ја предизвикал самиот антиген. Имуностимулативно делуваат:

-бактериите и нивните продукти

-биолошките фактори и хормони

-хемиски супстанци

Бактериите и нивните продукти ги активираат макрофагите и со тоа ја засилуваат фагоцитозата (4,7,8,49,54). Тие можат да предизвикаат и бластична трансформација на лимфоцитите, односно да ја зголемат функцијата на $T_4$лимфоцитите со што се стимулира создавање на антитела. Исто така бактериите ги зголемуваат и лизозомалните ензими во макрофагите со што се забрзува фагоцитозата.

Во поново време бактериските рибозомни екстракти и лизати од бактериските мембрани наоѓаат примена и во максилофацијалната хирургија. Еден од најчесто користените препарати е Бронхоимунал кој содржи лиофилизиран екстракт од бактериите: streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae, clebsiella pneumoniae, staphilococcus aureus, streptococcus viridans, streptococcus piogenes, bronchanella cattharalis (151).

Бактериските лизати го зголемуваат клеточниот и хуморалниот имунитет со зголемување на бројот на циркулирачки лимфоцити, со поттикнување на биосинтезата на интерфероните, со зголемување на нивото на имуноглобулините (особено cIgA), зголемување на бројот на Т лимфоцитите и стимулирање на перитонеалните макрофаги (53,104).

Во услови на тешки инфекции во максилофацијалната регија каде се применети постоечките хируршки интервенции и каде е применет конзервативен третман со посебен аспект на антибиотската терапија (3,11,34,41,70,85,91,93,100,142) а и кај кои покрај инфекцијата постои и интернистичко заболување што ја усложнува клиничката слика (9,69,145) се отвараат можности за примена на препарати кои ќе го зголемат имунолошкиот одговор на организмот (13,38,152).

**Скица 1.** Прогресија наинфекцијата низ најблискиот кортекс.
**А**, Врвот на коренот на забот е близу тенката лабијална коска и инфекцијата продира лабијално.
**Б**, Апексот е близу палатиналната страна и инфекцијата продира палатинално.

**Скица 2.** При продорот на инфекцијата низ коската можна е експресија во повеќе места во зависност од дебелината на коската и соодносот на мускулните припои до местото на перфорацијата. Оваа скица покажува 6 можни локации: **1**, вестибуларен абсцес. **2**, букален простор. **3**, палатинален абсцес. **4**, сублингвален простор. **5**, субмандибуларен простор. **6**, максиларен синус.

**Скица 3.** Продор на инфекцијата во букалниот простор.

**Скица 4.** Ширење на инфекцијата по хематоген пат од вилицата до кавернозниот синус на два начина: **антериорно** преку горната и долна офталмичка вена и **постериорно** преку емисарните вени до птеригоидниот плексус.

**Скица 5.** Инфекција во сублингвалниот простор кој се наоѓа помеѓу оралната мукоза и милохиоидниот мускул која примарно настанува од премоларите и првиот молар во долната вилица.

**Скица 6**. Инфекција во субмандибуларниот простор кој лежи помеѓу милохиоидниот мускул, кожата и суперфицијалната фасција а настанува од вториот и третиот молар.

**Скица 7.** Просторите на мандибуларниот рамус се ограничени со масетеричниот мускул, внатрешниот птеригоиден мускул, темпоралната фасција и черепот. Темпоралниот простор е поделен на површен и длабок кој ги дели темпоралниот мускул.

**Скица 8.** Можност на ширење на инфекцијата према медијастинумот.

**Скица 9.** Места на инцизија и дренажа. **А**, површен и длабок темпорален простор. **Б**, субмандибуларен, масетеричен и птеригомандибуларен простот. **В**, субментален простор. **Г**, латерален фарингеален и ретрофарингеален простор.

# ВОСПАЛИТЕЛНИ И ИМУНОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ ПРИ ИНФЕКЦИИТЕ ВО МАКСИЛОФАЦИЈАЛНА РЕГИЈА

Самиот процес на воспаление означува прилагодување на организмот на дејство на штетни агенси. Воспалителната реакција зависи од особините на предизвикувачот, имунобиолошкиот однос помеѓу микро и макроорганизмот, ткивото во кое се јавува воспаление и конституцијата и кондицијата на макроорганизмот. Уште Хипократ ја разработил оваа проблематика и од него потекнуваат поимите abscess и phlegmona. Целзо ги опишал четирите карактеристики-rubor, kalor, dolor и tumor. На нив Гален подоцна додал и functio laesa (42,43,64,96,159).

## Васкуларни феномени:

Прво се јавува вазоконстрикција а потоа вазодилатација и следи вазопарализа на крвните садови. Со забавување на текот на крвта настанува стаза и адхезија на еритроцити. Поради ова е можна локална некроза и гангрена. Миграцијата на Ле е према ендотелот а потоа следи ексудација на содрзината на крвните садови во ткивата. Може да е хуморална и централна.

Излегувањето на Ле во ткивата се вика дијапедеза. Поради зголемената пермеабилност на капиларите има стаза на крвта. Во воспалителниот ексудат постои леукотаксин кој ја зголемува пермеабилноста на капиларите а други важни полипептиди се брадикинин, некрозин (кој зголемува температура), ексудин, хистамин, серотонин, хијалуронидаза (која ја лачат и бактериите,особено стрепто и стафилококи) и др. Важни се и мастоцитите бидејќи во нив има хепарин, хистамин, фактор на пермеабилност. Хистаминот предизвикува вазодилатација и има премин на леукоцити во ткива.

## Течна фаза:

При воспалението се лачи многу лимфа и настанува воспалителен едем. Зголемена е ексудацијата поради зголемена пермеабилност и зголемување на осмотскиот притисок pH се снижува и има закиселување. Корисноста од ексудацијата е во излачување глобулини, албумин, фибриноген, антитела, комплемент, пропердин, ензими и супстанци кои ги инхибираат или ексцитираат. Ексудатот е во прва фаза секогаш серозен.

**Клеточна фаза:**

Настанува миграција на леукоцитите на кој делува и хемотаксија од различни бактерии. Се лачи леукотаксин. При дијапедезата е битно зголемена пермеабилноста и преоѓаат и еритроцитите. Во прва фаза има полиморфонуклеарни леукоцити.

Во воспалителното подрачје леукоцитите ги фагоцитираат бактериите (макрофаги). Леукоцитите брзо пропаѓаат во кисела средина но при распад ослободуваат ензими кои го запираат фибринот и ткивото се чисти или настанува гнојно воспаление (abscess). Има пораст на еозинофили со пораст на антитела.

Еозинофилите делуваат со зголемување на пермеабилноста поради тоа што содржат хистамин и има повеќе лачење на антитела.

Во базофилите има хепарин и хистамин но се во мал број. АСТН и кортизонот делуваат со исчезнување на еозинофилите од крвта. Мастоцитите продуцираат мукополисахариди, хистамин, хепарин, серотонин и зголемуваат пермеабилност.

АСТН и кортизонот ги смалуваат лимфоцитите и се ослободуваат нуклеопротеини и антитела. Помалку се застапени во акутната фаза. Плазмоцитите се јавуваат во покасните фази на воспаление и во нив има многу антитела.

Макрофагите се јавуваат во покасните фази и го "чистат" теренот. Макрофаги од крвта се моноцити и перзистираат до крај на воспалението. Фагоцитите се еден од главните фактори на одбрана на организмот. Макрофагите делуваат само во аеробна фаза и за разлика од Ле се размножуваат.

**Пролиферативна фаза:**

Преовладува множење на клетки и се формира ново ткиво. Прогредираат макрофаги и фиброцити и настанува гранулационо ткиво. Можни се рецидиви и стваранје на сврзно ткиво.

## ОБЛИЦИ НА ВОСПАЛЕНИЕ

СЕРОЗНО: Се состои во излачување на серозен ексудат. Има воспалителен едем.

ФИБРИНОЗНО: Зголемена пермеабилност и таложење на фибрин

ГНОЈНО: Преовладуваат леукоцити и се распаѓаат, а со нив и ткивни елементи.

ХЕМОРАГИСКО: Со екстравазација на еритроцити.

УЛЦЕРО-НЕКРОТИЧНИ

ГАНГРЕНОЗНИ

## БИОЛОГИЈА НА ВОСПАЛЕНИЕТО

Локално лимфните садови се затвараат со мрежа од фибрин, бабрат ткивни елементи, се лачат леукоцити и други клетки. Се дразни хипоталамусот и има пораст на темепературата а со дразнење на коскената срцевина се ствараат леукоцити. Делува LPF (leucocytosis pronating factor) и се зголемува базалниот метаболизам и гликозата во крв. Расте седиментацијата во крвта и алфа и бета глобулинската фракција а албумините се смалуваат. Паѓа нивото на лимфоцити а гама глобулините растат па се смалува нивното ниво. Отпорноста се базира на нивото на резервите на храна и протеини па токму затоа слабо исхранет и исцрпен организам слабо реагира на воспаление. Постојат акутна, субакутна и хронична фаза на воспаление.

# ИМУНОЛОШКИ МЕХАНИЗМИ НА ВОСПАЛЕНИЕ

Клетки кои учествуваат во имунолшкиот одговор се:

**1. Лимоцити:**

- Лимфоцити Т. Се делат на регулациски (помагачки и супресивни) и извршни.
- Лимфоцити Б.
- Лимфоцити О (killer и nonkiller)

**2. Фагоцити:**

- Моноцити-макрофаги и неутрфилни леукоцити.
- Еозинофилни леукоцити
- Клетки кои презентираат антиген

**3. Медијаторски клетки:**

- Мастоцити
- Базофилни леукоцити
- Тромбоцити

Имунолошката реакција се состои од препознавање на антигенот, специфична реакција кон него, меморија и делбена организираност на лимфоцитите. Специфичниот имунитет може да е хуморален (носители Б-лимфоцити) и целуларен (од Т-лимфоцити). Бактериските антигени ја предизвикуваат следната реакција:

Најважна диференцијација на лимфоцитите Б се имуноглобулините. Кога антигенот ќе навлезе во телото тој е претставен на различни лимфоцити кои носат различни антитела со сопственото индивидуално препознавачко место. Антигенот ќе се поврзе само со оние рецептори кои што одговараат на неговата конфигурација. Лимфоцитите чии рецептори го поврзале антигенот примаат сигнал и се развиваат во плазма клетки кои што формираат антитела и бидејќи лимфоцитите се програмирани да создаваат само еден тип на антитела, секреторните антитела од плазма клетките ќе бидат идентични со оние кои што првенствено го поврзале антигенот. По контакт со антигенот настануваат секреторни клетки кои созреваат во плазма клетки или настануваат мемориски клетки. Плазма клетките во цитоплазмата синтетизираат или излачуваат еден вид на имуноглобулини. Лимфоцитите Т делуваат на созревање на лимфоцитите Б во плазма клетки со лачење лимфокини а макрофагите со презентација на антигенот. Први во контакт со антигенот доаѓаат фагоцитните клетки и тоа моноцити-макрофаги, неутрофили, еозинофили и микроглиа клетките во нервниот систем а делуваат по пат на пиниоцитоза и фагоцитоза. Медијаторски клетки се базофилните леукоцити, мастоцити, тромбоцити и некои од фагоцитите (неутрофили, еозинофили) и делуваат со зголемување на воспалението, вазодилатација и зголемена пропусливост на крвните садови (2,101,104,108,109,117,131).

Имуноглобулините се молекули на протеини кои што ја носат активноста на антителото т.е. својството на специфично спојување со супстанци кои го предизвикале нивното создавање т.е. антигените. 1937 година Tiselius ја открил електрофорезата со што протеините на серумот ги разделил на албумини, алфа, бета и гама глобулини. По една година докажалдека антигените се наоѓаат во гама глобулинската фракција. Graber и Williams во 1953 година со имуноелектрофорезата успеале да ја раздвојат гама глобулинската фракција на три дела: IgG, IgM и IgA. Edelman прв претпоставил дека имуноглобулинските лекови не се едноланчани туку составени од повеќе полипептиди. Тие се молекули на гликопротеини составени од 82-96% полипептиди и 4-18% јаглени хидрати. Полипептидната компонента е одговорна за скоро сите биолошки својства на молекулот на антителото. Антителата се бифункционални молекули и специфично се врзуваат за антигенот а исто така иницираат разни секундарни феномени како што се фиксација на комплемент и ослободување на хистамин од мастоцитите (117,131).

Состав на антитело:

**1.** Основна единица (мономер) која се состои од четири полипептидни ланци (два H и два L) поврзани меѓу себе со дисулфиндни врски.

**2.** V (вариабилен) и C (константен) регион. Вариабилниот дел се состои од аминотерминален дел и се спојува со антиген, а константниот е ист.

## СТРУКТУРА, ПОДЕЛБА И ФУНКЦИЈА НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ

Постојат пет типа на имуноглобулини (Д, М, Г, Е и А). Имуноглобулинот Г изнесува вкупно 75% од вкупните имуноглобулини во серумот. Молекулите му се наоѓаат подеднакво интра и екстраваскуларно и се со најспор катаболизам. Периодот на полураспаѓање им е 23 дена а се јавуваат по имуноглобулините М и оттаму се наречени како секундарен одговор на имунолошкиот систем. Функцијата му е за заштита на новороденчето во првите месеци од животот (поминува низ плацента) и врши фиксација на комплементот. Тие вршат заштита на екстраваскуларните течности, неутрализација и елиминација на солубилните антигени како што се бактериските токсини. Може да се поврзе со макрофагите и делува цитотоксично.

Имуноглобулинот А преовладува во телесните секрети и основна функција му е спречување на продор на страни супстанции во имуниот систем. Изнесуваат 20% од вкупните имуноглобулини. Се наоѓаат во плунката, солзите, назофаренгијалниот секрет, гастроинтестиналниот тракт и во колострумот. Ја штитат површината на телото главно против вирусите во организмот

Имуноглобулинот М е главен имуноглобулин прикажа на површината на Б лимфоцитите и најфеикасно го фиксира комплементот. Изнесуваат 7% од вкупните имуноглобулини. Брзо катаболизираат (14% дневно) а периодот на полураспаѓање им е 5 дена. Претежно се интраваскуларни и функцијата им е заштита на циркулаторната крв од инфекција.

Имуноглобулинот Д го има во траги (0,2% до вкупните имуноглобулини во серумот) и покажува активност во однос на извесни антигени (пеницилин, инсулин и др.) и се наоѓа на површината на Б лимфоцитите и учествува во нивната диференцијација.

Имуноглобулинот Е се врзува со голем афинитет за мастоцитите и се смета дека со ослободување на фамаколошки активни материи (хистамин, серотонин и др.) учествува во алергиските реакции (2,82,90,108,117,131).

## ГЕНЕТСКИ ОСОБИНИ НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ

Генетскиот полиморфизам на хуманите имуноглобулини го открил Grub 1956 година и тоа во регијата на тешките ланци на класата IgG и означени се како Gm, а за IgA се Am. Познати се 25 Gm - алотипови и само 1 Am.

## МЕТАБОЛИЗАМ НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ

Луѓето од земји со низок хигиенски стандард имаат зголемени количини IgG и IgM во серумот во однос на европјаните. Биосинтезата на IgG е 32 мг/Кг за 24 часа и скоро иста и за IgA, а 5 пати поголема од IgM, 100 пати од IgD и 10 илјади пати поголема од IgE.

## ТЕРАПИСКА ПРИМЕНА НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ

Тие се препарати познати под името гамаглобулини и зависат во тераписката примена од активноста на антителата во имуноглобулинската клетка затоа што IgM и IgA антителата се присутни само во многу мали количини. На таков состав на гамаглобулинските препарати влијае нормалниот состав на имуноглобулините во серумот (75% IgG, 18% IgA и 7% IgM), а исто така и постапка за фракционирано одвојување на антителата со етанол. За оценка на тераписката вредност на гамаглобулинските препарати важно е да се одвои концентрацијата на IgG од концентрацијата на специфичните антитела. Стандардните препарати содржат околу 160 mg Ig/ml, меѓутоа поедини специфични антитела ретко преминуваат количина од 300 Ig/ml (20,53,104,114,139,152).

## ПАТОЛОГИЈА НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ

Имуноглобулинопатија ги опфаќа патолошките промени во квалитативниот и квантитативниот состав на имуноглобулините во серумот на пациентот. Примарниот недостиг на имуноглобулините е предизвикан од генетски промени. Се манифестира во најраната младост и овие пациенти во голем процент во зрелата возраст заболуваат од малигни заболувања (пр. по Bruton во 5-10% служаи на леукемија). Секундарни недостатоци на имуноглобулините се предизвикуваат од болести и пример се имуноглобулинемиите предизвикани од имуносупресивна терапија или дисгамаимуноглобулинемии каде концентрацијата на имуноглобулините е во нормално ниво меѓутоа пациентите не синтетизираат специфични антитела. Овие секундарни недостатоци се 100 пати почести од примарните и се јавуваат кај 4% болнички пациенти. Поликлоналната хипергамаглобулинемија е изразена со абнормално зголемување на поедини или на сите класи на имуноглобулини во серумот како последица на инфективните болести или генерализирани инфекции. Пациентите со недостаток на IgM во серумот во голем процент имаат повратни септикемии. Недостатокот на IgG е пратен со чести пиогени инфекции додека пак недостатокот на IgA е чест при вирусни инфекции и аутоимуни болести (2,117,131).

## АНТИБИОТИЦИ

Со откривањето на пеницилинот почнува новата ера во антимикробната терапија. Откриен е од Флеминг 1928 год. но првата клиничка примена е од 1940 год. на експериментални животни, а 1941 год. е применет на луѓе. Со ова е условен и брзиот развој во пронаоѓањето на нови антибиотици во средината на 20-тиот век и затоа овој период се нарекува "златен век" на антибиотиците.

Механизмот на дејство на антибиотиците се состои во

а) инхибиција на синтеза на кл. ѕид

б) инхибиција на синтеза на протеини

в) инхибиција на синтеза на нуклеинските киселини

г) промена на пермеабилноста на клеточната мембрана

1. на клеточен ѕид
2. на мембрана
3. на протеини
4. на рибозоми
5. на фолна киселина

Фиг 1. Место на антимикробно делување на антибиотикот

## ПОДЕЛБА НА АНТИБИОТИЦИ

1. **Бактерициди**

пеницилини
цефалоспорини
аминогликозиди
рифампицин
полимиксини

2. **Бактериостатици**
тетрациклини
хлорамфеникол
еритромицин
клиндамицин
линкомицин

Бактерицидните антибиотици ги убиваат бактериите а бактериостатиците делуваат со инхибиција на раст и размножување. Многу бактериостатици стануваат бактерицидни во високи дози а бактерицидите делуваат бактериостатски во мали концентрации. Користењето на бактериостатици во бактерицидни дози е контраиндицирано поради високата токсичност, а користењето на бактерициди во мали дози не е дозволено поради слабиот антимикробен ефект и појава на резистенција.

Општи одредби за примена на антибиотиците се :

**1.** да се постави што поточна клиничка и микробиолошка дијагноза
**2.** да се постави правилна индикација за примена на антибиотикот
**3.** да се одреди најдобриот антибиотик имајќи ја во вид специфичноста на предизвикувачот и фармаколошките својства на антибиотикот и состојбата на болниот
**4.** да се примени лекот во тераписка доза и доволно долго
**5.** за време на терапија да се следи клиничкиот ефект на дејството на антибиотикот
Паралелно со оваа примена мора да оди и каузалната терапија (санација на забот причинител) и методи на хируршко лекување (инцизија, екстракција).

# ВИДОВИ НА АНТИБИОТИЦИ

## БЕТА ЛАКТАМСКИ АНТИБИОТИЦИ

### П Е Н И Ц И Л И Н И

Тоа се продукти на Penicillium notatum и chrysogenum. Синтетизиран е вештачки 1958 г. Се сметаат по многу особини како најдобри и најчесто применувани антибиотици.

### БЕНЗИЛПЕНИЦИЛИН

Се вика и пеницилин Г, а неговата калиумова сол кристален пеницилин и неговите депо состави како прокаин и бензатин пеницилин и "оралните" пеницилини делуваат бактерицидно на грам позитивните и грам негативните бактерии и спирохети. Тој е природен продукт на p. chrisogenum. Бензилпеницилинот во желудецот се раствара со хлороводородната киселина а ги разградува и ферментот пеницилиназа кој го продуцираат некои видови на стафилококи, разни бацили, m.tuberculosis и др. При тешките инфекции се препорачува интравенозна примена на пеницилин во облик на инфузии.

Предноста му е што е потполно нетоксичен и поефтин од другите антибиотици. Меѓутоа најсериозен проблем е можна појава на реакција на преосетливост во вид на "серумска болест" пратена со уртикарија и пораст на температурата и анафилактицен шок (1 во 10000 случаи и може да е летален за неколку минути).

Бактерицидниот ефект се исполува во инхибирањето на синтезата на микропептиди во клеточниот ѕид на бактеријата.

Пронајдени се и семисинтетски пеницилини кои делуваат на резистентните стафилококи (пр. клокса, диклокса и флуклоксацилин) и ампицилин и карбеницилин кои делуваат на грам негативните бактерии.

| **ПЕНИЦИЛИНИ** |
|---|
| **Бензилпеницилин (Пеницилин Г)** |
| Кристален пенцилин<br>Прокалин-паницилин<br>Бензатин-пеницилин |
| **Орални пеницилини** |
| Феноксиметилпеницилин (Пеницилин В)<br>Бензатин-феноксиметилпеницилин<br>Пропицилин |
| **Полусинтетски пеницилини резистентни на пеницилиназа** |
| Изоксазолилпеницилини<br>(клоксацилин, флуклоксацилин) |
| **Полусинтетски пеницилини со проширен спектар на дејство** |
| Ампицилин и негови аналози (амоксицилин) |
| **Уреидопеницилини-полусинтетски пеницилини со проширен спектар на дејство** |
| Пиперацилин<br>Азлоцилин<br>Мезлоцилин |
| **Карбапенеми-најширок спектар на дејство** |
| Имипенем<br>Меропенем<br>Карбеницилин |

# ЦЕФАЛОСПОРИНИ

Спаѓаат во групата на беталактамски антибиотици. Се добиваат со ферментација од габата Cephalosporinum acremonium. Структурата им е слична на пеницилините. Посебно е важен цефалоспорин Ц кој е отпорен према стафилококната пеницилиназа. Делуваат бактерицидно со спречуване на синтеза на клеточниот ѕид.

Штетните дејства им се состојат во можно токсично дејство на бубрези и евентуална реакција на преосетливост.

Цефалоспорините од втора и трета генерација се порезистентни на бета лактамази. Меѓу цефалоспорините од трета генерација постои нова подгрупа под име моксалактами.

За да се смали дејството на беталактамската киселина се даваат инхибитори (клавулонска киселина).

| ЦЕФАЛОСПОРИНИ |
|---|
| **Прва генерација** |
| Цефалотин<br>Цафалоридин<br>Цефазолин<br>Цефалексин<br>Цефрадин<br>Цефапирин<br>Цефадроксил |
| **Втора генерација** |
| Цефамандол<br>Цефуроксим<br>Цефокситин |
| **Трета генерација** |
| Цефотаксим<br>Цефтриаксон<br>Цефтазидин<br>Цефиксим |
| **Четврта генерација** |
| Цефипим |

## АМИНОГЛИКОЗИДИ

Тие се бактерицидни и особено се важни во примената при инфекции со грамнегативните бактерии. Прв од нив нашол широка примена стрептомицинот кој добро делува на M.tuberculosis но поради честата ототоксичност и развој на резистенција на грам негативните бактерии денес единствено ретко се применува при некои облици на туберкулоза. Останатите видови делуваат слабо на M.tuberculosis, но се важни поради дејството врз грам негативните бактерии и стафилококи резистентни на пеницилин.

Најважен е гентамицинот. Се добива од Micromonospora purpurea. Се дава интрамускуларно и делува бактерицидно со дејство на синтезата на протеините на бактериската клетка. Штетното дејство му е ото и нефротоксично.

Поретко применувани се неомицинската и канамицинската група, тобрамицин и сисомицин, амикацин и дибекацин. Најчесто се користи од нив амикацинот бидејќи грамнегативните бактерии на него поспоро стануваат резистентни.

| **АМИНОГЛИКОЗИДИ** |
|---|
| Стрептомицин |
| Канамицин |
| Гентамицин |
| Тобрамицин |
| Сисомицин |
| Амикацин |
| Дибекацин |

## КЛАСИЧНИ АНТИБИОТИЦИ ОД ШИРОК СПЕКТАР

Во оваа група спаѓаат тетрациклините и хлорамфениколот.

Тетрациклините се продукти на метаболизмот на Streptomyces aureofaciens и rimosus и се добиваат со хемиска трансформација на овие природни продукти.

Класични се хлортетрациклин, окситетрациклин и тетрациклин. Имаат широк спектар и делуваат на грам позитивните и негативните бактерии. Делуваат бактериостатски со успорување на раст и размножување со спречување на синтеза на протеини.

Штетни дејства им се алтерација на нормалната орална и гастроинтестинална флора и можна е појава на кандидијаза. Ретко даваат алергија, но го пребојуваат дентинот за време на формиране на забите. Најштетното дејство им е оштетување и аплазија на коскената срж и синдром на "сиво новороденче" кои може да се смртоносни.

Нови тетрациклини се ролитетрациклини, метациклин, доксициклин и предност им е што побрзо се абсорбираат и потешко се излачуваат од организмот и со тоа се антибактериски поефикасни.

| ТЕТРАЦИКЛИНИ |
| --- |
| Хлортетрациклин |
| Окситетрациклин |
| Метациклин |
| Доксициклин |
| Ролитетрациклини |

## ХЛОФАМФЕНИКОЛ

## МАКРОЛИДИ

Слични се по антибактерискиот спектар на пеницилинот.

## ЕРИТРОМИЦИН

Продукт е на Streptomuces erythreus. Дејствува со спречување на синтеза на протеини. Во пониски концентрации е бактериостатик а во повисоки бактерицид. Посебно е делотворен кај стафилококни инфекции. Негативни дејства му се што со долга примена доведува до оштетуване на црниот дроб (алергиско и токсично), гастроинтестинални тегоби (мачнина, повраќање, пролив).

## МИДЕКАМИЦИН (МАКРОПЕН)

Макропенот е макролиден антибиотик. Ја инхибира синтезата на протеините во клетките на бактериите. Тој е лек на избор кај болни кои се преосетливи на пеницилин. Несакани дејства му се во гастроинтестиналниот систем (анорексија, слабост, повраќање и пролив) и кожни алергиски реакции.

## ЛИНКОЗАМИНИ

Линкомицинот е добиен од Streptomyces lincolinensis и е откриен во 1962 год. Клиндамицинот е модификација на линкомицинот. Во пониски дози се бактериостатици. Тие ја инхибираат синтезата на бактериските протеини врзувајќи се за 50 S рибозоми. Во повисоки дози се бактерицидни. Спектарот на антибактериско дејство им е сличен на еритромицинот.

Штетни дејства им се дијареа но најтешко е хеморагичен колитис кој може да заврши летално. Други можни последици се глоситис, стоматитис, мачнина, повраќане, свраб на кожа и др.

Други се фусидинска киселина и фуцидин.

## ОСТАНАТИ АНТИБИОТИЦИ

### РИФАМИЦИН

Се ствара од Streptomuces mediterraniei. Дериват на рифамицин е рифампицин. Индициран е како замена за пеницилин при резистенција на стафилококи. Делува на m.tuberculosis.
Штетни дејства му се осипи, гастроинтестинални пореметувања и оштетувања на црниот дроб со покачување на билирубин.

### ВАНКОМИЦИН

Тој е гликопептид кој делува бактерицидно со инхибиција на синтеза на клеточната мембрана. Делува особено на грам позитивните бактерии (метицилин резистентен Staphylococcus aureus и ентерококи). Штетно дејство му е оштетување на бубрези и анафилактична реакција со свраб и покачување на температура.

## СИНТЕТСКИ АНТИМИКРОБНИ СРЕДСТВА

### МЕТРОНИДАЗОЛ

Синтетски се добива од нитроимидазол. Делува бактерицидно со редукција на нитрогрупа која е важна за синтеза на DNA.
Важен е бидејќи е специфичен за анаероби.
Штетно дејство му е со потенцирање на дејство на антикоагуланси и во комбинација со дисулфиран е токсичен, а можни се и леукопениа и е контраиндициран кај трудници (33,42,64,106).

# ЦЕЛИ НА ТРУДОТ

Проверување на претпоставките:

1. за измените на нивото на имуноглобулините во текот и по завршувањето на третманот.

2. за поврзаност на имунолошките параметри со текот и тежината на инфекцијата.

3. за зависноста на клиничкиот одговор и комбинацијата на антибиотскиот третман.

4. на прогностичката вредност на имунолошките, хематолошките и биохемиските параметри за текот на инфламаторната состојба.

# МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Во клиничкиот материјал испитувана е група на пациенти третирани на клиниката за максилофацијална хирургија во Скопје во периодот од 1997-1999 година. Испитана е група од 100 пациенти хоспитализирани на Клиниката за максилофацијална хирургија во Скопје од кои еден дел биле претходно амбулантно третирани заради инфекција во максилофацијалната регија.

Направени се испитувања при приемот, за време на лечење и по завршеток на терапијата. Користени се клинички испитувања со анамнеза, општ и локален статус и РТГ снимки.

Лабораториски се испитувани седиментацијата на еритроцитите и диференцијалната крвна слика.

Микробиолошките иследувања се правени при прием на болните со земање на брис од местото на инфекцијата и изработка на антибиограм.

Од имунолошките испитувања се анализирани нивоата на имуноглобулините (IgA, IgM, IgG) во крвта, по методата RID (радијална имунодифузија) по Mancini и Carbonara (160).

За време на третманот се следени параметрите и клиничкиот одговор на дадената терапија.

Пациентите се групирани според пол, возраст, постоење на претходни интернистички заболувања, постоење на лоши социјално економски услови и локализација на инфекцијата.

Сл. 1 и 2 - Флегмона во лицевата регија

Сл. 3 и 4 - Апсцеси во субмандибуларната регија

Сл. 5 и 6 - Флегмона во перимандибуларната регија

Сл. 7 и 8 - Перимандибуларна флегмона со тенденција за апсцедирање

Сл. 9 - Апсцес во субмандибуларната регија

Сл. 10 - Апсцес во субмандибуларната регија по инцизија и дренажа

Сл. 11 - Пропагација на инфламација во периорбиталната регија

Сл. 12 - Апсцес во перимандибуларната регија

Сл. 13 и 14 - Апсцес во перимандибуларната регија

Сл. 15 - Флегмона во перимандибуларната регија со пропагација кон медијастинум

# РЕЗУЛТАТИ

Истражувањето на пациентите со инфекции во максилофацијалната регија беше спроведено во две фази:

1. Дескриптивно
2. Аналитичко.

Во овие фази ги применивме следниве клинички испитувања:

ПОЛ

Графикон 1.

Од вкупно испитаните 100 пациенти, 53% беа од женски, а 47% од машки пол.

ВОЗРАСТ

Графикон 2.

Од испитаните пациенти најзастапени старосни групи беа од 21-30 години (20%), 11-20 години (19%) и 0-10 години (18%).

ПОСТОЕЊЕ НА ОПШТИ ЗАБОЛУВАЊА

Графикон 3.

При истражувањето на пациентите беа констатирани следниве општи заболувања: кардиоваскуларни заболувања (кардиомиопатиа, кор декомпензатум, аритмија, тромбоза, анемија, артериска хипертензија) - 8%, дијабет - 7%, респираторни (бронхит, емфизем, грип, тонзилитис)- 6%, хепатални (хепатит А, холецистит) - 2%, хипертироидизам - 1%, синдрома Мениер - 1%, мултипен миелом - 1%, тенија - 1% и туберкулоза - 1%.

## СОЦИЈАЛНО-ЕКОНОМСКИ УСЛОВИ

Графикон 4.

Кај 12% од пациентите постоеја крајно лоши субстандардни санитарни и социјално економски услови.

## ЛОКАЛИЗАЦИЈА

Графикон 5.

Во однос на локализацијата на инфекциите, кај испитуваните пациенти постоеше поголема застапеност на долната половина на лицето, и тоа 74% (перимандибуларно 47%, субмандибуларно 16%, базеос орис 5%, сијалоаденофлегмони 5% и вратот 1%) во однос на горната половина на лицето од 26% (фацијално и инфраорбитално 18%, паротидна 4%, инфратемпорално 2% и букално 2%).

АНТИБИОГРАМ

Графикон 6.

Вкупно се испитани 58 позитивни антибиограми и е добиен следниот резултат според застапеноста: Staphylococcus aureus 24,13%, Streptococcus beta haemolythicus 10,34%, Enterococcus 10,34%, bact.species 8,62%, E.coli 8,62%, strept.pyogenes 6,99%, Peptostreptococcus 5,17%, Klebsiella 5,17%, Strept.species 3,44%, Candida albicans 3,44%, Strep.viridans 1,72%, Proteus mirabilis 1,72%, Staphylococcus.coagulasa 1,72%, Veillonella 1,72%, Acinetobacter 1,72%.

## АНТИБИОТИЦИ

Графикон 7.

Кај хоспитализираните пациенти се применети следниве антибиотици: пеницилини 87%, клиндамицин 25%, линкозамини 24%, гарамицин 16%, цефалоспорини 11%, тетрациклини 7%, метронидазол 3%, макропен 1%, рифоцин 1% и лидаприм 1%.

ТРЕТМАН

Графикон 7.

Од вкупно испитаните пациенти кај 31% е применета само екстракција, кај 24% е применета само инцизија, кај 27% е применета и инцизија и екстракција и 18% се лекувани конзервативно без хируршка интервеција.

| Седиментација | ПРИЕМ | | КЛИНИКА | | ИСПИС | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | f | % | f | % | f | % |
| 0 - 12 | 7 | 12.7 | 6 | 10.9 | 9 | 16.4 |
| 13 - 36 | 15 | 27.3 | 17 | 30.9 | 31 | 56.4 |
| 37 - 60 | 19 | 34.5 | 20 | 36.4 | 11 | 20.0 |
| > 61 | 14 | 25.5 | 12 | 21.8 | 4 | 7.3 |

Табела 1.

Графикон 8.

Кај испитаните пациенти седиментацијата во првиот час беше во нормален опсег кај 12,7% болни, 10,9% при клиника и 16,4% при приемот. Силно покачена седиментација (над 61) имаше кај 25,5% испитаници при приемот, 21,8% на клиника и 7,3% при исписот.

| Леукоцити | ПРИЕМ | | КЛИНИКА | | ИСПИС | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | f | % | f | % | F | % |
| 4,3-10,8 | 32 | 58.2 | 45 | 81.8 | 52 | 94.5 |
| > 10,8 | 23 | 41.8 | 10 | 18.2 | 3 | 5.5 |

Табела 2.

Графикон 9.

Кај испитаните пациенти беше добиена вредност на леукоцитите во нормален опсег (4,3-10,8) кај 58,2% пациенти при приемот, кај 81,8% пациенти на клиника и кај 94,5% пациенти при исписот.

| Лимфоцити | ПРИЕМ | | КЛИНИКА | | ИСПИС | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | f | % | f | % | f | % |
| 16-45% | 29 | 52.7 | 45 | 91.8 | 52 | 94.5 |
| > 16% | 26 | 47.3 | 10 | 18.2 | 3 | 5.5 |

Табела 4

Графикон 10.

Кај испитаните пациенти беше добиена вредност на лимфоцитите во нормален опсег (16-45%) кај 52,7% пациенти при приемот, кај 91,8% пацисити на клиника и кај 94,5% пацисити при исписот.

| Моноцити | ПРИЕМ | | КЛИНИКА | | ИСПИС | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | f | % | f | % | f | % |
| 4-10% | 19 | 34.5 | 28 | 50.9 | 37 | 67.3 |
| < 4% | 36 | 65.5 | 27 | 49.1 | 18 | 32.7 |

Табела 4.

Графикон 11.

Кај испитаните пациенти беше добиена вредност на моноцитите во нормален опсег (4-10%) кај 34,5% пациенти при приемот, кај 50,9% пациенти на клиника и кај 67,3% пациенти при исписот.

| Гранулоцити | ПРИЕМ | | КЛИНИКА | | ИСПИС | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | f | % | f | % | f | % |
| 44-83% | 37 | 67.3 | 48 | 87.3 | 55 | 100 |
| > 83% | 18 | 32.7 | 7 | 12.7 | 0 | 0 |

Табела 5.

Графикон 12.

Кај испитаните пациенти беше добиена вредност на гранулоцитите во нормален опсег (44-83%) кај 67,3% пациенти при приемот, кај 87,3% пациенти на клиника и кај 100% пациенти при исписот.

| Имуноглобулин М | ПРИЕМ | | КЛИНИКА | | ИСПИС | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | f | % | f | % | f | % |
| < 0.45 | 2 | 3.6 | 1 | 1.8 | 0 | 0 |
| 0.45-1.5 | 14 | 25.5 | 14 | 25.5 | 13 | 23.6 |
| > 1.5 | 39 | 70.9 | 40 | 72.7 | 42 | 76.4 |

Табела 6.

Графикон 13.

При анализата на имуноглобулинската фракција М беа добиени следниве резултати: нормална вредност (0,45-1,5) кај 25,5% пациенти при приемот, 25,5% на клиника и 23,6% при исписот. Пораст над овие вредности имаше кај 70,9% пациенти при приемот, 72,7% при клиника и 76,4% при исписот, а намалени вредности кај 3,6% пациенти при приемот, 1,8% пациенти на клиника и 0% при исписот.

| Имуноглобулин А | ПРИЕМ | | КЛИНИКА | | ИСПИС | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | f | % | f | % | f | % |
| < 0.9 | 45 | 81.8 | 47 | 85.5 | 45 | 81.8 |
| 0.9-3.2 | 10 | 18.2 | 8 | 14.5 | 10 | 18.2 |
| > 3.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Табела 7.

Графикон 14.

При анализата на имуноглобулинската фракција А беа добиени следниве резултати: нормална вредност (0,9-3,2) кај 18,2% пациенти при приемот, 14,5% на клиника и 18,2% при исписот. Намалени вредности се забележани кај 81,8% пациенти при приемот, 85,5% пациенти на клиника и 81,8% при исписот.

| Имуноглобулин Г | ПРИЕМ | | КЛИНИКА | | ИСПИС | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | f | % | f | % | f | % |
| < 8.0 | 9 | 16.4 | 13 | 23.6 | 11 | 20 |
| 8.0-15.0 | 43 | 78.1 | 34 | 61.8 | 39 | 70.9 |
| > 15.0 | 3 | 5.5 | 8 | 14.6 | 5 | 9.1 |

Табела 8.

Графикон 15.

При анализата на имуноглобулинската фракција Г беа добиени следниве резултати: нормална вредност (8,0-15,0) кај 78,1% пациенти при приемот, 61,8% на клиника и 70,9% при исписот. Пораст над овие вредноси имаше кај 5,5% пациенти при приемот, 14,6% на клиника и 9,1% при исписот, а намалени вредности кај 16,4% пациенти при приемот, 23,6% пациенти на клиника и 20% при исписот.

# КОРЕЛАЦИЈА МЕЃУ ИМУНОЛОШКИТЕ И ХЕМАТОЛОШКИТЕ БЕЛЕЗИ

Релациите меѓу некои имунолошки и хематолошки обележја на пациентите се испитувани со помош на тестови на параметриска (Pearson) и непараметриска корелација (Kendall)(Spearmen).

Табела 1. Значајност на релациите меѓу концентрациите на ИгА и лимфоцитите

| IgA / Ly | Pearson | | Kendall | | Spearman | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | τ | p | R | p |
| Прием | - 0.12 | 0.37 | - 0.15 | 0.12 | - 0.22 | 0.11 |
| Клиника | - 0.18 | 0.19 | - 0.08 | 0.39 | - 0.11 | 0.43 |
| Испис | - 0.21 | 0.12 | - 0.15 | 0.12 | - 0.22 | 0.11 |

Табелата 1 ја прикажува несигнификантната негативна корелација меѓу концентрациите на IgA и процентот на Ly во крвта на испитаниците како при приемот, така и во текот на третманот и при испишувањето од клиника.

Табела 2. Значајност на релациите меѓу концентрациите на ИгГ и лимфоцитите

| IgG / Ly | Pearson | | Kendall | | Spearman | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | τ | p | R | P |
| Прием | 0.12 | 0.40 | 0.06 | 0.51 | 0.90 | 0.53 |
| Клиника | - 0.16 | 0.23 | - 0.17 | 0.07 | - 0.24 | 0.08 |
| Испис | - 0.07 | 0.60 | - 0.09 | 0.33 | - 0.14 | 0.30 |

Значајноста на релациите меѓу IgA и Ly немаат никаква конзистентност во текот на инфективниот процес. Со непараметриската корелација, според Spearman, се јавува слабо сигнификантна негативна корелација само во текот на третманот ($R = - 0.24$; $p = 0.08$).

Табела 3. Значајност на релациите меѓу концентрациите на ИгМ и лимфоцитите

| IgM / Ly | Pearson | | Kendall | | Spearman | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | τ | p | R | p |
| Прием | - 0.35 | 0.01 | - 24 | 0.01 | - 0.34 | 0.01 |
| Клиника | - 0.31 | 0.02 | - 0.18 | 0.06 | - 0.23 | 0.09 |
| Испис | - 0.29 | 0.03 | - 0.21 | 0.02 | - 0.31 | 0.02 |

Состојбата на релациите меѓу IgM и Ly е статистички сигнификантна при приемот и при исписот, додека Kendall не покажува статистички сигнификантна релација во текот на третманот, а со корелацијата на рангови (Spearman R = - 0.23) постои лесна негативна корелација на ниво од 91%.

Табела 4. Значајност на релациите меѓу седиментацијата во првиот час и гранулоцитите

| SE / Gr | Pearson | | Kendall | | Spearman | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | τ | p | R | P |
| Прием | 0.05 | 0.74 | 0.01 | 0.90 | 0.003 | 0.99 |
| Клиника | 0.33 | 0.02 | 0.16 | 0.09 | 0.26 | 0.06 |
| Испис | 0.32 | 0.02 | 0.16 | 0.09 | 0.24 | 0.08 |

Во текот на клиничкиот третман и при исписот се појавува сигнификантна позитивна параметриска корелација (Pearson r = 0.33 и r = 0.32; p = 0.02). Од непараметриските споредувања само коефициентот на Spearman покажа слабо сигнификантна позитивна корелација (p = 0.06).

Табела 5. Значајност на релациите меѓу седиментацијата во првиот час и вкупниот број леукоцити

| SE / Le | Pearson | | Kendall | | Spearman | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | r | p | τ | P | R | P |
| Прием | 0.04 | 0.78 | 0.09 | 0.32 | 0.13 | 0.34 |
| Клиника | 0.29 | 0.03 | 0.22 | 0.02 | 0.31 | 0.02 |
| Испис | 0.37 | 0.005 | 0.25 | 0.01 | 0.37 | 0.006 |

Бројот на Le и SE во текот на првиот час не е значително поврзан при анализата при приемот. Во текот на третманот и при исписот се појавува сигнификантна позитивна корелација како со параметриските, така и со непараметриските тестови.

Корелација меѓу лимфоцити и имуноглобулини А

- прием -

Корелација меѓу лимфоцити и симуноглобулини А

- испис -

Корелација меѓу лимфоцити и имуноглобулини Г

- прием -

Корелација меѓу лимфоцити и имуноглобулини Г

- испис -

Корелација меѓу лимфоцити и имуноглобулини М

- прием -

Корелација меѓу лимфоцити и имуноглобулини Г

- испис -

Корелација меѓу гранулоцити и седиментација

- прием -

Корелација меѓу гранулоцити и седиментација
- испис -
GR
95
85
75
65
55
45
35
-20
0
20
40
60
80
100
120
SE

Корелација меѓу леукоцити и седиментација

- прием -

Корелација меѓу леукоцити и седиментација

- испис -

# ДИСКУСИЈА

Според нашиот клинички материјал женскиот пол е застапен во повеќе од половината лекувани пациенти (53%). Наодите на Biederman (1994) покажуваат застапеност на женскиот во однос на машкиот пол во 58,04% лекувани случаи. Слични се и наодите на Dodson (1991) по кои 55% од испитаниците се од женски пол. Спротивно на претходните наоди Leder (1998) презентирал зголемена застапеност на машкиот (57%) случаи во однос на женскиот пол.

По однос на возраста на лекуваните болни нашите наоди покажуваат застапеност на сите возрасни групи. Најзастапена возраст со 47% отпаѓа на возрасната група од 21-50 години. На второ место со 37% застапеност отпаѓа на возрасната група од новороденче до 21 годишна возраст. На пациентите со возраст над 61 година отпаѓа само 10% од испитаниците.

Што се однесува до локализацијата на воспалителните процеси нашите наоди покажуваат застапеност со предоминација на долната половина на лицето и тоа во 74% од случаите. Наодите на Biederman (1994) се спротивни од нас изнесените и покажуваат многу поголема застапеност на истите во горната половина на лицето односно 81,12% случаи, како и наодите на Dodson (1991) со сличен меѓутоа малку помал процент на застапеност (78,75% случаи). Само изнесените податоци на Leder (1998) кореспондираат со веќе од нас изнесените и според истиот автор тие се застапени во долната половина на лицето во 67,21% сличаи.

Од испитаните антибиограми на лекуваните пациенти на нашата клиника се гледа застапеност на стрептококната група во 32,75%, стафилококната група во 25,85%, ентеробактерии во 15,51%, анаероби во 15,51% и габи во 3,44%. Према другите автори најповеќе се застапени стрептококните инфекции (Carter (1983), Mangundjaja (1990), Chumakov (1991), Oleink (1992), Biederman (1994)), стафилококната група (Brook (1971), Meislin (1986), Oleink (1992)), анаероби (Mangundjaja (1990), Oleink (1992)) и хемофилус инфлуенце (Barson (1985), Meislin (1986), Biederman (1994)).

По однос на примената на антибиотици во предклиничкиот третман располагаме со податоци дека во 95% од хоспитализираните пациенти е применета антибиотска терапија претходно амбулантска и тоа во најголем број случаи пеницилин од 1 600 000 ie, како и перорално антибиотици од широк спектар (полусинтетски пеницилини, аминогликозиди, тетрациклини и др.) без претходно земање брис и изработка на антибиограм. Скоро секогаш амбулантно се применува еден антибиотик и обично во недоволни дози.

На клиниката за максилофацијална хирургија по земањето на анамнестички податоци се зема брис за изработка на антибиограм. До добивањето на резултатите во зависност од клиничката слика и локализацијата на инфекцијата најчесто се ординираат два антибиотика (во голем број случаи едниот е за дејство против анаеробните причинители а другиот за лекување на стрептостафилококните инфекции) во доволно големи дози.

Најчесто применета е пеницилинската група на антибиотици кај нашите лекувани пациенти (87%) како и кај Brook (1971), Hollmann (1978), Carter (1983), Mailath (1988), Esquivel Bonilla (1991), Halling (1992).

На второ место се линкозамините, и тоа клиндамицинот во 25%, линкомицинот во 24%, а од аминогликозидната група, гентамицинот во 16%. За слична примена во литературата наоѓаме податоци од Mailath (1988), Mangundjaja (1990), Eftimiadi (1991).

Цефалоспоринските антибиотици се применети во 11% случаи. Со слични искуства се презентирани Minami (1982), Barson (1985), Hanna (1991), Leder (1998). Кај нашате испитаници има примена на тетрациклини во 7% случаи, 3% метронидазол, 1% мидекамицин, 1% рифампицин и 1% котримоксазол.

Од литературата се наоѓаат податоци за примена на имидазолот по Esquivel Bonilla (1991), Ushakov (1992), Barrett (1994) и др., за ванкомицинот од Smith (1997) и др., за хлорамфениколот од Carter (1983), и за еритромицинот и тетрациклините од Brook (1971).

По однос на применетиот хируршки третман при испитуваната група на пациенти третирани на нашата клиника кај 31% беше применета само екстракција, кај 24% само инцизија, кај 27% инцизија комбинирана со екстракција а 18% пациенти беа лечени конзервативно без хируршка интервенција.

Од испитувањето на висината на седиментацијата кај испитуваната група пациенти третирани на клиниката за максилофацијална хирургија се гледа дека групата со најголемо покачување на седиментацијата (над 61) од почетните 25,5% пациенти при прием во тек на лечењето се смалува на 21,8% а при испис оваа бројка е кај 7,3% пациенти. Втората група со седиментација (37-60) која при прием е застапена кај 34,5% пациенти при испис е застапена кај 20% пациенти. Нормалната седиментација (0-12) при прием е застапена кај 12,7% пациенти а при испис кај 16,4% пациенти. Сите овие наоди покажуваат висок процент на подобрување на општата здравствена состојба што има позитивен одраз на имуниот статус.

По однос на испитување на нивото на леукоцитите кај испитуваната група пациенти се гледа дека нормалното ниво на леукоцитите (4,3-10,8) е застапено кај 58,2% пациенти при приемот, при 81,8% пациенти во текот на клиничкото лекување и кај 94,5% пациенти при исписот. Покачување на нивото на леукоцитите има кај 41,8% пациенти при прием, 18,2% пациенти во тек на клиничкото лекување и 5,5% пациенти при испис.

Со анализата на нивото на лимфоцитите кај третираната група пациенти на нашата клиника добиено е нормално ниво (16-45%) кај 52,7% пациенти при приемот, 91,8% во текот на клиничкото лекување и во 94,5% при исписот. Пад на нивото на лимфоцитите има кај 47,3% пациенти при приемот, 18,2% во тек на клиничкото лекување и 5,5% од лекуваните при исписот.

По однос на испитување на нивото на моноцитите кај испитуваната група пациенти добиено е нормално ниво (4-10%) кај 34,5% пациенти при приемот, 50,9% во тек на клиничко лекување и 67,3% при исписот. Пад на нивото на моноцитите е забележан кај 65,5% пациенти при приемот, 49,1% во тек на клиничко лекување и 32,7% од лекуваните при исписот.

При испитување на нивото на гранулоцитите на лекуваните пациенти на нашата клиника добиено е нормално ниво (44-83%) кај 67,3% пациенти при приемот, 87,3% во тек на клиничко лекување и 100% пациенти при исписот. Зголемување на нивото на гранулоцитите е забележано кај 32,7% пациенти при приемот, 12,7% тек на клиничко лекување и 0% пациенти при исписот.

Mukshinov и сор. (1989) докажува дека неутрофилните макрофаги имаат силно влијание врз мононуклеарните фагоцити во тек на заздравувањето на гнојните рани кај пациенти со флегмони во максилофацијалната регија кои биле под комбиниран третман со употреба на ниско фреквентен ултра звук. Истиот автор и соработниците 1993 г. ја испитува улогата на ткивните лимфоцити во заздравувањето на гнојните рани во максилофацијалната регија и тоа во периодот после хируршката интервенција и дава резултати за три брана на лимфоцитна активација и пролиферација:

- во првиот бран претходи макрофагна фаза на инфламаторната реакција
- во вториот бран има фибробластична регенеративна фаза
- во третиот бран има епителизација на рана.

По однос на нивото на имуноглобулинот М на испитуваната група пациенти добиено е нормално ниво (0,45-1,5) кај 25,5% пациенти при прием, 25,5% при клиничкото лекување и 23,6% пациенти при испис. Зголемување на нивото на имуноглобулинот М е забележано кај 70,9% пациенти при прием, 72,7% при клиничко лекување и 76,4% пациенти при испис. Пад на нивото на имуноглобулин М е забележан кај 3,6% пациенти при приемот, 1,8% во тек на клиничко лекување и 0% пациенти при исписот.

При анализа на нивото на имуноглобулинот А кај третираната група пациенти на нашата клиника добиено е нормално ниво (0,9-3,2) кај 18,2% пациенти при приемот, кај 14,5% во тек на клиничко лекување и 18,2% пациенти при исписот. Пад на нивото на имуноглобулин А е забележан кај 81,8% пациенти при приемот, 85,5% во тек на клиничкото лекување и 81,8% пациенти при исписот. Зголемување на ниво на имуноглобулин А не е забележано ниту при прием, клиника и испис.

По добиените резултати при испитувањето на имуноглобулинот Г кај третираната група пациенти добиено е нормално ниво (8,0-15,0) кај 78,1% пациенти при прием, 61,8% во тек на клиничко лекување и 70,9% пациенти при испис. Пад на нивото на имуноглобулинот Г е забележано кај 16,4% пациенти при прием, 23,6% во тек на клиничкото лекување и 20% пациенти при испис. Зголемување на нивото на имуноглобулинот Г е забележано кај 5,5% пациенти при прием, 14,6% во тек на клиничкото лекување и 9,1% пациенти при испис.

При анализа на корелациските испитувања меѓу нивото на ИгА и лимфоцитите по тестовите на Pearson, Kendall и Spearman (по Knapp 1992) на третираната група пациенти на нашата клиника добиена несигнификантна негативна корелација.

По однос на нивото на ИгГ со лимфоцитите по Spearman е добиено слабо сигнификантна негативна корелација во тек на третманот.

Анализата на корелациското ниво меѓу ИгМ и лимфоцитите покажува лесна негативна корелација по Spearman во тек на третманот.

По однос на нивото на седиментацијата во првиот час и гранулоцитите кај третираната група пациенти на нашата клиника добиена е сигнификантна позитивна параметриска корелација по Pearson а слабо сигнификантна позитивна корелација по Spearman .

При анализа на корелациското ниво меѓу седиментацијата во првиот час и леукоцитите кај испитуваната група пациенти добиена е сигнификантна позитивна корелација на параметриски и непараметриски тестови.

Khazanova и сор. (1994) ја испитува поврзаноста на микробиолошката флора и хуморалните заштитни фактори кај одонтогените воспаленија во максилофацијалната регија. Одликите на патогенезата на различните форми на воспалителниот процес се покажани со имунолошки и микробиолошки методи кај пациенти одонтогени инфекции. Авторот ја покажува тесната врска помеѓу микрофлората на инфламаторниот фокус, типот на имунолошкиот одговор и текот на инфламацијата во максилофацијалната регија. Нашите наоди корелираат со веќе наведените на авторот. Во одговор на ова прашање резултатите од извршените имунолошки и микробиолошки испитувања на нашите пациенти ја поентираат големата поврзаност помеѓу микрофлората на инфламаторниот процес и даваат соодветеб имунолошки одговор во зависност од нејзината тежина, времетраење и застапеност односно отсатност на општиот одговор на организмот.

Tsarev и сор. (1995) ја употребува имуноензимската анализа за дијагноза на анаеробната инфекција во максилофацијалната регија. За разлика од овие анализи нашите имунолошки испитувања јасно покажуваат дека не постои разлика во имунолошкиот одговор помеѓу инфекциите предизивикани со аеробната и анаеробната микрофлора во максилофацијалната регија.

Kiselev и сор. (1989) покажува кај пациенти со стафилококна инфекција депресија на целуларни (миелопероксидаза, катјонски протеини на неутрофилните леукоцити) и хуморални (хемолитичка фракција на комплементот, бактериостатска активност на серумот) антиген независни имунофактори. Тој препорачува диференцијална имуномодулаторна терапија кај овакви случаи. Во нашите испитувања не е докажана брза нормализација на целуларните и хуморалните антиген независни фактори по дадената антибиотска и хируршка терапија така да не е покажана потреба за имуномодулаторна терапија.

Robustova и сор. (1991) ја испитува употребата на имуноглам при клиничкиот третман на пациенти со флегмона во максилофацијалната регија. Со испитување на имуноглам (ниво на Т,Б,О лимфоцити, Т хелпери, Т супресори, атхезивна и фагоцитна активност на неутрофили, леукоцитарна формула) во повеќе наврати кај пациенти со флегмона во максилофацијалната регија. Брзото враќање на нормално ниво на Т и Б лимфоцитите овозможува контрола на соодветноста на примената на хируршката процедура. Кај нашите пациенти забележуваме дека спроведената хируршка интервенција води до брза нормализација на нивото на Т и Б лимфоцитите и нормализирање на леукоцитарната формула. Според нас хируршката интервенција е неопходна откако ќе се спроведе антибиотската заштита.

Volozhin и сор. (1996) со користење на клинички, лабораториски и имунолошки испитувања покажува дека типот на имун одговор (нормо, хипер и хипоергичен) е поврзан со параметрите на неспецифична и имунолошка реактивност кај пациенти со гнојно воспаление во максилофацијалната регија. Хипоергичен инфламаторен одговор се карактеризира со најмала реактивност воглавном од целуларен тип. Хиперергичен инфламаторен одговор воглавном се предизвикува со значително појачана фагоцитоза. Сите овие испитувања се спроведени и кај нашите третирани пациенти и можеме да констатираме дека се на ист начин потврдени со нашите лабораториски и имунолошки анализи.

Iunuskhodzhaev и сор. (1989) ги испитува физиолошките адаптациски функции на целуларниот и хуморалниот имунитет кај пациенти со флегмони во максилофацијалната регија со цел да се евалуира неопходноста за имунокорективна терапија. Постои слабо покачување или намалување на имуните индекси но во физиолошки рамки пред хируршката интервенција. Постоперативните повторни анализи на имуните параметри ги покажуваат средните нивоа и покачени вредности без имунолошка терапија што значидека постојат и имунолошки индивидуални варијации што не сугерира користење на имунокорективна терапија. Нашите резултати се совпаѓаат овие испитувања. Според тоа, сме на мнение дека не е неопходна имунокорективна терапија освен во случаи каде постојат анамнестички податоци за смален имунитет (после радиолошка терапија, хируршки интервенции, хронични заразни и незаразни заболувања и др.).

Drobyshev и сор. (1996) смета дека со употребата на тактивин го забрзува запирањето на инфламаторниот процес и го подобрува статусот на пациентот со покачување на имунорегулаторниот индекс што резултира со покачување на отпорноста на организмот. Се применува кај хипо и хиперергични пациенти.

Rogov и сор. (1988) ја испитува неспецифичната отпорност и инфламација кај пациенти со одонтогени флегмони во максилофацијалната регија. Нашите наоди кореспондираат со наодите на Rogov во однос на имуниот статус на организмот кој се покажува како нормален кај пациенти со егзацербирани хронични одонтогени инфламаторни процеси.

# ЗАКЛУЧОЦИ

Од реализираните истражувања, спроведени преку проследување на определени суптилни индикативни вредносни имунолошки параметри со кои се воспостави корелација за измените на нивото на имуноглобулините во текот и по завршувањето на лекувањето со текот и тежината на инфекцијата, за зависноста на клиничкиот одговор и комбинацијата на антибиотскиот третман, како и прогностичката вредност на имунолошките и хематолошките параметри за текот на инфламаторната промена, може да се заклучи дека:

- при испитувањето на нивото на ИгМ доминраат пациенти со пораст на вредностите на ИгМ без поголеми промени од почетокот до крајот на лекувањето.
- при испитувањето на нивото на ИгА, доминираат пациенти со намалена вредност на ИгА.
- при испитувањето на нивото на ИгГ доминира група пациенти со нормални вредности.
- нивото на испитувањата на имуноглобулинските фракции (ИгА, ИгМ, ИгГ) не покажува битна проемна со текот на лекувањето на инфекцијата и се движи во сличен опсег од почетокот до завршувањето на третманот.

Анализата на клиничкиот одговор по комбинираниот антибиотски третман покажа:

- како резултат на спроведената терапија се смалува групата на пациенти со највисока седиментација (над 61% во првиот час).
- доаѓа до нормализација на нивото на леукоцитите.
- постои тенденција за зголемување на групата на пациенти со нормални вредности на лимфоцитите.
- се нормализира нивото на моноцитите.
- кај сите пациенти доаѓа до нормализација на нивото на гранулоцитите.

Анализата на реалциите меѓу концентрацијата на ИгА и процентот на лимфоцитите во крвта покажува негативна корелација меѓу овие два параметра.

Испитувањето на релациите меѓу концентрацијата на ИгГ и процентот на лимфоцитите во крвта, воглавно не покажува никаква конзистентност во текот на инфективниот процес. Само непараметриска корелација според Spearman даде слабо сигнификантна негативна корелација во тек на третманот.

Анализата на релациите меѓу концентрацијата на ИгМ и нивото на лимфоцитите во крвта, се покажа статистички сигнификантна при приемот и при исписот, додека корелацијата на рангови по Spearman покажа лесна негативна корелација.

*Како резултат на применетата конзервативно-хируршка терапија, кај пациентите со тешки орофацијални инфекции, кај кои често имаше загрозување на витално важните органи и појава на компликации во покасните стадиуми на болеста (медијастинит, орбитални инфекции, компликации во дишни патишта), со употреба на комбинација на најсоодветни антибиотици, доаѓа до подобрување на клиничката слика и лабораториските и биохемиските параметри, а со тоа и до подобрување на имуниот статус на болниот.*

## ЛИТЕРАТУРА


1. Ait-Belkacem M
   Therapy of acute cervicofacial cellulitis of dental origin.The value of antibiotic sensitivity tests in the treatment of cellulitis apropos of 31 cases.
   Rev Odontostomatol l4 (1):35-41,1985

2. Alegretti N et al
   Imunologija
   Školska knjiga Zagreb,1987

3. Allan BP , Egbert MA , Myall RW
   Orbital abscess of odonthogenic origin .Case report and review of literature.
   Int J Oral Maxillofac Surg 20 (5) : 268-70 , 1991

4. Anglesio Farina G , Crupi VM , Fontanini PG , Garavelli M , Moniaci D
   Batteri anaerobi nelle infezioni orali di origine dentale . Caratteristichi di specie e diagnosi per i bacteroides .
   Minerva Stom 40 (1-2) : 71-5 ,1991

5. Anikina TP, Mukhsinov ME, Bazhanov NN
   Immunologic activity of the body in suppurative-inflammatory processes in the maxillofacial area
   Khirurgiia; (5):138-42 1976

6. Artis JP
   Greffes d`organes , de tissus ,chirurgie prothetique et foyers infectieux bucco-dentaires , attitude de l`odontologiste
   Agressologie 33 Spec No 3 :157-9 , 1992

7. Asikainen S ,Alaluusua S
   Bacteriology of dental infectiones
   European Heart J 14 : 43 -50 ,1992

8. Avdonina LI , Dorozhkova IR , Gedymin LE
   Mycobacteria in the development of periodontal foci of infection
   Stomatologii (3-6) : 23-7 , 1992

9. Azimov MI , Krakovskii ME , Ashirmetov Akh
   The liver detoxication function and the nature of the adaptive reactions in patients of different ages with inflamatory process of the maxillofacial area
   Stomatologii (2) :43-6 , 1991

10. Baron VE
    Phlegmons of the maxillofacial area in children
    Stomatologiia; 65(6):43 1986

11. Barrett AP ,schifter M
Antibiotic strategy in orofacial / head and neck infectiones in severe neutropenia
Oral Surg , Oral Med , Oral Pathology 77 (4) : 350-5 , 1994

12. Barson WJ , Miller MJ , Hribar MM , Brady MT , Pacini DL , Powell DA
Cefuroxime therapy for bacteremic soft-tissue infections in children
Am J Dis Child; 139(11):1141-4, 1985

13. Bazhanov NN, Ganina SS, Ragimov ChR, Pashutin SB, Brusina LI
A clinico-laboratory assessment of the efficacy of dalargin in treating acute suppurative-inflammatory processes in the maxillofacial area
Stomatologiia 72(4): 22-5,1993

14. Bazhanov NN , Kasparova BV , Shalabaev KZ , Lyskin GI
Treatment of maxillofacial phlegmon using hyperbaric oxygenation
Stomatologiia 62 (3) : 37-9 , 1982

15. Bazhanov NN , Shcherbatiuk DI
Ways to improve the teratment of patients with phlegmons of the maxillofacial area
Stomatologii (1) : 34-6 , 1992

16. Bazhanov NN, Iunuskhodzhaev E, Belokrinitskii DV, Kudriashova NM
Prognostic importance of research on the immunoglobulin dynamics of patients with maxillofacial phlegmons
Stomatologiia; 64(6):52-6 1985

17. Bazhanov NN, Iunuskhodzhaev E, Belokrinitskii DV, Smirnova VM, Kudriavitskii AI
Clinico-immunological parallels of nonspecific factors of body reactivity in patients with maxillofacial phlegmon
Stomatologiia; 67(1):32-5 1988

18. Bertold H
Indications for antibiotics in dentistry
Schweiz Monatsschr Zahnmed 94 Spec No : 992 -1003 , 1984

19. Bevz NI , Budanova EV , Pashov ER , Ter-Asaturov GP Goncharova GI
The intestinal microflora of patients with inflammatory diseases of the maxillofacial area
Zhurnal Mikrobiologii , Epidemiologii i immunobiologii (4) :22-4 , 1994

20. Biberman IaM, Shutova AP, Starodubtsev VS, Mordvinova NB, Baranova GV
Immunostimulants in the combined treatment of patients with odontogenic abscesses and phlegmon
Stomatologiia; 64(1):43-5 1985

21. Biedermann GR , Dodson TB
Epidemiologic review of facial infections in hospitalized pediatric patients
J Oral Maxillofac Surg 52 (10) : 1042-5 , 1994

22. Bordonos VG, Loganovskaia EN, Chernyshova LN
Nonspecific immunity indices and immunoglobulin levels in phlegmon of the maxillofacial area
Stomatologiia; 61(1):47-9 1982

23. Brook AH , Winter GB
Cerviko-facial suppurative lymphadenitis due to staphylococcal infection in childhood
Br J Oral Surg 8 (3) :257-63 , 1971

24. Buneta D
Imunodeficiencija
Med . Encikl . JLZ II dop . sv . 242-5 , 1986

25. Bux P , Mosca A , Del Prete R , Miraglotta G , Chiarvalle N
The importance of microbiological study in the therapy of odontogenic abscesses . A report of a clinical case .
Minerva Stomatol 45 (5) :227-30 , 1996

26. Bykova IA, Ippolitov VP, Kulakov AA
Neutrophilic granulocyte function of patients with maxillofacial phlegmons
Stomatologiia; 65(2):36-8 1986

27. CarterS , Feldman WE
Etiology and treatment of facial celullitis in pediatric patients
Pediatr Infect Dis 2(3) : 222-4 ,1983

28. Chernoglazova EM
Treatment of patients with phlegmon of the maxillofacial area using a levomecol ointment
Stomatologiia; 66(5):42-4 1987

29. Chuikin SV
Immunological aspects of the effect of inflammatory diseases of the maxillofacial area on the brain
Stomatologiia 68(3):32-5, 1989

30. Chumakov AA , Mirinova LG , Zotova LA
The role of associative opportunistic flora in the developement of odontogenic inflammatory diseases of the maxillofacial area
Stomatologiia (6) : 30-2 , 1991

31. Cosma D , Popescu L
Conservative treatment of cervico-facial suppurations
J Maxillofac Surg 3(3) : 198-9 , 1975

32. Cowper TR
Pharmacologic management of the patient with disorders of the cardiovascular system . Infective endocarditis .
Dent Clin North Am 40 (3) :611-47, 1996

33. Cummings WC, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE
Otolaryngology - Head and Neck Surgery
2th edition, Mosby - Year Book. inc, St. Louis, 1199-1216, 1993

34. Currie WJ , Ho V
An unexpected death associated with an acute dentoalveolar abscess - report of a case
British J Oral Maxillofac Surg 31 (5) : 296 8 , 1993

35. Devetakov M , Polihronov N
Antibiotic therapy of inflammatory diseases of the maxillofacial region
Stomatologiia 55 (3) : 210-6 , 1973

36. Dirlam JH
Antibiotics in facial cellulitis
J Indiana Dent Assoc 59 (6) :8 -10 , 1980

37. Dodson TB , Barton JA , Kaban LB
Predictors of outcome in children hospitalized with maxillofacial infections : a linear logistic model
J Oral Maxillofac Surg 49 (3) : 129 37 , 1991

38. Drobyshev VIu, Volozhin AI, Agapov VS, Sashkina TI
Indications for the use of tactivin in the combined treatment of phlegmonas of the maxillofacial area
Stomatologiia 75(4):27-30,1996

39. Eftimiadi C , Tonetti M ,Moroni GL , Botta GA , Schito GC , Mangiante PE
Terapia degli ascessi odontogeni . Sperimentazione farmacologica con lincomicina o amoxicillina
Minerva Stomatologica 40 (3) :129 37 1991

40. Engstrom GN , Engstrom PE , Hammarstrom L , Smith CI
Oral conditions in individuals with selective immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency
J periodontology 62 (12) : 984-9 ,1992

41. Esquivel Bonilla D , Huerta Ayala S , Molina Moquel JL
Informe de 16 casos de angina de Ludwig : revision de cinco anos
Practica Odontologica 12 (4) :23-4 , 28 , 1991

42. Falisevac J
Antimikrobna terapija
Zagreb , 1979

43. Falisevac J
Opca klinichka infektologija
Školska knjiga , Zagreb ,1982

44. Gabka J
Antibacterial activity of linkomycin in diseases of the maxillofacial region
Arzneimittelforschung 18 (11) : 1453-7 , 1968

45. Ganina SS, Perbokas F, Gabrielian NI, Belotserkovskaia OI
A comparative evaluation of various methods for determining the degree of endogenous intoxication in patients with phlegmons of the maxillofacial area
Stomatologiia; 69(2):32-4 1990

46. Geunes PM , Brooks JH , Huttula CS , Chesney PJ
Staphylococcus aureus cellulitis : an unusual presentation
Clin Pediatr 33 (5) :319-20 , 1994

47. Ginsburg CM
Management of selected skin and soft tissue infections
Pediatr Infect Dis 5 (6) ;735-40, 1986

48. Guseinov RR
Clinical aspects and treatment of acute suppurative inflammatory processes of the maxillofacial area in diabetes mellitus patients
Stomatologiia; 63(1):48-50 1984

49. Halling D et al .
Bakteriologische und klinische Aspekte odontogener Weichterilinfektionen
Deutche Zahn , Mund und Kieferheilkund Mit Zentralblatt 80 (5) :281- 6 , 1992

50. Hanna CB Jr
Cefadroxil in the management of facial cellulitis of odontogenic origin
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 71 (4) : 496-8 , 1991

51. Headley DB , Dolan KD
Infratemporal fossa abscess
Ann Otol Rhinol Laryngol 100 (6) : 516-7 , 1991

52. Heimdahl A, von Konow L, Satoh T, Nord CE
Clinical appearance of orofacial infections of odontogenic origin in relation to microbiological findings.
J Clin Microbiol; 22(2):299-302 1985

53. Herman D et al .
Les traitmens immunostimulans
Le Revue du Practicien 28-41 , 3105-16 , 1978

54. Holbrook WP
Bacterial infections of oral soft tissues
Current Option in Dentistry 1 (4) : 404 -10 , 1991

55. Hollmann K , Watzek G , Zekert F
Is surgery for infections of the maxilla and face still justified?
HNO 26 (11) : 366-70 , 1978

56. Hudson JW
Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective.
J Oral Maxillofac Surg; 51(12):1294-301 1993

57. Iunuskhodzhaev E, Bazhanov NN, Belokrinitskii DV, Shelepin AA
The physiological adaptation functions of cellular and humoral immunity in patients with phlegmons of the maxillofacial area
Stomatologiia; 68(2):23-7 1989

58. Iunuskhodzhaev E, Belokrinitskii DV, Chikorin AK, Smirnova VM, Kochetov NN
Body reaction to microbial actions in phlegmons of the maxillofacial area
Stomatologiia; 64(3):53-5, 1985

59. Ivasenko PI, Klishevich VP, Karaul'nykh VI, Nikandrov AM, Dalmatov VV
Microbiological and immunological characteristics of suppurative inflammatory processes in the maxillofacial area
Stomatologiia; 61(3):42-4 1982

60. Izrailov VA
Diagnostic characteristics of inflammatory processes in the perimaxillary soft tissues
Stomatologiia; 59(3):34-6 1980

61. Jansen HJ, van der Hoeven JS, Walji S, Goertz JH, Bakkeren JA
The importance of immunoglobulin-breakdown supporting the growth of bacteria in oral abscesses.
J Clin Periodontol; 23(8):717-23 1996

62. Jeannet G
Severe infectious syndromes after tooth extractions . A propos of 3 cases
Rev Fr Odontostomatol 15 (8) : 1097-102 , 1968

63. Jojic B , Perovic J
Oralna hirurgija
SLD ,Beograd , 1979

64. Karakasevic
Mikrobiologija
Med. knjiga, Beograd 1965

65. Karandashov VI, Chirkin VV, Petuknov EB
Effect of the complex treatment including RUVIB on the immunologic status of patients with odontogenic phlegmons
Vestn Khir; 141(8):102-6 1988

66. Khazanova VV,Zemskaja EA,Dmitrieva NA
The microbial flora and humoral protective factlors in odontogenic inflammations in the maxillofacial area
Stomatologiia 73(1):17-9,1994

67. Kiselev VA, Katkhanov AM, Borovikov OV, Arakelian AR
Antigen-independent factors of the system of immunity in patients with inflammatory processes of the maxillofacial area of staphylococcal etiology
Stomatologiia 68(2):27-9,1989

68. Knapp RG
Clinical epidemiology and biostatistics NMS
Williams & Wilkins, Baltimor, 1992

69. Kologribova EN,Choizonov EL,Shulga NA,Vasilev NV
Indications of general and local immunity in chronic and neoplastic processes in the head and neck areas
Vestnik Otorinolaringologii(5):49-51,1991

70. Krishnan V,Johnson JV,Helfrick JF
Managment of maxillofacial infections:a review of 50 cases
J Oral Maxillofac Surg 51(8):868-73;discussion 873-4,1993

71. Kuhn SM,Rosen W,Wong A,Jadavji T
Treatment of Mycobacterium marinum facial abscess using clarithromycin
Pediatr Infect Dis J 14(7):631-2,1995

72. Kulikova VS, Konobevtsev OF, Veretinskaia AG, Kosorukova NIa, Kulakov AA
Effectiveness of transfusion therapy and the clinico-biochemical examination of patients with maxillofacial phlegmon
Stomatologiia; 63(5):31-2 1984

73. Kulikova VS, Sukachev VA, Veretinskaia AG, Gavrilova NB, Kosorukova Nia
Biochemical tests for diagnosing inflammatory diseases of the maxillofacial area
Stomatologiia; 59(3):44-5 1980

74. Kulikova VS, Veretinskaia AG, Kosorukova NIa, Kulakov AA
Dynamic assessment of the reactivity of the body in patients with maxillofacial phlegmons
Stomatologiia; 64(2):25-7 1985

75. Kurakin AV,Kuznetsova OI,Meshcheriakov DG
The possibilities of using clinical blood analysis for the prognosis of the course of acute suppurative inflammatory process in the soft tissues of the maxillofacial area, Stomatologiia 70(1):35-7,1991

76. Kusne S,Eibling DE,Yu VL,Fitz D,Johnson JT,Kahl LE,Ellis LD
Gangrenosus cellulitis associated with gram-negative bacilli in pancytopenic patients:dilemma with respect to effective therapy
Am J M ed 85(4):490-4,1988

77. Leder K, Turnidge JD, Grayson ML
Home-based treatment of cellulitis with twice-daily cefazolin
Med J Aust 16:169(10):519-22, 1998

78. Lentrodt J,Krapp J,Fritzemeier CU
Odontogenic soft tissue abscesses in the maxillofacial region.An analysis of 1386 cases from 1957-1976 at the Northwest-German Dental Cliunic in Hamburg
Dtsch Zahnartztl Z 33(11):752-9,1978

79. Linkous CM,Welch JT
Massive facial infection of odontogenic origin:report of case
J Oral Surg 33(3):209-11,1975

80. Liuliakin AI
Diagnosis of phlegmons and abscesses of the maxillofacial area by the combined use of the methods of thermography and of determining tissue oxygen tension and oxidative-reductive potential
Stomatologiia; 63(4):26-8 1984

81. Lodigiani E,Furesz S
The use of rifampicine in the treatment of some localized surgical infections
Minerva Chir 4;23(4):176-82,1968

82. Luzza F,Maletta M,Imeneo M,Doldo P,Marasco R,Biancone L,Pallone F
Salivary specific IgG is a sensitive indicator of the humoral immune response to Heliobacter pylori FEMS
Immunology and Medical Microbyology 10(3-4):281-3,1995

83. Mailath G,Lill W,Ertl L,Staus-Rausch E,Porteder H,Matejka M
Bacterial and management of orofacial abscesses-penicillin versus clindamycin Z
Stomatol 85(3):179-89,1988

84. Mangundjaja S,Hardjawinata K
Clindamycin versus ampicillin in the treatment of odontogenic infections
Clin Ther 12(3)242-9,1990

85. Marini R,Succo M.Modica F
Infezione focale in odontostomatologia:test di blastizzazione specifica limfocitaria in vitro
Minerva Stomatologica 4O(11):689-94,1991

86. Marques AP,Walker PO
Intraoral etiology of a life-treatmening infection in an immunocompromised patient:report of case,
ASDC J Dentistry for Children 58(6):492-5,1991

87. Meislin HW
Pathogen identification of abscesses and cellulitis
Ann Emerg Med 15(3):329-32,1986

88. Meser A
Characteristics of the course of odontogenic suppurative inflammatory processes of the maxillofacial area in patients with insulin - dependent and insulin-independent diabetes mellitus
Stomatologiia 68(4):41-4,1989

89. Milev V,Dejanov I,Peova S,Bojadziev I
Procena na imunitetot kaj bolni i zdravi doencinja preku odreduvanje na sIgA vo plunka i humano mleko,
II Naucna nedela na Med.fak.Skopje Zbornik,1986

90. Milev V
Sekretoren Imunoglobulin A
Skopje,1993

91. Miller EH,Kassebaum DK
Managing periorbital space abscess.Secondary to dentoalveolar abscess
J American Dental Association 126(4):469-72,499-500,1995

92. Minami Y,Taguchi M,Nanba R,Tsuto H,Yamamoto T,Ueda K,Tsushima T,Morihana T,Nagata K,Nakao K,Shimada K
Experimental and clinical studies of cefmetazole in the field of oral surgery
Jpn J Antibiot 35(5):1308-21,1982

93. Mitchell CS,Nelson MD Jr
Orofacial abscessus of odontogenic origin in the pediatric patient Report of two cases, Pediatric Radiology 23(6):432-4,1993

94. Mukhsinov ME, Bazhanov NN, Pol'skii VI
Neutrophil-macrophage correlations during the healing of suppurative wounds in patients with phlegmons of the maxillofacial area undergoing combined treatment with the use of low-frequency ultrasound
Stomatologiia 68(5):45-9 , 1989

95. Mukhsinov ME, Pol'skii VI
The role of tissue lymphocytes in the healing of suppurative wounds in the maxillofacial area
Stomatologiia 72(4):28-30 , 1993

96. Murovska M
Problemot na akutnata odontogena infekcija vo oralno-hirurskata praktika (Habilitacionen trud) Skopje, 1980

97. Narhi TO,Tenovuo J,Ainamo A,Vilja P
Antimicrobal factors,sialic acid,and protein concentration in whole saliva of the elderly
Scandinavian Journal of Dental Research 102(2):120-5;1994

98. Newman MH Jr,Emley WE
Chronic masticator space infection
Arch Otolaryngol 99(2):128-31,1974

99. Njegic R i sar.
Osnovi statisticke analize
Savremena Administracij, Beograd, 1982

100. Ocampo Flores P,Limon Mejia AL,Bustillos Lucas J,Silva-Sanches V
Deceso por sepsis generalizada de origin dentario.Contribucion a la casuistica clinica
Revista Adm 48(1):45-51,1991

101. Oleinik II, Moskvina EM, Tikhonova SI, Davydova MM, Borisova MN
Specific and nonspecific indices of humoral immunity in inflammatory processes of the maxillofacial area
Stomatologiia; 55(5):49-51 1976

102. Oleink II,Ponomareva AG,Tsarev VN,Kurakin AV,Ushakov RV,Kalinin AI,Ushakova TV
Etiology of inflammatory maxillofacial diseases and estimation of the effectiveness of antibacterial drugs in vitro
Antibiot Khimioter 37(11):37-40,1992

103. Parkash H,Sharma A,Banerjee U,Sidhu SS,Sundaram KR
Humoral immune response to mutans streptococci associated with dental caries.
National Medical Journal of India 7(6):263-6;1994

104. Paterson R et al
Immunotherapy-immunomodulation
JAMA ,248(20):2761-71,1982

105. Pignat JC,Haguenauer JP,Navailles B
Diffuse spontaneous crvical cellulitis caused by anaerobic bacteria
Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 110(2):141-4,1989

106. Pogrel MA
Antibiotics in general practise
Dental Update 21(7):274-80,1994

107. Pons J
Acute diffuse facial cellulitis
Rev Stomatol Chir Maxillofac 86(5):353-9,1985

108. Prokesova L,Dung DH,Jilek M,Vancikova Z,Lochmann O,Mara M,Bednar M,John C
Class IgG,IgM and IgA antibodies against Staphylococcus aureus antigen in human serum and saliva
Folia Microbiologica 365502-6;1991

109. Radosevic-Stosic B
Neuroendokrina kontrola imunog odgovora
Med.Encikl.JLZ II dop.sv.235-58,1986

110. Robustova TG, Kostishin ID, Poniakina ID, Bashun EP
Interrelation in the humoral link of local and general immunity in maxillofacial actinomycosis
Stomatologiia; 64(2):47-8 1985

111. Robustova TG, Kostishin ID
Differences in the immune status of patients with chronic odontogenic inflammatory processes of the maxillofacial area
Stomatologiia 65(4):31-3, 1986

112. Robustova TG, Lebedev KA, Kazimirskii VA, Osokina MI, Poniakina ID
Use of an immunogram in the clinical management of patients with phlegmon of the maxillofacial area
Vestn Khir Im I I Grek 146(3):34-7, 1991

113. Robustova TG, Lebedev KA, Ushakov RV, Poniakina ID
Relationship of the indices of the T-, B- and A-immune systems of patients with phlegmons of the maxillofacial area
Stomatologiia; 64(4):35-7 1985

114. Robustova TG, Shalumov AS
Stimulation of body resistance in the therapy of perimaxillary phlegmons
Stomatologiia; 58(5):36-41 1979

115. Robustova TG,Gubin MA,Tsarev VN,Lebedev KA,Ushakov RV,Starodubtsev VS,Fomichev EV
Ways to prevent and treat disseminated inflammatory diseases of the maxillofacial area and their complications
Stomatologiia 74(1):31-3, 1995

116. Rogov KA, Brusina LI, Ter-Asaturov GP
Nonspecific resistance and inflammation in patients with odontogenic phlegmons of the maxillofacial area.
Arkh Patol;50(7):38-45 1988

117. Roitt IM
Essential immunology
Blackwell Science, Oxford 1997

118. Romain P,Schmidt P,Hannion X,Le Tarnec A,Chalumeau F,Legros M
Gangrenous cervicofacial cellulitis of dental origin.Apropos of 11 cases.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 90(6):428-37,1989

119. Rose C,Tellion C,Ferri F,Donazzan M
Severe diffuse facial cellulitis
Rev Stomatol Chir Maxillofac 98(4):269-71,1997

120. Scheffer P,Quazzani A,Esteban J,Lerondeau JC
Serious cervicofacial infections of dental origin
Rev Stomatol Chir Maxillofac 90(2):115-8,1989

121. Schmidt LP,Hardt N,Printzen G,Munzinger J
The resistance spectrum and antibiotic therapy in progressive infections in the mouth,jaw and face areas
Schweiz Monatsschr Zahnmed 105(2):159-64,1995

122. Schulz S,Haerting J
The aerobic bacteria spectrum of pyogenic infections in the maxillofacial region and its change as affected by antimicrobial chemotherapy
Z Gesamte Hyg 30(5):273-5,1984

123. Seidbekov OS
The evaluation of the body hormonal status of patients with phlegmons of the maxillofacial area
Stomatologiia; 70(3):32-4 1991

124. Shcherbatiuk DI, Anestiiadi Mia
Serum immunoglobulin content of patients with inflammatory diseases of the maxillofacial area
Stomatologiia; 63(5):37-9 1984

125. Shimchenko PI,Morozov VG,Khavinson Vkh,Orlov VS
Combined treatment of suppurative inflammatory diseases of the maxillofacial area using thymalin
Vestn Khir 127(10):94-7,1981

126. Siddiqi WH,Reed TD
Hemophilus influenzae buccal cellulitis:five cases in eight weeks
J Pediatr 91(4):687-8,1977

127. Simovska T,Murovska M,Stefanovski J,Carcev P,Colakov H
Imunoloski oscilacii pri odontogenata infekcija
VII Kongres stomatologa Jugoslavije 2O9,1980

128. Smith MA,Sorenson JA,D'Aversa G,Mandelbaum S,Udell I,Harrison W
Treatment of experimental methicillin-resistant Staphylococcus epidermalis endophthalmitis with intravitreal vancomycin and intravitreal dexamethasone
J Infect Dis 175(2):462-6,1997

129. Stanisic VD
Osnovne statisticke metode za medicinare
Nis, 1995

130. Steelman R, Boraski J
Response of odontogenic infections to parenteral antibiotics in non-compliant patients.
J Oral Med; 40(4):191-3 1985

131. Stites DP, Stobo JD, Wells JV
Osnovna i klinicka imunologija
Savremena Administracija, Beograd 1991

132. Sudorgin SS
Characteristics of the blood supply and oxygenation of the skin in maxillofacial phlegmon
Stomatologiia; 64(2):27-9 1985

133. Taichenachev AIa, Vydrych VV, Vasil'ev EA
A computerized expert system for the diagnosis and prognosis of the course of acute odontogenic inflammatory diseases
Stomatologiia;77(3):66-7 1998

134. Takatsuki K
Immunoglobulin--interpretation of the test results
Nippon Rinsho;31:1256-64 1973

135. Taylor CO,Carter JB
Buccal cellulitis in an infant due to ampicillin-resistant Hemophilus Influenzae
J Oral Maxillofac Surg 44(3):234-6,1986

136. Tenovuo J
Oral defense factors in elderly
Endodontics and Dental Traumatology 8(3):93-8,1992

137. Tereshchenko AE,Kuznetsov EA
A comparative evaluation of the efficacy of endolymphatically administrated antibiotics in the combined treatment of phlegmons of the maxillofacial area
Stomatologiiia 82-3,1996

138. Tsarev VN,Iastrebova NE,Vaneeva NP,Kalinin AI
The use of immunoenzyme analysis for the diagnosis of an anaerobic infection of the maxillofacial area
Stomatologiia 74(1):38-40,1995

139. Tsepov LM
Humoral immunity indices in staphylococcal infections of the maxillofacial area
Stomatologiia; 60(2):19-20 1981

140. Ushakov GV, Robustova TG, Aleksandrov VN, Shpektor VA, Mel'nikov GP
Neutrophil activity of the blood and oral cavity in patients with maxillofacial phlegmon treated with hyperbaric oxygenation
Stomatologiia; 63(3):37-9 1984

141. Ushakov RV,Tsarev VN,Dugarov BD,Lopyrev VA
The terapy of inflammatory diseases of the maxillofacial area with the use of imidazole derivates
Stomatologiia (3-6):31-4,1992

142. Ushakov RV,Tsarev VN
The sensitivity of the causative agents of suppurative inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck to antibacterial preparations
Stomatologiia 72(1):13-6,1993

143. Vasilevski B
Hemangiomi-dijagnostika i terapija
Skopje 94-114,1994

144. Vasilevski B
Infekcikja vo periapikalnoto tkivo na zabot i nejzinoto lekuvanje
II Sobir na Stomatolozite od Makedonija 24-8,1970

145. Vaskov I,Serafimova O
Nasi iskustva vo lecenjeto na odontogenite flegmoni
Maked Med Pregl 22(2):89-94,1967

146. Volozhin AI
The role of body reactivity in choosing the treatment strategy and procedure in acute inflammatory processes in the maxillofacial area
Stomatologiia Spec No:49, 1996

147. Volozhin AI,Sashkina TI,Shulakov VV,Agrapov VS,Kurakin AV
Relationship between nonspecific,immunologic reactivity of the body and the type of course of an acute inflammatory process
Patol Fiziol Eksp Ter (3):20-2,1996

148. Walker JS,Corcoran KJ
Buccal cellulitis
Am J Emerg Med 8(6):542-5,1990

149. Wang H,Nutall PA
Excretion of host immunoglobulin in tick saliva and detection of IgG-binding proteins in tick haemolymph and salivary glands
Parazytology 109(Pt4):525-30,1994

150. Welsh LW,Welsh JJ,Kelly JJ
Massive orofacial abscesses of dental origin
Ann Otol Rhinol Laryngol 100(9Pt1):768-73,1991

151. Za prakticnu medicinu
Novo delovanje bronhomunala
Lek Ljubljana kk12,1988

152. Za prakticnu medicinu
Od ideja do prakticne primene imunoterapije
Lek Ljubljana 12 kk,1988

153. Zagubelyuk NK, Ganina LI, Tkachenko AM
Odontogenous staphylococcal sepsis
Stomatologiia; (5):74-76 1972

154. Zakharov IuS, Ruzin GP
Dynamics of the humoral immunity factors in patients with suppurative-inflammatory processes of the maxillofacial area
Stomatologiia; 63(4):31-2 1984

155. Zakharov IuS
Clinical picture and surgical procedure in Bacteroides infections of the maxillofacial area
Stomatologiia; 66(3):43-5 1987

156. Zakharova GN,Bulkin VA
Means of decresing complications in patients with severe inflammatory diseases of the maxillofacial area
Stomatologiia 66(3):37-9,1987

157. Zavada IG, Makhlin NV, Zuev VP
Blood immunoglobulin content and concentration ratios in inflammatory processes of the maxillofacial area
Stomatologiia; 63(2):29-31 1984

158. Zavada IG, Zuev VP, Makhlin NV, Sheinberg VM, Tikhonova GB
Immunity of patients with suppurative-inflammatory processes of the maxillofacial area
Stomatologiia; 63(4):82-5 1984

159. Zhdanova LP, Oleinik II, Robustova TG, Ushakov RV
Clinico-bacteriologic characteristics of phlegmons of the maxillofacial area
Stomatologiia; 65(5):39-42 1986

160. Dzekova i sorabotnici
Biohemija
Skopje 1999.