

Imunopatogenetski mehanizmi nastanka i razvoja hroničnih zubnih periapeksnih lezija

Aleksandra Lukić*, Vesna Danilović†, Renata Petrović*

Stomatološki fakultet, *Klinika za bolesti zuba,

†Institut za histologiju i embriologiju, Beograd

K l j u č n e r e č i : periapikalne bolesti; zub, gangrena pulpe; infekcija, fokalna, zubna; cista, periapikalna; imunski faktori; histocitohemija.

K e y w o r d s : periapical diseases; dental pulp necrosis; focal infection, dental; radicular cyst; immunologic factors; histocytochemistry.

Tokom protekle četiri decenije napravljeni su veliki pomaci u razumevanju etiologije i patogeneze inflamacijskih periapeksnih lezija. Iako je Miller pre više od jednog veka utvrdio prisustvo bakterija u nekrotičnoj pulpi zuba, mehanizmi njihovog delovanja bili su nepoznati više decenija (1). Prvi veliki prodor u razumevanju nastanka i razvoja hroničnih periapeksnih lezija napravljen je kada su Kakehashi i saradnici utvrdili da se ovakva lezija ne može javiti kod eksperimentalnih životinja rođenih i čuvanih u sterilnim uslovima, iako je pulpa njihovih zuba bila otvorena i u komunikaciji sa usnom dupljom, za razliku od životinja sa uobičajenom mikroflorom, koje su služile kao kontrolna grupa (2). Sredinom sedamdesetih godina prošlog veka Sundquist je ukazao na značaj anaerobnih bakterija u razvoju periapeksnih lezija. Krajem osamdesetih godina postojao je konsenzus u mišljenju da bakterije imaju primarnu ulogu u etiologiji periapeksnih lezija (3).

Istovremeno, pojavio se veliki broj radova koji su se doticali mehanizama destrukcije tkiva i uloga ćelija zapaljenskog infiltrata (4–6).

Cilj nam je bio da u ovom radu iznesemo imunopatogenetske mehanizme nastanka i razvoja hroničnih periapeksnih lezija.

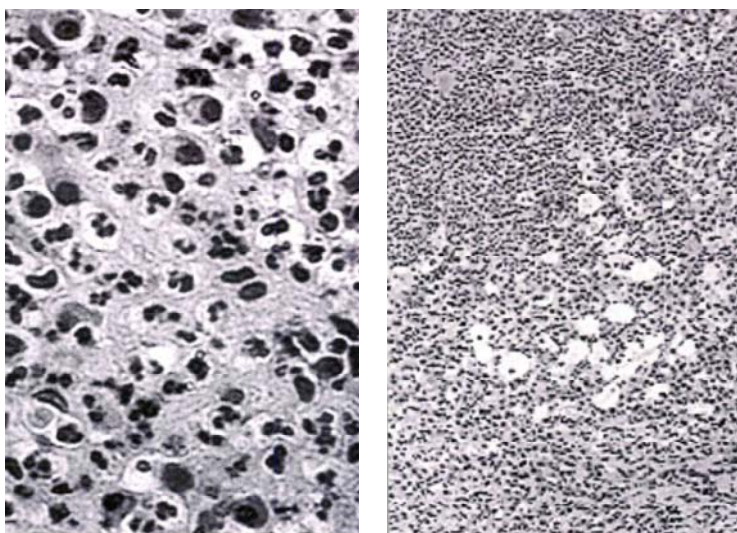
Ćelije u hroničnim periapeksnim lezijama

Poznato je da su u periapeksnim lezijama prisutni neutrofilni granulociti, makrofagi, limfociti, plazmociti i epitelne ćelije (7). Postoje brojne studije koje se odnose na kvantifikaciju ovih ćelija određenim morfološkim

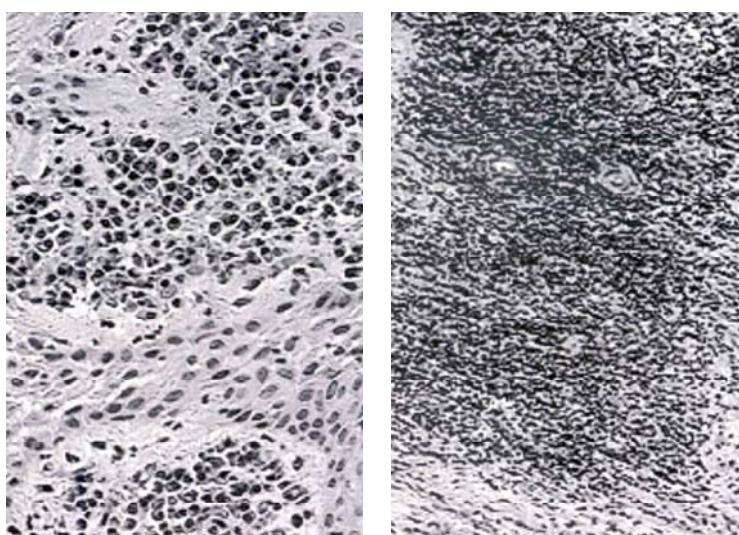
metodama, posebno kada su u pitanju granulomi (8–12). Morfometrijske studije znatno su ređe kada su u pitanju radiksne ciste (8, 12). Postoji veliki polimorfizam osnovnih histoloških karakteristika periapeksnih granuloma koji je posledica različite dužine razvoja procesa, specifičnosti odbrambene reakcije domaćina i pojave akutne egzacerbacije procesa kao posledice naknadnog delovanja nokse. Greške koje mogu nastati u interpretaciji rezultata kvantitativnih studija posledica su velike heterogenosti ćeljskih tipova unutar periapeksne lezije, kao i činjenice da se ćelije mogu premeštati iz jednog područja inflamacije u drugo, u zavisnosti od balansa između bakterijske flore i odbrambenih mehanizama domaćina (slika 1). Histološkom analizom periapeksnih lezija nađeno je prisustvo difuznih i fokalnih mononukleusnih infiltrata različitog intenziteta (5).

Ne postoji homogeno područje inflamacije naseljeno samo jednim tipom ćelija, kao što ne postoje područja predodređena za određenu vrstu ćelija u zapaljenskom infiltratu (13, 14) (slika 2). Prvobitno shvatanje organizacije inflamacijskih ćelija po zonama u velikoj meri je revidirano (15, 16).

Rane kvantitativne studije bazirane isključivo na morfološkim karakteristikama ćelija u zapaljenskom infiltratu prevaziđene su, budući da se limfociti ne mogu razlikovati na osnovu strukturnih osobina. Iz svega proističe da je do statistički pouzdanih i stereološki značajnih rezultata teško doći. Fenotipske analize, uz korišćenje monoklonskih antitela, pokazale su dominaciju T-limfocita u odnosu na B-limfocite u apeksnim granulomima kod čoveka, kao i kod



Sl. 1 – Difuzni fokalni mononukleusni infiltrati različitog intenziteta



Sl. 2 – Polimorfizam ćelija zapaljenjskog infiltrata

eksperimentno izazvanih granuloma kod pacova (8, 12, 17). Takođe, postoje i brojne studije koje se odnose na identifikaciju pojedinih suptipova T-limfocita (9–12, 18). Ostale ćelije (plazmociti, epitelne ćelije i fibroblasti) nisu kvantifikovane u pomenutim studijama. Lukić i sar. (5, 19, 20) su imunohistochemijskom analizom pokazali da T-limfociti predominiraju u difuznim mononukleusnim infiltratima, dok su B-limfociti brojniji u fokalnim. Kvantitativnom analizom ćelija metodom indirektno imunofluorescencije pokazano je da su CD8⁺ ćelije (supresorsko-citotoksične) brojnije u difuznim infiltratima, naročito u granulomima sa proliferišućim epitelom, dok su CD4⁺ (pomažuće) ćelije brojnije u fokalnim. Prisustvo i odnos različitih klasa imunokompetentnih ćelija utiče na patogenezu granuloma, a pojava epitelnih traka i prisustvo imunokompetentnih ćelija u njima karakterističan je nalaz za ranu cističnu formaciju (5, 9, 21)

Nilsen i saradnici su koristeći monoklonska antitela analizovali sedam tipova ćelija u dvadeset granuloma kod

čoveka (17). Iako kvantitativna studija nije rađena, autori su uočili dominaciju T-helper limfocita (CD4⁺) u odnosu na citotoksične limfocite (CD8⁺) (17). Torabinejad i Kettering su odredili relativnu koncentraciju limfocita u 9 granuloma i 4 periapiksne ciste (12). Autori su uočili dominaciju T-limfocita i kod granuloma i kod cista, bez statistički značajne razlike (12).

Rezultati kvantitativne analize makrofaga bili su veoma neusaglašeni. Procentualna zastupljenost ovih ćelija u odnosu na ostale ćelije zapaljenjskog infiltrata kretala se od < 4%, pa do > 40% (8). Slični rezultati objavljeni su i kod radiksnih cisti (8).

Rezultati analize eksperimentno izazvanih granuloma kod životinja sugerišu na značaj kvalitativnih i kvantitativnih promena u zapaljenjskom infiltratu kroz duži vremenski interval. Uočena je dominacija CD4⁺ u odnosu na CD8⁺ u ranim stadijumima bolesti, kao i obrnuta proporcija ovih ćelija u kasnijim fazama (22).

Poznato je da se unutar hronične periapeksne lezije nalaze epitelne ćelije. U oko 30–52% ovakvih lezija uočena je intenzivna proliferacija epitelnih ćelija (23–25). Pretpostavka je da tokom hronične inflamacije epitelne ćelije Malassezovih ostrvaca, pod uticajem citokina i faktora rasta, počinju da se dele i proliferišu (26). Ove ćelije predstavljaju progenitornu populaciju i imaju značaj u patogenezi radiksnih cista. U nekim radovima opisuju se radiksne ciste obložene trepljastim epitelom, posebno u regiji gornjih molara (27). Pretpostavlja se da trepljasti epitel potiče iz maksilarnog sinusa.

Destrukcija kosti posledica je aktivnosti osteoklasta i predstavlja jednu od glavnih patoloških promena koje se uočavaju tokom hroničnih periapeksnih lezija. Postoji više radova koji se dotiču ontogeneze, strukture i regulacije osteoklasta (28), kao i njihove funkcijske povezanosti sa osteoblastima (29). Tokom hroničnih periapeksnih lezija dolazi do resorpcije dentina i cementa. U tom procesu angažovani su odontoklasti za koje se zbog ultrastrukturne i histochemijske sličnosti smatra da pripadaju istoj ćelijskoj populaciji kao i osteoklasti (30).

Langerhansove ćelije su dendritične antigenprezentujuće ćelije, poreklom iz kostne srži, uključene pre svega u inicijaciji celularne imunske reakcije. Osim toga, Langerhansove ćelije imaju ulogu u procesima proliferacije i maturacije epitelnih ćelija (7, 31).

Medijatori u hroničnim periapeksnim lezijama

Citokini su polipeptidi male molekulske mase (obično ispod 30 kDa) koje sekretuju različite ćelije. Oni uključuju veliki broj jedinjenja: interleukine, interferone, citotoksične faktore i faktore rasta.

Smatra se da IL-1 i IL-8 imaju značaja u patogenezi periapeksnih lezija (32). IL-1 α i β su proinflamacijski interleukini koje stvaraju monociti, odnosno makrofagi, čiji su lokalni efekti brojni. Oni olakšavaju adheziju leukocita za endotel kapilara, stimulišu limfocite i neutrofilne granulocite, podstiču sintezu prostaglandina i proteolitičkih enzima, stimulišu resorpciju i inhibišu sintezu koštanog tkiva (33–35). U hroničnim periapeksnim lezijama kod čoveka najprisutniji je IL-1 β , dok je IL-1 α uključen u patogenezu eksperimentalno izazvanih periapeksnih lezija kod pacova (6, 36, 37). IL-6 stvaraju makrofagi, T-limfociti, kao i neke druge ćelije pod uticajem IL-1, faktora nekroze tumora- α i interferona- γ (38, 39). Takođe, pokazano je da se glavni Th-1 proinflamacijski citokin, interferon- γ redovno nalazi u periapeksnim lezijama (40). U drugim istraživanjima pokazano je da Th-2 citokini nisu nađeni (41). Uloga IL-6 u razvoju hroničnih periapeksnih lezija može biti povezana sa njegovim antiinflamacijskim svojstvima. Do sada ne postoje dokazi o njegovoj prisutnosti u periapeksnim lezijama, ali je u velikoj meri poznata njegova uloga u inflamiranoj gingivi kod bolesnika obolelih od periodontalnih bolesti. IL-8 predstavlja grupu citokina koje stvaraju monociti, keratinociti i fibroblasti pod uticajem IL-1 β i faktora nekroze tumora- α ,

čije je osnovno delovanje u procesu hemotakse i aktivacije neutrofilnih granulocita (34, 38). Pošto je akutna egzacerbacija periapeksnih lezija praćena masivnom infiltracijom neutrofilima, može se pretpostaviti da IL-8, zajedno sa nekim drugim hemotaksičkim molekulima, kao što su bakterijski peptidi i leukotrien B₄, ima značajnu ulogu u razvoju ove faze bolesti (42–44).

Faktori nekroze tumora su proinflamacijski citokini sa direktnim citotoksičkim efektom na određene ćelije. Smatra se da imaju određeni značaj u razvoju hroničnih periapeksnih lezija (38, 43, 44). Faktor nekroze tumora- α poreklom iz makrofaga i faktor nekroze tumora- β poreklom iz limfocita (limfotoksin) ispoljavaju brojne sistemske i lokalne efekte, slične onima koje ispoljava IL-1 (38, 45, 46). Postoje podaci u literaturi koji upućuju na prisustvo faktora nekroze tumora u granulomima i eksudatu kanala korena zuba sa hroničnim periapeksnim lezijama (47). Faktor transformacije rasta- β (TGF β) je, izgleda, glavni citokin koji sprečava inflamaciju u periapeksnoj leziji (58).

Lukić i saradnici su kvantitativnom analizom zastupljenosti ćelija koje ekspresiraju membranske imunoglobuline različitih klasa u difuznim mononukleusnim infiltratima dokazali predominaciju i IgG pozitivnih ćelija (60,65%) u odnosu na IgA (24,76%) i IgM (14,59%) pozitivne ćelije (5, 9, 19, 21). U fokalnim mononukleusnim infiltratima još izrazitije preovlađuju IgG (77,15%) pozitivne ćelije u odnosu na IgA (14,06%) i IgM (8,79%). Na osnovu ovih rezultata zaključeno je da je humoralna imunska reakcija od značaja za patogenezu periapeksnog granuloma. Pojava velikog broja B limfocita, a posebno IgG pozitivnih ćelija, ukazuje da fokalni infiltrat nastaje kao posledica egzacerbacije procesa (5, 9, 19, 49, 50).

U granulomima čoveka identifikovane su različite klase imunoglobulina (uglavnom IgG i IgA, retko IgM, IgE i sekretorni IgA) u plazmocitima (51) ili ekstracelularno (51). Postoje podaci da je koncentracija IgG u granulomima gotovo pet puta veća nego u zdravoj oralnoj mukozi (51). Imunoglobulini se nalaze i u plazmocitima koji naseljavaju zid radiksne ciste, kao i u cističnoj tečnosti. Koncentracija imunoglobulina u cističnoj tečnosti nekoliko puta je veća nego u serumu.

Prostaglandini i leukotrieni su molekuli koje sintetišu neutrofilni granulociti, makrofagi i druge ćelije pod uticajem različitih stimulusa. Pošto tokom akutnih epizoda bolesti može doći do masivne resorpcije koštanog tkiva, može se pretpostaviti da prostaglandini E₂ i I₂, koji imaju ulogu u aktivaciji osteoklasta, imaju važnu funkciju u ovom procesu. Visoke vrednosti prostaglandina E₂ utvrđene su u akutnim periapeksnim lezijama. Može se pretpostaviti da leukotrien B₄ ima važnu ulogu u patogenezi periapeksnih lezija, budući da ispoljava snažan hemotaksički efekat na neutrofilne granulocite i omogućava njihovu adheziju za endotelne ćelije. Utvrđeno je prisustvo visokih koncentracija leukotriena B₄ i leukotriena C₄ u akutnim fazama bolesti (4).

Prostaglandini su uključeni u mnoge aspekte zapaljenske reakcije, uključujući i vazodilataciju, povećanu

propustljivost krvnih sudova, resorpciju kosti, hemotaksu i bol. Lukić i sar. (5, 52) analizovali su korelacije histoloških, imunohistohemijskih nalaza i nivoa sinteze prostaglandina i pokazali su da su dobijeni rezultati u skladu sa stavom da prostaglandini nisu odgovorni samo za nastanak ciste i destrukciju kosti već da igraju i značajnu ulogu u simptomatologiji i imunopatogenezi granuloma. Prevalencija CD8+ ćelija citotoksično/supresorskog fenotipa, čija aktivacija može zavisi od prostaglandina, ukazuje na mogućnost da ove ćelije mogu imati regulacionu funkciju u imunopatogenezi granuloma. Tome ide u prilog nalaz veće koncentracije PGFF2- α u granulomu sa značajnom predominacijom CD8+ ćelija u odnosu na CD4+ ćelije (5, 52).

Jedna od prvih patohistoloških promena koje se uočavaju tokom razvoja periapeksnih lezija je destrukcija ekstracelularnog matriksa vezivnog tkiva. Ona je posledica delovanja proteolitičkih enzima. U patogenezi hroničnih periapeksnih lezija prisutna su najmanje četiri mehanizma destrukcije: osteoklastni, fagocitni, plazminogen-zavisni i matriks metaloproteinaza-zavisni mehanizam (44). Metaloproteinaze su uglavnom odgovorne za destrukciju najvećeg dela ekstracelularnog matriksa vezivnog tkiva, pre svega kolagena, fibronektina, laminina i proteoglikana. Utvrđeno je prisustvo matriks metaloproteinaza-1 i 2 u zidu radiksne ciste (53, 54).

Patogeneza hroničnih periapeksnih lezija

Inicijalne promene kod hroničnih periapeksnih lezija vezane su za infekciju i, kasnije, nekrozu pulpe. Endodontski prostor, naročito u predelu apeksa, predstavlja sredinu pogodnu za razvoj mešovite, uglavnom anaerobne bakterijske komune. Najveći broj vrsta u endodontskom prostoru zapravo nisu invazivne (55). Biološki mehanizmi njihovog delovanja su višestruki. Oni mogu da pokrenu imunološke reakcije budući da imaju antigeni potencijal. Takođe ispoljavaju mitogeni i hemotaksički efekat, deluju na krvne sudove, luče proteolitičke enzime i imaju sposobnost da izazovu histolizu. U stanju su da aktivišu odbrambene ćelije domaćina. Inflamacija koja se razvija u periapeksnom prostoru ima za cilj da spreči širenje infekcije. Ona je obično posledica delovanja bakterijske flore, ali i slučajna trauma, povreda tokom endodontskog tretmana ili iritacija prouzrokovana hemijskim sredstvima ili materijalom za punjenje kanala korena zuba, takođe, mogu u kratkom vremenu dovesti do intenzivne akutne reakcije domaćina. To je obično praćeno bolom i osetljivošću zuba na perkusiju. Patohistološke promene ograničene su na apeksni deo periodoncijuma i susednu spongiozu. Njih karakteriše hiperemija, venska staza, edem, ekstrasvazacija neutrofilnih granulocita i monocita, kao i ograničena resorpcija kosti (56, 57).

Neutrofilni granulociti, u slučaju da se infekcija proširi na periapeksna tkiva, mogu da eliminišu bakterije procesom fagocitoze. Istovremeno, monociti i makrofagi počinju da

luče leukotriene i prostaglandine. Oni (posebno leukotrien B₄) privlače nove neutrofilne granulocite i makrofage u područje zapaljenja. Takođe, imaju značaja i u aktivaciji osteoklasta. U nekoliko narednih dana resorpcija kosti biće dovoljno masivna da može da se utvrdi radiografski (58). Ova inicijalna resorpcija kosti može da bude sprečena indometacinom, koji inhibiše enzim ciklooksigenazu i tako sprečava sintezu prostaglandina (59). Makrofagi takođe luče različite medijatore, među kojima su najvažniji proinflamacijski (IL-1 i faktor nekroze tumora- α) i hemotaksički citokini (IL-8). Oni intenziviraju vaskularne reakcije u tkivu, resorpciju kosti i destrukciju ekstracelularnog matriksa vezivnog tkiva. U daljem razvoju periapeksne lezije može doći do: izlećenja, intenziviranja procesa sa formiranjem apscesa ili proces može da pređe u hroničnu fazu.

U slučaju da je iritacija (bakterije i njihovi produkti) konstantno prisutna inicijalna periapeksna lezija postepeno menja svoje karakteristike i postaje infiltrisana velikim brojem makrofaga, limfocita i plazmocita. Takođe, jasno je odvojena od okolnog tkiva dobro razvijenom kapsulom izgrađenom od debelih kolagenih vlakana. Ovo se može protumačiti kao mirna, asimptomatska faza bolesti u kojoj postoji dominacija T- u odnosu na B-limfocite (44). Aktivisani T-limfociti proizvode različite medijatore koji usporavaju sintezu proinflamacijskih citokina (IL-1 i faktor nekroze tumora- α), čime vrše supresiju osteoklasta i preveniraju resorpciju kosti. S druge strane, T-limfociti luče citokine (transformišući faktor β) koji imaju stimulatívni efekat na proliferaciju fibroblasta i krvnih kapilara, a time doprinose očuvanju vezivnog tkiva (56). Ova mirna i asimptomatska faza može trajati godinama, međutim, krhka ravnoteža između domaćina i bakterija može da se naruši bilo kada, što dovodi do akutne egzacerbacije bolesti.

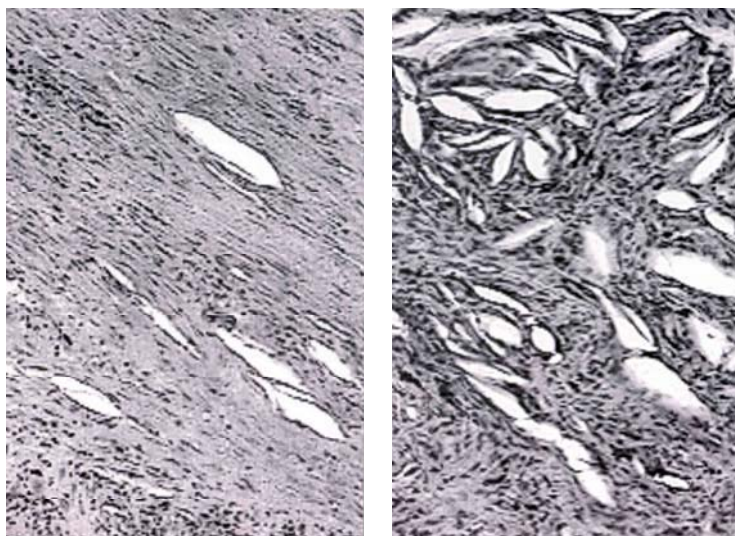
Patohistološke granulome čini granulaciono tkivo bogato infiltrisano ćelijama, sa dobro razvijenom kapsulom. Istraživanja su pokazala da je više od 50% granuloma epitelizovano (24). Epitelne ćelije proliferišu u različitim pravcima, stvarajući iregularnu epitelnu masu u kojoj se nalazi infiltrisano vezivno tkivo i krvni sudovi. U nekim slučajevima epitel može proliferisati u pravcu *foramen apicis dentis* i potpuno ga zatvoriti (60). U tim slučajevima formira se epitelni pripoj sa bazalnom laminom i hemidezmosomima na pulpnoj površini dentina (60). Vezivno tkivo granuloma sadrži male krvne sudove, limfocite, plazmocite i makrofage. U ovoj fazi bolesti T-limfociti su brojniji od B-limfocita, kao što su CD4+ (T-helper) brojniji od CD8+ (citotoksični T) ćelija (8–12, 17, 36). Granulom ima dobro razvijenu kapsulu koja je čvrsto pripojena za koren zuba, tako da prilikom ekstrakcije može da bude uklonjena zajedno sa zubom.

Iako se smatra da radiksne ciste nastaju kao direktne sekvele dentalnih granuloma, ne razvija se svaki granulom u cistu. Incidencija radiksnih cisti kreće se od 6 do 55% u odnosu na sve periapeksne lezije (24). Istraživanja upućuju na to da bi incidencija cisti u odnosu na ostale periapeksne lezije mogla biti daleko ispod 20% (44).

Formiranje pravih cista razmatra se kroz tri faze (27). U prvoj fazi proliferišu Malassezove epitelne ćelije pod uticajem faktora rasta koje sintetišu različite ćelije koje se nalaze u periapexnim granulomima. U sledećoj fazi bolesti dolazi do razvoja epitelom obložene mikrošupljine. Postoje dve hipoteze o nastanku šupljine. Prema prvoj, nedostatak hranljivih materija zbog udaljavanja epitelnih ćelija od krvnih sudova dovodi do nekroze i likvefakcije centralno postavljenih epitelnih ćelija (27). Postulati druge teorije odnose se na akutnu egzacerbaciju i formiranje apscesa koji okružuje proliferišući epitel (60). U trećoj fazi mikrocista se uvećava. Tačan mehanizam povećanja šup-

ma. Vezivno tkivo ciste sadrži veliki broj krvnih sudova i ćelija zapaljenskog infiltrata, pretežno T- i B-limfocita, plazmocita i makrofaga, dok su neutrofilni granulociti retko prisutni (12).

U šupljini i zidu radiksne ciste često su prisutni kristali holesterola. Oni se uočavaju u obliku uzanih, izduženih pukotina (slika 3). Veruje se da kristali holesterola vode poreklo od raspadnutih eritrocita, limfocita, plazmocita i makrofaga ili lipida iz krvne plazme (27). Moguće je da oba mehanizma doprinose kristalizaciji holesterola. Radiksne ciste, kod kojih kristali holesterola čine najveći deo, označavaju se kao periapexni holosteatom (27).



Sl. 3 – Kristali holesterola u šupljinama i zidovima radiksnih cista

ljine nije sasvim poznat. Ranije teorije bazirane na razlici u osmotskim pritiscima (60) ustupile su mesto novijim, mnogo verovatnijim teorijama, baziranim na molekularno biološkim objašnjenjima (61, 62). Činjenica da radiksna cista sa lumenom otvorenim prema *foramenu apicis dentis* može da raste, eliminiše osmotski pritisak kao potencijalni mehanizam u nastanku radiksni cisti. Sa druge strane postoje dokazi o uključenosti molekularnih mehanizama u proces razvoja ciste. Makrofagi koji se nalaze u zidu ciste sekretuju prostaglandine, koji difunduju u okolno tkivo (62). U zidu ciste nalazi se i veliki broj T-limfocita koji luče citokine (12). Prostaglandini i citokini stimulišu osteoklaste koji resorbuju koštano tkivo. Postoje radovi koji dokazuju prisustvo metaloproteinaze-1 i 2 u zidu radiksne ciste (53).

Osnovne patohistološke karakteristike prave radiksne ciste su šupljina ciste obložena epitelom, inflamirano vezivno tkivo i prisustvo vezivne kapsule. Šupljina sadrži nekrotično tkivo i eritrocite, čije se prisustvo dovodi u vezu sa hemoragijom. Istraživanja pomoću elektronskog mikroskopa pokazala su da epitelne ćelije bazalnog sloja poniru u vezivno tkivo u obliku dugačkih traka, što upućuje na hroničnu inflamaciju (44). Takođe, epitelni pokrivač ciste je u velikoj meri infiltrisan neutrofilnim granulociti-

Imunske reakcije u hroničnim periapexnim lezijama

U imunopatogenezi hroničnih periapexnih lezija uključene su obe imunske reakcije organizma, celularna i humoralna. Imunski kompleks antigen-antitelo formira se kada se antigen (bakterija ili neki njen produkt) veže za IgG ili IgM. Nastali kompleks vezuje se za trombocite, što dovodi do oslobađanja vazoaktivnih amina i posledično, do povećane vaskularne permeabilnosti i hemotakse neutrofilnih granulocita (32). Torabinejad i saradnici (59) pokazali su da imunski kompleks antigen-antitelo, stavljen u kanal korena eksperimentne životinje, vodi do brzog razvoja periapexne lezije, koja je praćena masivnim gubitkom koštanog tkiva i akumulacijom velikog broja neutrofilnih granulocita i osteoklasta. Sličan eksperiment ponavljen je sa istim dozama antigena, primenjenih na isti način, preko kanala korena u periodoncijum. Radiološka i histološka istraživanja pokazala su razvoj imunološke reakcije Arthusovog tipa. Koncentracija imunskih kompleksa, različitih klasa imunoglobulina, kao i C3 komponente komplementa, u serumu bolesnika sa hroničnim periapexnim lezijama bila je ista ili neznatno povišena u odnosu na bolesnike sa zdravim periodoncijumom koji su služili

kao kontrolna grupa. Nasuprot tome, u akutnim fazama bolesti uočeno je značajno povećanje imunskih kompleksa u odnosu na kontrolnu grupu.

Postoje brojni radovi koji se dotiču uloge T-limfocita u nastanku i razvoju hroničnih periapikalnih lezija. Wallstorm i saradnici (63) trepanirali su *cavum dentis* i izložili pulpu zuba uticajima bakterijske flore kod timektomisanih pacova koji su služili kao eksperimentalna grupa i kod zdravih životinja koje su služile kao kontrolna grupa. Histološka analiza uzoraka uključivala je merenje veličine defekata u alveolnoj kosti i broja osteoklasta. Rezultati su pokazali da između eksperimentalne i kontrolne grupe ne postoje statistički značajne razlike. Do sličnih rezultata došao je i Waterman čija su istraživanja pokazala da nema razlika u patohistološkim karakteristikama periapikalnih lezija između životinja na

imunosupresivnoj terapiji i zdravih životinja (64). Ovi rezultati sugerišu da je patogeneza periapikalnih lezija multifaktorni fenomen koji ne zavisi samo od prisustva limfocita. Pored T- i B-limfocita, u periapikalnim lezijama prisutni su i NK limfociti (65). Yamasaki i saradnici (66) pokazali su da se na eksperimentnom modelu nekroza pulpe širila u koronarno-apikalnom pravcu, dok je periapikalna lezija inicijalno bila postavljena u meziodistalnom smeru.

Tek bolje poznavanje karakteristika inflamacijske lezije u periodoncijumu, posebno sa aspekta kvalitativne i kvantitativne strukture imunokompetentnih ćelija, kao i redosleda događaja, može da doprinese razumevanju bioloških mehanizama uključenih u nastanak i razvoj hroničnih zubnih periapikalnih lezija.

L I T E R A T U R A

1. *Miller WD*. The microorganisms of the human mouth. Philadelphia: White dental MFG Co; 1890.
2. *Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ*. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1965; 20: 340–9.
3. *Sundquist G*. Bacteriological studies of necrotic pulps. Umea: University of Umea; 1976.
4. *Cotti E, Torabinejad M*. Detection of leukotriene C4 in human periradicular lesions. *Int Endod J* 1994; 27(2): 82–6.
5. *Lukić A*. Immunohistochemical analysis of cells in periapical granuloma [dissertation]. Belgrade: School of Dental Medicine; 1987. (Serbian)
6. *Tani-Ishii N, Wang CY, Stashenko P*. Immunolocalization of bone-resorptive cytokines in rat pulp and periapical lesions following surgical pulp exposure. *Oral Microbiol Immunol* 1995; 10(4): 213–9.
7. *Suzuki T, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K*. Immunohistochemical analysis of CD1a-labeled Langerhans cells in human dental periapical inflammatory lesions – correlation with inflammatory cells and epithelial cells. *Oral Dis* 2001; 7(6): 336–43.
8. *Kopp W, Schwarting R*. Differentiation of T lymphocyte subpopulations, macrophages, and HLA-DR-restricted cells of apical granulation tissue. *J Endod* 1989; 15(2): 72–5.
9. *Lukić A, Arsenijević N, Vujanić G, Ramić Z*. Quantitative analysis of the immunocompetent cells in periapical granuloma: correlation with the histological characteristics of the lesions. *J Endod* 1990; 16(3): 119–22.
10. *Marton IJ, Kiss C*. Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions. *Int Endod J* 1993; 26(2): 131–6.
11. *Piattelli A, Artese L, Rosini S, Quaranta M, Musiani P*. Immune cells in periapical granuloma: morphological and immunohistochemical characterization. *J Endod* 1991; 17(1): 26–9.
12. *Torabinejad M, Kettering JD*. Identification and relative concentration of B and T lymphocytes in human chronic periapical lesions. *J Endod* 1985; 11(3): 122–5.
13. *Stock CJR, Gulabivala K, Walker RT, Goodman JR*. Color atlas and text of endodontics. 2nd ed. London: Mosby-Wolfe; 1995.
14. *Weine FS*. Endodontic therapy. 4th ed. St Louis: Mosby; 1995.
15. *Kawahara I, Takano Y*. Segregated localization of immunocompetent cells and osteoclasts in the periodontal ligament of the rat molar. *Arch Histol Cytol* 1995; 58(3): 345–55.
16. *Moreira PR, Santos DF, Martins RD, Gomez RS*. CD57+ cells in radicular cyst. *Int Endod J* 2000; 33(2): 99–102.
17. *Nilsen R, Johannessen AC, Skaug N, Matre R*. In situ characterization of mononuclear cells in human dental periapical inflammatory lesions using monoclonal antibodies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58(2): 160–5.
18. *Matsuo T, Ebisu S, Shimabukuro Y, Ohtake T, Okada H*. Quantitative analysis of immunocompetent cells in human periapical lesions: correlations with clinical findings of the involved teeth. *J Endod* 1992; 18(10): 497–500.
19. *Lukić A, Arsenijević N, Ramić Z*. Immunopathology of the periapical granuloma formation. *G Mal Infett Parasit* 1990; 42: 657–9. (Italian)
20. *Lukić A, Arsenijević N, Vujanić G*. Immunocompetent cells in periapical granuloma I – presence and relative relation between T and B lymphocyte. *Stomatol Glas Srb* 1985; 32: 323–8. (Serbian)
21. *Lukić A, Arsenijević N, Vujanić G, Ramić Z*. Immunocompetent cells in periapical granuloma II – quantita-

- tive relations of T-lymphocyte subpopulation. *Stom Glas Srb* 1987; 34: 277–83. (Serbian)
22. *Fernando K, Gulabivala K, Barrett AW.* The preparation of periapical lesions for flow cytometry. *Int Endod J* 2000; 33(2): 103–12.
 23. *Freeman N.* Histopathological investigation of dental granuloma. *J Dent Res* 1931; 11: 176–200.
 24. *Ramachandran Nair PN, Pajarola G, Schroeder HE.* Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81(1): 93–102.
 25. *Seltzer S, Soltanoff W, Bender IB.* Epithelial proliferation in periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27(1): 111–21.
 26. *Takahashi K, MacDonald D, Murayama Y, Kinane D.* Cell synthesis, proliferation and apoptosis in human dental periapical lesions analysed by in situ hybridisation and immunohistochemistry. *Oral Dis* 1999; 5(4): 313–20.
 27. *Shear M.* Cysts of the oral regions. 3rd ed. Oxford: Wright; 1992.
 28. *Mundy JR.* Local factor regulating osteoclast function. In: *Rifkin BR, Gay CV*, editors. *Biology and physiology of the osteoclast*. Boca Raton: CRC Press; 1992. p. 171–86.
 29. *Puzas JE, Ishibe M.* Osteoblast/osteoclast coupling. In: *Rifkin BR, Gay CV*, editors. *Biology and physiology of the osteoclast*. Boca Raton: CRC Press; 1992. p. 337–56.
 30. *Sahara N, Okafuji N, Toyoki A, Ashizawa Y, Deguchi T, Suzuki K.* Odontoclastic resorption of the superficial nonmineralized layer of predentine in the shedding of human deciduous teeth. *Cell Tissue Res* 1994; 277(1): 19–26.
 31. *Lombardi T, Hauser C, Budtz-Jorgensen E.* Langerhans cells: structure, function and role in oral pathological conditions. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(5): 193–202.
 32. *Torabinejad M.* Mediators of acute and chronic periradicular lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78(4): 511–21.
 33. *Rodini CO, Lara VS.* Study of the expression of CD68+ macrophages and CD8+ T cells in human granulomas and periapical cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92(2): 221–7.
 34. *Oppenheim JJ.* Foreword. In: *Thomson AW*, editor. *The cytokine handbook*. 2nd ed. London: Academic Press; 1994. p. XVII–XX.
 35. *Suzuki T, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K.* Expression of inducible nitric oxide synthase and heat shock proteins in periapical inflammatory lesions. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(8): 488–93.
 36. *Barkhordar RA, Hussain MZ, Hayashi C.* Detection of interleukin-1 beta in human periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73(3): 334–6.
 37. *Matsuo T, Ebisu S, Nakanishi T, Yonemura K, Harada Y, Okada H.* Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta periapical exudates of infected root canals: correlations with the clinical findings of the involved teeth. *J Endod* 1994; 20(9): 432–5.
 38. *Danin J, Linder LE, Lundqvist G, Andersson L.* Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1 in chronic periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90(4): 514–7.
 39. *Takeichi O, Hayashi M, Tsurumachi T, Tomita T, Ogi-hara H, Ogiso B, et al.* Inducible nitric oxide synthase activity by interferon-gamma-producing cells in human radicular cysts. *Int Endod J* 1999; 32(2): 124–30.
 40. *Lukić A, Popadić D.* Involment of cells which produce interferon- γ in periapical granuloma. *Stomatol Glas Srb* 2000; 47: 21–4. (Serbian)
 41. *Lukić A, Popadić D, Ramić Z, Mostarica-Stojković M.* Predominance of Th-1 derived cytokine in the periapical lesions. *J Dent Res* 1998; 77 spec No B: 982.
 42. *Jordan RC, Daniels TE, Greenspan JS, Regezi JA.* Advanced diagnostic methods in oral and maxillofacial pathology. Part I: molecular methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92(6): 650–69.
 43. *Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T.* Involvement of substance P, mast cells, TNF-alpha and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(3): 175–80.
 44. *Nair PN.* Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontol* 2000 1997; 13: 121–48.
 45. *Miller GA, DeMayo T, Hutter JW.* Production of interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue. *J Endod* 1996; 22(7): 346–51.
 46. *Ruddle NH.* Tumor necrosis factor-beta (lymphotoxin-alpha). In: *Thomson AW*, editor. *The cytokine handbook*. 2nd ed. London: Academic Press; 1994. p. 305–19.
 47. *Safavi KE, Rossomando EF.* Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *J Endod* 1991; 17(1): 12–4.
 48. *Lukić A.* Transforming growth factor β is a major down-regulatory cytokine in periapical lesions. *Balk J Stom* 2000; 4: 157–63.
 49. *Lukić A.* Immunocompetent cells in periapical granuloma III – quantitative relations of B-lymphocyte subpopulation. *Stomatol Glas Srb* 1989; 36(3): 165–74. (Serbian)

50. *Lukić A*. Immunopathophysiology of pulp disease in apical parodontium. In: *Milenković P*, editor. Pathological physiology. Belgrade: Belgrade University; 2003. p. 176–84.
51. *Kuntz DD, Genco RJ, Guttuso J, Natiella JR*. Localization of immunoglobulins and the third component of complement in dental periapical lesions. *J Endod* 1977; 3(2): 68–73.
52. *Lukić A, Kostić V, Ramić Z*. Involment of alpha prostaglandin F2 in periapical granuloma: corelation to immunohistologic image. *Stomatol Glas Srb* 1988; 35: : 189–202.
53. *Shin SJ, Lee JI, Baek SH, Lim SS*. Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions. *J Endod* 2002; 28(4): 313–5.
54. *Tsai CH, Huang FM, Yang LC, Chou MY, Chang YC*. Immunohistochemical localization of cyclooxygenase-2 in radicular cysts. *Int Endod J* 2002; 35(10): 854–8.
55. *Jiang Y, Schilder H*. An optimal host response to a bacterium may require the interaction of leukocytes and resident host cells. *J Endod* 2002; 28(4): 279–82.
56. *Elovic AE, Gallagher GT, Kabani S, Galli SJ, Weller PF, Wong DT*. Lack of TGF-alpha and TGF-beta 1 synthesis by human eosinophils in chronic oral ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81(6): 672–81.
57. *Takeichi O, Saito I, Tsurumachi T, Moro I, Saito T*. Expression of inflammatory cytokine genes in vivo by human alveolar bone-derived polymorphonuclear leukocytes isolated from chronically inflamed sites of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1996; 58(4): 244–8.
58. *Laux M, Abbott PV, Pajarola G, Nair PN*. Apical inflammatory root resorption: a correlative radiographic and histological assessment. *Int Endod J* 2000; 33(6): : 483–93.
59. *Torbinejad M, Clagett J, Engel D*. A cat model for the evaluation of mechanisms of bone resorption: induction of bone loss by simulated immune complexes and inhibition by indomethacin. *Calcif Tissue Int* 1979; 29(3): : 207–14.
60. *Toller PA*. The osmolality of fluids from cysts of the jaws. *Br Dent J* 1970; 129(6): 275–8.
61. *Birkedal-Hansen H*. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 64 (5 Suppl): 474–84.
62. *Formigli L, Orlandini SZ, Tonelli P, Giannelli M, Martini M, Brandi ML*, et al. Osteolytic processes in human radicular cysts: morphological and biochemical results. *J Oral Pathol Med* 1995; 24(5): 216–20.
63. *Wallstrom JB, Torabinejad M, Kettering J, McMillan P*. Role of T cells in the pathogenesis of periapical lesions. A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76(2): 213–8.
64. *Waterman PA*. Development of periapical lesions in immunosupressed rats. Loma Linda: University; 1992.
65. *Kettering JD, Torabinejad M*. Presence of natural killer cells in human chronic periapical lesions. *Int Endod J* 1993; 26(6): 344–7.
66. *Yamasaki M, Kumazawa M, Kohsaka T, Nakamura H, Kameyama Y*. Pulpal and periapical tissue reactions after experimental pulpal exposure in rats. *J Endod* 1994; 20(1): 13–7.

Rad je primljen 30. IX 2004. god.