



Patofiziološki mehanizmi nastanka radikularnih cista vilice

S. Čolić¹, M. Jurišić¹, V. Jurišić²

¹Stomatološki fakultet Beograd, Klinika za oralnu hirurgiju,

²Medicinski fakultet Kragujevac, Kragujevac, Srbija

rezime Radikularne ciste su inflamatorne patološke lezije koje se razvijaju na vrhu korena avitalnog zuba cističnom transformacijom prethodno formiranog epitelnog granuloma. Humoralni i celularni imunitet imaju važnu ulogu u mehanizmu nastanka ovih lezija. Najvažniji medijatori u razvoju periapikalnih lezija su proinflamatorni citokini TNF- α (faktor nekroze tumora- α), IL-1(interleukin-1) i IL-6 (Interleukin-6). Proizvode ih kako odbrambene ćelije, tako i ćelije lokalnog tkiva u različitom stepenu. Svi ovi citokini učestvuju u koštanoj homeostazi, uključujući i koštanu resorpciju u maksilofacijalnom skeletu. Cilj ovog rada je da pokaže osnovne mehanizme nastanka radikularnih cista vilice, ukaže na klinički značaj kao da se pojasni ulogu citokina u patofiziološkim procesima.

Ključne reči: radikularne ciste, epidemiologija, histologija, imunologija, citokini

UVOD

Ciste vilica su intrakoštane patološke lezije koje mogu, ali ne moraju biti vezane za zub. Uglavnom su benignog karaktera. Ponekad dostižu velike dimenzije i mogu da dovedu do patološke frakture. Ciste se daleko češće nalaze u vilicama nego u drugim delovima skeleta zbog prisustva ostataka odontogenog epitela. Od svih cista vilica, odontogene su najučestalije, a među njima radikularne ciste zauzimaju prvo mesto po učestalosti. Većina viličnih cista ima slično ponašanje i uglavnom rastu sporo i ekspanzivno.¹ Medjusobno se razlikuju po odnosu prema zubima, a njihova radiološka prezentacija može da ukaže i na njihovu prirodu.

U toku poslednjih nekoliko decenija uradjene su brojne studije sa ciljem da se potpunije shvati etiologija, patogenesa i razvoj radikularnih cista. Radikularne ciste su inflamatorne patološke lezije koje se razvijaju na vrhu korena avitalnog zuba cističnom transformacijom prethodno formiranog epitelnog granuloma. Lumen ciste obložen je ep-

itelom. Ukoliko je cista u potpunosti zatvorena i ne komunicira sa kanalom korena zuba radi se o pravoj cisti. Međutim, ukoliko postoji komunikacija takve ciste se nazivaju lažnim ili "pocket" cistama. Radikularne ciste se dele u dve grupe: a) apikalne i lateralne i b) rezidualne ciste^{1,2}

ETIOLOGIJA

Za nastanak svih cista, pa tako i radikularnih, neophodno je prisustvo epitelnih ćelija. Izvor epitela za radikularne ciste predstavljaju ostaci Hartwigove membrane koji se nalaze u periodoncijumu zuba, a posledica su njene nepotpune dezintegracije. Ove nakupine epitela nazivaju se Mallasezova epitelna ostrvca i nalaze se u stanju mirovanja sve dok ih neki stimulus ne pobudi. Pod uticajem bakterija i njihovih produkata, ali i drugih faktora (mehanički, hemijski, antigeni) menja se metabolička aktivnost ovih ćelija i počinje njihova proliferacija. Osim Malasezovih ćelija, izvor epitelnih ćelija mogu biti i epitelne ćelije sinusa, fistuloznog kanala i cervikularne epitelne ćelije.^{1,2,3,4}

EPIDEMIOLOGIJA

Radikularne ciste su najčešće cistične lezije u vilicama (preko 50% svih cističnih lezija). Prisustvo više cista kod jednog pacijenta ukazuje na postojanje sklonosti pojedinaca ka nastajanju radikularnih cista.

Podaci o učestalosti pojave radikularnih cista se razlikuju u znatnoj meri od autora do autora, pre svega zbog upotrebe različitih kriterijuma. Mnogi autori za verifikaciju cista zahtevaju prisustvo očuvanog kontinuiranog epitelnog sloja - odnosno pregled ciste "in toto" pravljenjem serije isečaka, dok neki priznaju i prisustvo diskontinuiranog epitelnog omotača (fragmentiran ili epitelizovan periapikalni granulom) u slučajnom isečku. Ako se upotrebe striktni kriterijumi učestalost radikularnih cista je 15% u odnosu na sve periapikalne lezije.

Radikularne ciste mogu da se razvijaju u svim starosnim kategorijama, mada izuzetno retko pre desete godine, a najveća učestalost je u srednjem životnom dobu. Nešto češće su zastupljene kod muškaraca (oko 63%) i u gornjoj vilici (60%) i to posebno u predelu prednjih zuba, a najčešće na bočnim sekutićima.

PATOGENEZA NASTANKA RADIKULARNIH CISTA

Radikularne ciste su inflamatorne lezije koje nastaju kao posledica nekroze pulpe pod uticajem bakterija iz usne duplje.^{1,5} Način na koji ove bakterije i njihovi produkti dospevaju do periapikalnog tkiva dobro je poznat. Naime, ustanovljeno je da usnu duplju naseljava preko 300 vrsta mikroorganizama. Kada se usled karijesa naruši integritet tvrdih zubnih tkiva, put prema kavumu pulpe je otvoren. U inficiranoj pulpi zastupljena je mešovita flora, ali vremenom se smanjuje količina kiseonika i pojavljuje dominacija anaeroba. Pod uticajem bakterija dolazi do nekroze pulpe. Bakterije veoma retko prodiru u periapikalno tkivo, ali zato luče brojne produkte koji su odgovorni za širenje inflamatorne reakcije i formiranje periapikalnih lezija, između ostalih i radikularnih cista. Opisana su tri osnovna načina na koji mikroorganizmi doprinose širenju inflamatorne reakcije u periapikalno tkivo.^{6,7}

Prvi je sekrecija proteolitičkih enzima (hijaluronidaza, kolagenaza, proteaze, fibrinolizini) koji razgrađuju okolno tkivo.^{2,4} Drugi način je vezan za oslobađanje određenih produkata (LPS, toksini, enzimi) koji stimulišu ćelije domaćina da one luče enzime koji imaju sposobnost degradacije tkiva. Treći način na koji bakterije deluju jeste aktivacija imunih ćelija domaćina koje onda luče citokine i druge brojne medijatore inflamacije.^{6,7,8}

Direktnim i indirektnim delovanjem mikroorganizama u apikalnom predelu zuba formira se apikalni granulom, sastavljen od granulacionog tkiva koje je bogato infiltrirano odbrambenim ćelijama.^{8,9,10,11} Ovaj inflamatorni odgovor ima za cilj da spreči dalji prodor mikroorganizama u periapikalno tkivo. U akutnoj fazi dominiraju makrofagi i neutrofil, dok u hroničnim lezijama prevladavaju limfociti, makrofagi, plazma ćelije. Neutrofil ima ulogu da eliminišu mikrobe, a monociti i makrofagi proizvode leukotrine i prostaglandine.⁷ Leukotrini deluju hemotaktički na neutrofile i makrofage i povećavaju njihovu koncentraciju u leziji. Aktivirani makrofagi počinju da proizvode proinflamatorne citokine, TNF- α (faktor nekroze tumora- i IL-1 (Interleukin-1), kao i hemotaktičke citokine, IL-8 (Interleukin-8), i prostaglandine koji su odgovorni za aktivaciju osteoklasta.

Apikalni granulomi mogu biti epitelizovani i neepitelizovani. 30-52% granuloma sadrži proliferisani epitel koji vodi poreklo od Malasezovih epitelnih ostrvaca i koji je neophodan za formiranje cista. Do proliferacije epitela dolazi pod uticajem određenih inicijativnih faktora, a najčešće su to infektivni agensi iz kanala korena zuba, hemijski agensi ili trauma.¹¹ Proces nastajanja cista odvija se u tri faze. (Shema 1)

TABELA 1

OSNOVNE KARAKTERISTIKE RADIKULARNIH CISTA

Glavne karakteristike

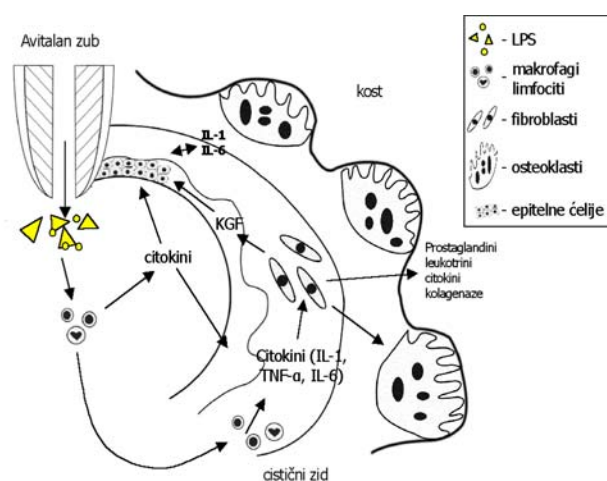
- formira se kost oko apeksa korena avitalnog zuba
- nastaju od epitelne proliferacije u apikalnom granulomu
- asimptomatske dok se ne pojavi infekcija

Dijagnostika

- radiogram
- avitalan zub
- histološki nalaz

Terapija

- hirurgija
- nema recidiva

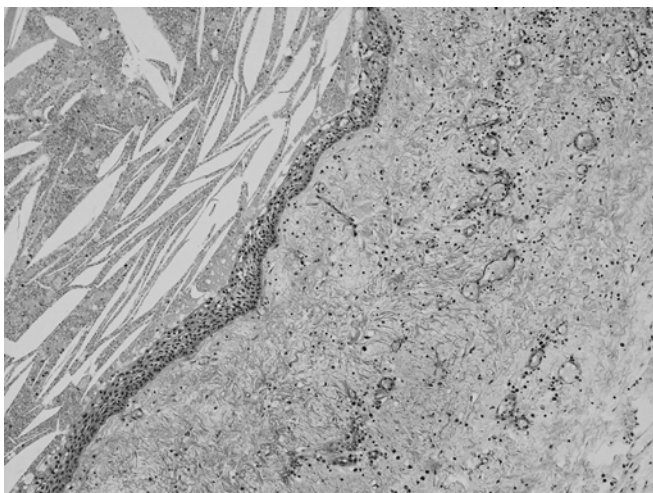


HEMA 1

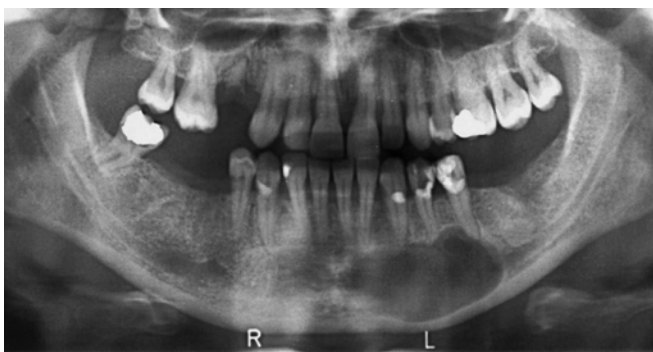
MEHANIZAM DEJSTVA CITOKINA U NASTANKU RADIKULARNIH CISTA

I faza - faza epitelne proliferacije

– Izvor epitelnih ćelija u apikalnom granulomu predstavljaju Mallasezova ostrvca, zaostala u tkivu parodonticijuma posle dezintegracije Hertwigove duplikature. Delovanjem određenih stimulusa (najčešće infektivnih agenasa) epitelne ćelije se prevode iz stanja mirovanja u aktivno stanje i dolazi do njihove proliferacije i formiranja većih nakupina ovih ćelija u blizini apikalnog foramena u vezivnom tkivu granuloma.¹¹ Kao najmoćniji stimulatori proliferacije navode se citokini i faktori rasta koje proizvode aktivirane odbrambene ćelije.¹² Kontinuiranom proliferacijom epitela nastaju trake epitela koje se prostiru u



SLIKA 1.
IMUNOHISTOHEMIJA RADIKULARNE CISTE (BOJENJE
H&E, UVEĆANJE 400X)



SLIKA 2
RADIOGRAFIJA RADIKULARNE CISTE



SLIKA 3
OPERACIJA I ENUKLEACIJA RADIKULARNE CISTE

svim pravcima i formiraju trodimenzionalnu mrežu koja ima arkadni izgled na histopatološkim preparatima. Kasnije se trake spajaju i nastaju ostrvca ili ploče epitela.

II faza -Stvaranje cistične mikropukotine obložene epitelom

– Stvaranje mikrocistične pukotine predstavlja ključni momenat u nastanku cista jer se od tog trenutka menja karakter periapikalne lezije. Jednom nastala cistična pukotina nastavlja da raste i progredijentno se uvećava nezavisno od prisustva faktora koji je doveo do njenog nastanka. Pukotina vremenom postaje okruglasta ili ovalna i počinje da se puni karakterističnim cističnim sadržajem. Tačan mehanizam nastanka mikrocistične pukotine još uvek nije poznat, ali su se vremenom iskristalisale dve pretpostavke: a) po prvoj (teorija apscesa) u vezivnom tkivu granuloma pod uticajem proteolitičkih enzima dolazi do formiranja apscesa, a epitelne ćelije zatim oblažu ovu šupljinu; b) po drugoj pretpostavci (teorija poremećene ishrane) mikropukotine u nakupinama epitelnog tkiva nastaju degeneracijom i izumiranjem centralnih ćelija. U novije vreme ova druga pretpostavka ima više pristalica jer je histološki potkrepljena. Objašnjenje za drugu pretpostavku: u masi proliferisanog epitela prisutan je intercelularni edem; vremenom, mestimično dolazi do stapanja ove tečnosti i formiranja mikrocista; spajanjem mikrocista nastaju prave epitelne mikropukotine. Moguće je da u centralnim ćelijama apikalnog granuloma dolazi i do autolize epitelnih ćelija (na ovo ukazuje visok nivo fosfataze i visoka proteolitička aktivnost u ovim ćelijama). Istovremeno je zapaženo da su epitelne ćelije u apikalnom granulomu labavo međusobno vezane (manji broj dezmozomalnih veza). Degeneracija epitelnih ćelija uslovljena je i imunološkim procesima.

III faza – uvećanje ciste

Ovu fazu karakteriše stalan, progredijentan rast koji više nije vezan za prisustvo uzročnika nastanka ciste. Rast ciste praćen je istovremenom destrukcijom okolne kosti. Prvu hipotezu o uvećanju cista postavio je Toller.¹³ Čelijski zid se ponaša kao semipermeabilna membrana, a ciste rastu usled povećanog hidrostatskog pritiska unutar cističnog sakusa. Na ovaj način ciste mehanički resorbuju okolnu kost. Ova teorija je dugo godina bila važeća i neprikosnovenjena. Danas je prihvaćen čelijski, odnosno imunski i biohemijski aspekt cističnog rasta.^{9,12} Makrofagi kojima je cista bogato infiltrisana obezbeđuju kontinuiranu produkciju prostaglandina koji difunduju u okolno tkivo i aktivacijom osteoklasta vrše destrukciju kosti.

Produkcija prostaglandina omogućena je delovanjem proinflamatornih citokina koji su važni medijatori inflamatornih reakcija. T-limfociti takodje proizvode citokine i prostaglandine.⁷ U toku rasta cista istovremeno sa resorpcijom kosti odvijaju se i reparatorni procesi akumulacijom gustog kolagenofibrilarnog supstrata. Potpuna reparacija onemogućena je prisustvom kolagenaza u cističnom zidu koje razaraju ovaj supstrat.

HISTOPATOLOGIJA

Cistični zid radikularnih cista sagradjen je od gustog vezivnog tkiva koje je prema lumenu obloženo pločasto slojevitim epitelom koji može da pokazuje egzocitozu, spongiozu ili hiperplaziju. Ponekad epitelni sloj cističnog zida sadrži razbacana hijalina tela – koja se nazivaju Rush-ton-ova telašca. Ona se identifikuju kao male ograničene nakupine eozinofilnog materijala sa valovitim kondenzovanim kolagenoma na periferiji koji je često okružen limfocitima i višejedarnim džinovskim ćelijama.^{14,15} Eozinofilni materijal može biti uniforman ili da sadrži limfocite, plazma ćelije, višejedarne džinovske ćelije, neutrofile, nekrotični debris i distrofične kalcifikacije (Slika 1). Ove nakupine ustvari predstavljaju inflamatorni eksudat koji vremenom podleže fibroziranju i distrofičnoj kalcifikaciji.

Fibrozna kapsula ciste sastavljena je od kolagenog vezivnog tkiva. U toku aktivnog rasta ciste ovaj sloj je dobro vaskularizovan i bogato prožet inflamatornim ćelijama.^{7,10,16}

Limfociti, makrofagi, neutrofile, plazma ćelije, i histiociti su u međusobno promenljivom odnosu.

Kod hroničnih formi zapaža se inflamacija u subepitelnom sloju sa izrazitom akumulacijom plazma ćelija (često prisustvo Raselovih telašca – amorfno izmenjeni plazmociti prepunjeni imunoglobulinima), raslojavanje epitelnih ćelija sa proširenim intercelularnim prostorima, ponekad i nekroza epitela pod dejstvom inflamacije.

Ciste koje sporo rastu imaju tanak, zaravnjen epitelni sloj i debeo fibrozni zid sa minimalnim inflamatornim infiltratom.

Lumen ciste ispunjen je tečnim, skoro bezbojnim, sadržajem koji opalescira, ali ponekad može biti gust i žućkasto prebojen sa svetlucavim kristalima holesterola. Histološki sastoji se od proteina, mrtvih leukocita i masnoderogenerisanih ćelija. Smatra se da cistični sadržaj prolazi kroz epitelni sloj iz vezivnog sloja i sadrži proteine koji potiču iz plazme.

U zidu ciste, lumenu ili u oboma mogu se naći distrofične kalcifikacije, nakupine holesterola sa višejedarnim džinovskim ćelijama, eritrociti i hemosiderinske pigmentacije.

U koštanom zidu koji ograničava cistu izražena je osteolitička aktivnost i resorpcija. Iza zone resorpcije zapaža se zona aktivne formacije kosti.

IMUNOHISTOHEMIJSKI ASPEKT NASTANKA CISTA

Jedan od najznačajnijih bakterijskih produkata koji je odgovoran za širenje inflamatorne reakcije u periapikalno tkivo svakako je lipopolisaharid (LPS). To je visoko pirogeni, termostabilni molekul koji je integralni deo zida Gram-negativnih bakterija. Oslobadja se u toku dezintegracije bakterija i u znatno manjem stepenu u toku njihove deobe. Njegovo biološko delovanje ispoljava se u interakciji sa makrofagima koje LPS aktivira i stimuliše da proizvode brojne medijatore, a svakako su najznačajniji citokini koji su važni medijatori i modulatori inflamatorne reakcije.¹⁷ LPS deluje stimulišuće i na druge odbrambene

ćelije (limfociti, plazma ćelije), ali takodje i na epitelne ćelije, fibroblaste, keratinocite.

Aktivirane ćelije, a naročito makrofagi, kontinuirano produkuju citokine koji su odgovorni za intenziviranje lokalnog vaskularnog odgovora, osteoklastnu resorpciju kosti i degradaciju ekstracelularnog matriksa.^{12,17}

ULOGA CITOKINA U PATOGENEZI NASTANKA RADIKULARNIH CISTA

Brojna istraživanja sprovedena poslednjih godina su pokazala da u patogenezi cista značajnu ulogu igraju proinflamatorni citokini. Citokini su proteinski hormoni koji igraju presudnu ulogu u odbrani organizma. Odgovorni su za aktiviranje kako nespecifičnog tako i specifičnog imunog odgovora, a u organizmu se izlučuju kao odgovor na prodor mikroorganizama i druge antigene. Citokini ne deluju specifično na određene ćelije nego svoj efekat ostvaruju plejotropno, preko različitih tipova ćelija.^{12,18,19,20}

TNF- α , IL-1, IL-6 su najmoćniji proinflamatorni citokini i imaju veliku ulogu u patogenezi ovih lezija. Oni stimulišu koštanu resorpciju inhibicijom osteoblasta i aktivacijom osteoklasta. Ovaj efekat ostvaruju direktnim delovanjem na koštane ćelije ili indirektno aktivacijom sinteze azot monoksida (NO) i prostaglandina (PG). Efekat lokalno produkovanih citokina u resorpciji kosti zavisi od više parametara uključujući pre svega koncentraciju citokina, potentnost, interakciju sa drugim citokinima i medijatorima i inhibiciju.^{12,21,22,23}

Citokini istovremeno stimulišu povećanu produkciju granulocita i makrofaga u inflamatornoj reakciji stimulacijom GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) i M-CSF (macrophage colony-stimulating factor). Stimuliu i produkciju metaloproteinaza (MP) i kolagenaza koje katalizuju degradaciju koštanog ekotktivnog matriksa.^{12,24}

U radikularnim cistama produkciju citokina iz inflamatornih ćelija fibroblasta i epitelnih ćelija stimuliše LPS.²⁵ Najizraženije biološke efekte LPS ostvaruje primarno u interakciji sa makrofagima koje aktivira da produkuju brojne molekularne medijatore kao što su proinflamatorni (IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α) i hemotaktički citokini (IL-8), leukotriini (dodatno privlače neutrofile i makrofage) i prostaglandini. Samo aktivirani makrofagi produkuju citokine tako da njihova koncentracija uglavnom zavisi od procenta aktiviranih makrofaga.^{25,26} S obzirom na činjenicu da je subepitelni sloj radikularnih cista bogato infiltrisan ovim ćelijama logično je da postoji intenzivna lokalna produkcija proinflamatornih citokina, pre svega IL-1 i TNF- α .^{12,26,27} Ovi medijatori se produkuju pod kontinuiranim delovanjem nadražaja (LPS), jer kratkotrajna stimulacija nije dovoljna za proizvodnju odgovarajućih količina aktivnih supstanci.

Brojne imunohistohemijske i kliničke studije su potvrdile da je IL-1 najmoćniji stimulator koštane resorpcije.^{27,28} Njegovo delovanje se ne može posmatrati izolovano jer ono zavisi od akcije čitavog niza citokina. Sinergističkim delovanjem IL-1 i TNF- α pojačava se mobilizacija inflamatornih ćelija, inhibicija osteoblasta i aktivacija osteoklasta čime se ubrzava gubitak kosti.

Iako makrofagi produkuju daleko najviše citokina i većina drugih odbrambenih ćelija posle stimulacije luče citokine. Tako T limfociti produkuju IFN- γ , TNF- β , IL-2, IL-4, IL-5 i IL-6, a IFN- γ dodatno aktivira makrofage da proizvode IL-1 alfa, IL-1 beta i TNF- α .^{12,27,29} Polimorfonukleari produkuju IL-1 α i β i TNF- α naročito u inicijalnoj fazi nastanka periapikalnih lezija. Značajnu produkciju citokina obezbeđuju i okolne ćelije.^{29,30}

KLINIČKE KARAKTERISTIKE RADIKULARNIH CISTA

Radikularne ciste, kao i sve druge ciste vilica, progresivnim rastom dovode do izraslina na kosti i stvaranja bezbolnog otoka, koji obično nije praćen simptomima dok ne dodje do infekcije. U početku je otok tvrd, a kasnije se na palpaciju istanjena kost ugiba kao ping-pong loptica – Dippitrenov fenomen. Ukoliko dodje do resorpcije koštanog zida pod prstima se oseća fluktuacija, a sluzokoža je plavičasto prebojena. Zub na kojem se razvija cista je avitalan, obično prebojen, a nekad se zapaža i povećan stepen njegove pokretljivosti. Ponekad pacijenti zapažaju i prisustvo slankaste tečnosti u ustima. Prisustvo gangrenoznih, prebojenih zuba, a kod većih cista izraslina na kosti i blaga osetljivost na dodir i eventualna fluktuacija, su klinički znaci koji mogu da ukažu na postojanje radikularne ciste. Vrlo često su ovi znaci odsutni i pacijent nema simptoma do pojave akutne egzacerbacije.³¹ Preliminarna dijagnoza radikularne ciste postavlja se na osnovu kliničkih simptoma i radiograma koji je pouzdano sredstvo u dijagnostici, ali ima samo pomoćnu ulogu jer je za konačnu dijagnozu neophodna histopatološka verifikacija.

RADIOGRAFSKI NALAZ

Na radiogramu radikularne ciste se manifestuju kao manje ili više jasno ograničeno okruglo ili ovalno rasvetljenje sa sklerotičnom zonom periferne kosti u predelu vrha korena zuba koji najčešće prominira u lumen ciste (Slika 2). Periferna zona kondenzacije može da nedostaje u potpunosti ili delimično kod snažnije izražene inflamacije, čestih akutnih egzacerbacija ili loših odbrambenih sposobnosti domaćina. Može se videti i resorpcija korenova zahvaćenih zuba. Lamina dura i periodontalna membrana su prekinute u regiji vrha korena zuba koji prominira u cistu. Radiološki nalaz manjih cista identičan je nalazu kod periapikalnih granuloma, pa ovaj dijagnostički kriterijum ne može da se upotrebljava za verifikaciju cista. Primena radiografija za procenu učestalosti radikularnih cista nije u potpunosti pouzdana. Stepenn pouzdanosti na osnovu radiografskog nalaza je oko 52,7%.

TERAPIJA

Terapija radikularnih cista je hirurška (slika 3) i podrazumeva kompletnu enukleaciju, cistektomiju ili marsupijalizaciju^{28,32} gde se u prvoj fazi vrši delimično uklanjanje i dekompresija a u drugoj potpuno uklanjanje cističnog sakuša.

SUMMARY

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISM OF THE DEVELOPING MAXILOFACIAL RADICULAR CYST

The radicular cysts are result of inflammatory process in the periapical tissues associated with necrotic and infected pulps. Humoral and cellular immune responses play a central role in the pathogenesis of these lesions. The most important role in the growth of these lesion have proinflammatory cytokine TNF- α , IL-1 and IL-6. Cytokine can be secreted by macrophages, monocytes and other cells of the immune system and can participate in skeletal homeostasis including osteoclastic formation, and bone resorption in maxillofacial region. The aim of this study is to give a consise rewiw for mechanism of growth of maxillofacial radicular cysts, indicated of clinical aspect, as well as expalined role of cytokine in this pathophysiology process.

Key words: Radicular cysts, epidemiology, histology, therapy, immonology, clinical spect, citokine

BIBLIOGRAFIJA

1. Nair P.N.R.: Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology* 2000, 1997; 3:121-48.
2. Regezi JA, Sciuba JJ: *Oral Pathology, Clinical-pathologic correlations*, W.B. Saunders Company; 1989.
3. Rifkin B.R, Gay C.V.: *Biology and physiology of the osteoclasts*. Boca Raton, F.L: CRC Press, 1992:337-356.
4. Serra E, Perinetti G, D'Attilio M, Cordella C, Paolantonio M, Festa F, Spoto G: Lactate dehydrogenase activity in gingival crevicular fluid during orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2003; 124: 206-211.
5. Shafer WG, Hine MK, Levy BM: *A textbook of oral pathology*, fourth edition, W.B. Saunders Company, 1983.
6. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res*. 28: 500-510, 1993.
7. Čolić M, Lukić A, Vučević D, Milosavljević P, Majstorović I, Marjanović M, Dimitrijević J. Correlation between phenotypic characteristics of mononuclear cells isolated from human periapical lesions and their in vitro production of Th1 and Th2 cytokines. *Archives of Oral Biology*, 2006, 12; 1120-1130
8. Stashenko P, Wang Cun Y, Tani-Ishii N, Yu SM. Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 78: 494-502, 1994.
9. Honma M, Yumiko H, Kosugi H, Koizumi F. Localisation of mRNA for inflammatory cytokines in radicular cyst tissues by in situ hybridization, and induction of inflammatory cytokines by human gingival fibroblasts in response to radicular cyst contents. *J Oral Pathol Med* 1998, 27; 399-404
10. Neville B.W, Douglas D.Damm, Carl M. Allen, Jerry E. Bouquot: *Oral and Maxillofacial Pathology*, 2nd edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2002

11. Frolov H-H.: In vivo exposure to *Porphyromonas gingivalis* up-regulates nitric oxide but suppresses tumor necrosis factor- production by cultured macrophages. *Immunology*, 1998, 93:323-327
12. Jurišić V, Samardžić G, Čolić S, Jurišić M. TNF- α in radicular and otontogenic cysts. Editor Josef D Swarzmeier, 6th Cytokine conference, Proceeding book, Vienna, Austria, Monduzzi Editore, Bolona, 2006, 91-95
13. Toller O.A.: The osmolarity of fluids from cysts of the jaws. *Br Dent J*, 1970; 129:275-8.
14. Krammer IRH, Pindborg JJ, Shear M. Hystological typing of odontogenic tumors, 2nd edn. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992, 34-42.
15. Matthews JB, Mason GI, Browne RM. Epithelial cell markers and proliferating cells in odontogenic jaw cysts. *J pathol* 1988, 156, 283-290.
16. Main D.M.G.: The enlargement of epithelial jaw cysts. *Odont Revy*, 1970; 21:29-49.
17. Munoz-Fernandez MA, Fernandez MA, Fresno M: Activation of human macrophages for the killing of intracellular *Trypanosoma cruzi* by TNF- α and IFN- γ through a nitric oxide-dependent mechanism. *Immunol Lett*, 1992; 33:35-40.
18. Jurišić V, Bogdanović G, Srđić T, Jakimov D, Mrđjanović J, Baltić M, Baltić V.V. Modulation of TNF-activity in tumor PC cells using anti-CD45 and anti CD95 monoclonal antibody. *Cancer Lett*. 214: 55-61, 2004.
19. Jurišić V, Spuzić I, Konjević G. A comparison of NK cell activity with effects of TNF- α against K-562 cells, determined by LDH release assay. *Cancer Lett*. 138: 67-72, 1999.
20. Jurišić V, Bogdanović G, Kojić V, Jakimov D, Srđić T. TNF- α effects on Raji cells at different cellular level estimated by various methods. *Ann Haematology*. 85: 86-94, 2006.
21. Silva T, Lara VS, Rosa AL, Cuhna FQ. Cytokine and chemokine response of bone cells after dentil challenge in vitro. *Oral Diseases*. 10: 258-264, 2004.
22. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factor- α and β induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunology*. 138: 775-779, 1987.
23. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factor. *Nature*. 319: 516-518, 1986.
24. Bletsa A, Berggreen E, Brudvik P. Interleukin-1 a and tumor necrosis factor- α expression during the early phases of orthodontic tooth movement in rats. *Eur J Oral Sci*, 2006, 114: 423-429.
25. Meghji S, Qureshi W, henderson B, Harris M. The role of endotoxin and cytokines in the pathogenesis of odontogenic cysts. *Arch Oral Biol* 1996, 41; 523-531.
26. Ohsima M, Nishiyama T, Tokunaga K, Sato S, Maeno M, Otsuka K. Profiles of cytokine expression in radicular cyst-lining epithelium examined by RT-PCR. *J Oral Science*. 42: 239-246, 2000.
27. Bando Y, Henderson B, Meghji S, Poole S, Harris M. Immunocytochemical localisation of inflammatory cytokines and vascular adhesion receptors in radicular cysts. *J Oral Pathol Med*. 22: 221-227, 1993.
28. Ninomiya T, Kubota Y, Koji T, Shirasuna K. Marsupialization inhibits interleukin-1a expresion and epithelial cell proliferation i odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med* 2002, 31, 526-533.
29. Kaneyama K, Segami N, Sun W, Sato J, Fujimura K. Analysis of tumor necrosis factor- α , interleukin -6, interleukin-1 β , soluble tumor necrosis factor receptors I and II, interleukin-6 soluble receptor, interleukin-1 soluble receptor type II, interleukin-1 receptor agonist and protein in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 99: 276-284, 2005.
30. Takeichi O, Saito I, Tsurumachi T, Moro I, Saito T. Expression of inflammatory cytokines genes in vivo by human alveolar bone derived polymorphonuclear leukocytes isolated from chronically inflamed sites of bone resorption. *Calcified Tissue International*, 1996, 58: 244-248.
31. Petrović V.: Savremeni koncept patogeneze radikalnih cista. *Stom Glas* 1994; 41:131-39.
32. Danin J, Linder L, Lundqvist G, Wretlind B. Cytokines in periradicular lesion: effects of linezolid treatment. *Orl Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 96: 492-498.