

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Restauratív Fogászati Tanszék
 (tanszékvezető: dr. Márton Ildikó egyetemi docens),
 Stomatológiai Klinika (igazgató: dr. Keszthelyi Gusztáv egyetemi tanár) és
 *Gyermekeklinika (igazgató: dr. Oláh Éva egyetemi tanár), Debrecen

Az apicalis periodontitis kialakulása és szervezetre gyakorolt hatása

DR. MÁRTON ILDIKÓ, DR. BÁGYI KINGA, DR. RADICS TÜNDE
 és DR. KISS CSONGOR*

Az elmúlt negyedszázad kutatási eredményei jelentősen hozzájárultak a periapicalis térben zajló gyulladás, az apicalis periodontitis kóreredetének és természetének megértéséhez. A periapicalis tér gyulladásos folyamatának egyes fázisait jellegzetes szöveti kép kíséri. Az akut apicalis periodontitis a periapicalis tér heveny gyulladása, amelyet bakteriális invázió okoz, hisztológiailag tályogképződéssel jár. A chronicus apicalis periodontitis (CAP) a periradicularis szövet hosszan tartó, destruktív gyulladása, szövettanilag periapicalis granulomának vagy cystának felelhet meg. Saját vizsgálati eredményeinkre támaszkodó irodalmi áttekintésünkben elemezni kívánjuk a periapicalis granuloma kialakulásában és perzisztálásában szerepet játszó, a betegség klinikai tüneteit kialakító és kezelési stratégiánkat meghatározó tényezőket, valamint a lokális gyulladásnak a gazdaszervezet egészére gyakorolt hatását.

A gyökércsatorna fertőzése

Ma már kétségtelen, hogy az esetek döntő többségében a pulpa kevert bakteriális fertőzése jelenti azt a stimulust, amely megindítja és fenntartja a periapicalis tér idült lobos folyamatát [11, 25], Figyelemre méltó, hogy az egészséges emberi szájüreget kolonizáló több mint 300 mikroorganizmus közül a fajok szűk spektruma vesz részt csupán az endodontium flórájának kialakításában [22, 25]. A pulpafer-tőzés korai szakaszában aerob és fakultatív anaerob speciesek uralják a mikroflórát [6]. A lokális oxigénkonzumpció a későbbiek során a anaerob baktériumok, így *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Eubacterium* és *Peptostreptococcus* törzsek térnyerésének kedvez.

A pulpát fertőző kórokozók exo- és endotoxinjaik, bakteriális proteázaik révén közvetlenül is képesek hozzájárulni a CAP-t jellemző periapicalis szöveti lézió, csontlebonmlás kialakulásához. Kollagenáz, hialuronidáz enzimjei, fibrinolyticus rendszerük segítségével olyan

extracelluláris mátrixot képeznek maguk körül, amely elősegíti szöveti inváziójukat, és rejti a kórokozótelepeket mind a szervezet védekező erői, mind az adekvát endodontiai instrumentáció, illetőleg a szisztémás antibiotikum-kezelés elől [12, 27].

A pulpát fertőző mikroorganizmusok kóroki szerepének *ex juvantibus* bizonyítéka, hogy a megfelelő gyökérkezelés az egyes utánkövetéses vizsgálatok szerint az esetek mintegy 85–90%-ában a periapicalis lézió teljes, vagy legalábbis jelentős radiológiai regresszióját eredményezi, míg a gyökérkezelést követően perzisztáló tünetek leggyakoribb oka a nem tökéletes dezinfekció, illetőleg a pulpaúr tökéletlen zárása [5, 12]. Ugyanakkor közismert, hogy a periapicalis granuloma maga az esetek döntő többségében steril, extraradicularis infekció általában a fő apicalis nyílás közvetlen közelében, illetőleg a gyökércsúcs környéki, külső felületének lacunáiban mutatható ki [2, 15, 27]. Endodontiai fiaskók tapasztalatait elemezve megállapítható, hogy a periapicalis granulomák egy része megfelelő gyökérkezelés ellenére is éveken át tünetmentesen perzisztálhat [32].

Védekező mechanizmusok

A védekező első, nem specifikus lépcsőjeként neutrophil leukocyták és monocyta/macrophagok kebelezik be az extraradicularis térségbe jutott mikroorganizmusokat. Mivel a fertőzött gyökércsatorna tartósan „szolgáltatja” a baktériumokat, illetőleg toxinjaikat, a heveny, de a nem specifikus immunrendszer által jelentősen lefékezett infekció hatására klasszikus granulációs szövet képződik, amelyben három zóna, a nekroticus és a granulatiós valamint a léziót körülölelő fibroticus kapszula különíthető el [21, 39]. Az aktív idült gyulladás „motorját” képező granulatiós zónában a sejtes elemek lényeges szegregációja nélkül lymphocytákat, neutrophil és eosinophil granulocytákat, macrophagokat, plazmasejteket és fibrovascularis elemeket láthatunk. Néhány esetben habos sejtet, Malassez-féle epithelialis residuumokat, Russell-testeket figyelhetünk meg. A hízósejtek csoportokat alkotva a fibrosus kapszulában találhatóak [19, 27].

A granulatiós szövetben jelen lévő plazmasejtek a gyökércsatornából, illetőleg a periapicalis térből származó antigéninger hatására specifikus immunglobulinokat termelnek [23, 35]. A specifikus humorális immunrendszer részvétele mellett, részben az immunglobulinokkal együttműködve, a CAP-ban kimutatható a komplement rendszer aktiválódása is [10].

A humorális immunrendszer jelentős szerepe ellenére a T-lymphocyták aránya következetesen meghaladja a B-lymphocytákét, így a humán periapicalis granulomát alapvetően T-sejtes léziónak tartjuk [1, 29]. A CD4 és CD8 molekulák sejtfelszíni kifejeződése az érett T-sejteket két alcsoportra osztja. A CD4-pozitív T-lymphocyták az antigénprezentáló sejtek felszínén a II. osztályú maior hisztokompatibi-

litási komplexummal (MHC) koexprimált antigének ingerére válaszolva képesek elősegíteni az immunglobulinképzés, valamint a T-sejt által mediált cytolysis folyamatait [4, 30]. Az MHC-I restriktált CD8-pozitív T-lymphocyták cytolyticus képességet nyernek az antigénnel komplexet képző MHC-I hatására [26]. Ezen túl bizonyos szuppresszorfunkciókat is a CD8-pozitív T-lymphocyták látnak el [8]. A CD4/CD8 arány jól használható a T-sejtes szabályzás egyensúlyjának jellemzésére. A CAP esetek többségében az egészséges egyénekre jellemző 2:1 aránytól elmaradó CD4/CD8 arány mutatható ki [13, 14, 19]. Állatkísérletes modellben megfigyelhető a CD4/CD8 arány dinamikája: a korai léziókat a helper, a késői léziókat a cytotoxicus/szuppresszor T-lymphocyták túlsúlya jellemez [33]. Magunk interleukin (IL)-2 receptor alpha láncot és MHC-II molekulát (HLA-DR antigént) exprimáló, aktivált T-lymphocyták, valamint HLA-DR-pozitív macrophagok jelenlétét mutattuk ki human CAP-ban alátámasztva a T-lymphocyt-macrophag kölcsönhatás alapvető szerepét a CAP kialakulásában és perzisztálásában [17].

A szövetkárosodás mechanizmusa

A szövetkárosodás, a csontlebonlás kialakulásában, a lobos folyamat fenntartásában a granuloma sejtes elemeinek szolubilis effektor és szabályzó molekulái játszanak vezető szerepet. A phagocytá sejtek aktiválódása során a sejtmembránjukban található arachidonsavból biológiailag aktív molekulák képződnek, és szabadulnak fel magas lokális koncentrációban. A ciklooxygenáz útvonalon képződő prosztaglandin (PG) E₂ és I₂ a csontreszorpcióért felelős osteoclastok hatékony aktivátorai. Az előbbi jelenlétét kimutatták human periradicularis elváltozásban [24]. A lipoxigenáz úton leukotriének képződnek az arachidonsavból. A CAP-ban magas koncentrációban van jelen a panaszokkal korreláló leukotrién B₄ és C₄ [3, 34]. Feladatuk betöltése közben a pusztuló phagocytá sejtekből az ép szövet extracelluláris mátrixát bontó metalloproteináz enzimek szabadulnak fel [27]. Munkacsoportunk mutatta ki elsőként, hogy a phagocytá sejtek oxidatív robbanása során keletkező reaktív oxigén intermedierek a szöveti destrukció irányába tolják el a lobos periapicalis térben az oxidáns és az antioxidáns tényezők között fennálló egyensúlyt [16].

Endotoxinok, illetőleg endogén stimulusok hatására a lymphocytákból és a macrophagokból igen hatékony szolubilis molekulák, cytokinek szabadulnak fel. Az utóbbi években a gyulladáshoz kapcsolódó jelenségek közvetítésében és az osteoclastok aktiválásában fontos szerepet játszó, biológiailag számottevő mennyiségű tumor necrosis factor (TNF) és IL-1 jelenlétét mutatták ki a periapicalis térben [31, 37].

A CAP „góc” szerepe

Az első bizonyított összefüggést stomatológiai betegség mint oki tényező és a szervezet egy más szervrendszerének patológiás működése között az orális eredetű bacteraemia és az endocarditis kapcsolatának – ma már tankönyvi szintű – felismerése jelentette. Nem sikerült azonban még ráatalálni a kóréletteni alapjára annak a feltételezett összefüggésnek, amely bizonyos lokalizált szájüregi gyulladási folyamat, így például a CAF és a szisztémás lobos, illetőleg autoimmun kórfolyamatok között esetleg fennállhat. Úgy gondoljuk, hogy a CAP patogenezisének fentebb vázolt modellje használható munkahipotézisként szolgálhat a közeljövő klinikai kutatómunkájához. Bizonyították az IL-1 és a TNF helyi termelődését CAP-ban. Ezek a molekulák nemcsak a helyi védelem megszervezését indítják meg, hanem egyúttal a makrofágokat nagymértékű IL-6 termelésre serkentik. Ez a cytokin kulcsszerepet játszik az akutfázis-reakció szervezésében, valamint másodlagos gyulladási és myelopoieticus cytokinek termelésének előidézésében [7, 27]. A feltételezést több klinikai megfigyelés támasztja alá: így munkacsoportunknak sikerült az akutfázis-reakció tényét igazolni krónikus periapicalis betegekben, illetőleg kimutatni az akutfázis-fehérjék szérumszintjének szignifikáns csökkenését a granuloma szájsebészeti eltávolítását követően [20]. A periapicalis granulomás betegek emelkedett fokú, majd a gyökércsúcs reszekciója után, az akutfázis-fehérjékhez hasonló módon szignifikánsan csökkenő, teljes vér chemiluminescentiája a keringő vér neutrofil granulocytáinak aktivált állapotára utal, feltehetőleg serkentett granulocytá (G)-kolónia stimuláló faktor (CSF) vagy granulocytá/macrophag (GM)-CSF termelés következményeképpen [18].

Következtetés

A CAP labilis egyensúlyi állapotot reprezentál a szervezetet a fertőzött gyökércsatorna felől érő tartós mikrobiológiai irritáció és a szervezet nem specifikus és specifikus védekező rendszerei között. Az antiinfektív küzdelem eredményeképpen a szervezet többnyire képes a fertőzést lokalizálni, azonban az immunrendszer aktiválódása nemcsak kedvező, protektív, hanem destruktív folyamatokat is elindít és fenntart. A szövetkárosodás és csontlebonlás az érintett fog elvesztésének kockázatával jár, hiszen a CAP spontán gyógyulása csak elvétve következik be [28]. Ugyanakkor, nagy klinikai utánkövetéses anyagok megfigyeléseivel egybeeső saját tapasztalatunk szerint is a gondos gyökércsatorna-feltárással és -tisztítással, kalcium-hidroxid használatával és a mikro-szivárgást lehetőség szerint maximálisan megakadályozó gyökértömés alkalmazásával nemcsak az érintett fog eltávolítása, de a gyökércsúcs reszekciója is elkerülhető az esetek többségében. Az újabb terápiás próbálkozásoknak, amelyek a CAP patogenezisének elvi alapján

állanak, így a gyökércsatorna tartós drénezésének, glükokortikoidok és kalcitonin helyi applikálásának még ki kell állniuk a randomizált, prospektív utánkövetéses klinikai vizsgálatok próbáját [9, 36, 38].*

IRODALOM: 1. *Bergenholtz, G., Lekholm, U., Liljenberg, B., Lindhe, J.*: Morphometric analysis of chronic inflammatory periapical lesions in root-filled teeth. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 55, 295, 1983. – 2. *Block, R. M., Bushell, A., Rodrigues, H., Langeland, K.*: A histopathologic, histobacteriologic and radiographic study of periapical endodontic surgical specimens. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 42, 656, 1976. – 3. *Cotti, E., Torabinejad, M.*: Detection of leukotriene C4 in human periradicular lesions. *Internatl. Endod. J.* 27, 82, 1994. – 4. *Croft, M., Swain, S. L.*: B cell response to T helper subsets. II. Both the stage of T cell differentiation and the cytokines secreted determine the extent and nature of helper activity, *J. Immunol.* 147, 3679, 1991. – 5. *El-Swiah, J. M., Walker, R. T.*: Reasons for apicectomies. A retrospective study. *Endod. Dent. Traumatol.* 12, 185, 1966. – 6. *Fabricius, L., Dahlén, G., Öhman, A. E., Möller, A. J. R.*: Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canal after varied times of closure. *Scand. J. Dent. Res.* 90, 134, 1982. – 7. *Fogarasi M., Kubala É., Bíró J., Falus A., Nemesánszky E.*: Interleukin-6: Értünk vagy ellenünk? Újabb eredmények az IL-6 klinikai vonatkozásairól. *Orvosi Hetil.* 135, 2075, 1994. – 8. *Germain, R. N., Benacerraf, B.*: A single major pathway of T-lymphocyte interactions in antigen-specific immune suppression. *Scand. J. Immunol.* 13, 1, 1981. – 9. *Holland, G. R.*: Steroids reduce the periapical inflammatory and neural changes after pulpectomy. *J. Endod.* 22, 455, 1996. – 10. *Johannessen, A. C., Nilsen, R., Skaug, N.*: Deposits of immunoglobulins and complement factor C3 in human dental periapical inflammatory lesions. *Scand. J. Dent. Res.* 91, 191, 1983. – 11. *Kakehashi, S., Stanley, H. R., Fitzgerald, R. J.*: The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 20, 340, 1965. – 12. *Kerekes, K., Tronstad, L.*: Long-term results of endodontic treatment performed with standard techniques. *J. Endod.* 5, 83, 1979. – 13. *Konttinen, S., Ranta, H., Lautenschlager, J.*: Cells infiltrating human periapical inflammatory lesions. *J. Oral Pathol.* 15, 544, 1986. – 14. *Kopp, W., Schwarting, R., Gerdes, J.*: Immunologische Prozesse im apikalen Granulationsgewebe. III. Die unspezifische Immunabwehr. Immunologische Darstellung von mononukleären Phagozyten und polymorphkernigen Granulozyten. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 42, 841, 1986. – 15. *Lomcali, G., Sen, B. H., Cankaya, H.*: Scanning electron microscopic observations of apical root surfaces of teeth with apical periodontitis. *Endod. Dent. Traumatol.* 2, 70, 1996. – 16. *Márton, I. J., Balla, G., Hegedűs, C., Redl, P., Szilágyi, Z., Karmazsin, L., Kiss, C.*: The role of reactive oxygen intermediates in the pathogenesis of chronic apical periodontitis. *Oral Microbiol. Immunol.* 8, 254, 1993. – 17. *Márton, I. J., Dezső, B., Radics, T., Kiss, C.*: Distribution of interleukin-2 receptor α -chain and MHC class II antigen expressing cells in chronic human periapical lesions. *Oral Microbiol. Immunol.* – in press. – 18. *Márton, I. J., Kiss, C.*: Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. *Internatl. Endod. J.* 25, 229, 1992. – 19. *Márton, I. J., Kiss, C.*: Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions. *Int. Endod. J.* 26, 131, 1993. – 20. *Márton, I. J., Kiss, C., Balla, G., Szabó, T., Karmazsin, L.*: Acute phase proteins in patients with chronic periapical granuloma before and after surgical treatment. *Oral Microbiol. Immunol.* 3, 95, 1988. – 21. *Márton, I. J., Nemes, Z., Harmati, S.*: Quantitative significance of IgE producing plasma cells and tissue distribution of mast cells in apical periodontitis. *Oral Microbiol. Immunol.* 5, 46, 1990. – 22. *Márton, I. J., Rédei, I., Kelentey, B., Lázár, S., Ölveti, É.*: Granuloma apikális fogak gyökércsatorna bennének mikrobiológiai vizsgálata. *Fogorv. Szle.* 91, 245, 1988. – 23. *Matsuo, T., Nakanishi, T., Ebisu,*

* Köszönetnyilvánítás: A munka a DOTE Mec. 16/96, OTKA T025853 és T16809 pályázatok támogatásával készült.

S.: Immunoglobulins in periapical exudates of infected root canals: correlation with the clinical findings of the involved teeth. *Endod. Dent. Traumatol.* 11, 95, 1995. – 24. McNicholas, S., Torabinejad, M., Blankeship, J., Bakland, L.: The concentration of prostaglandin E2 in human periradicular lesions. *J. Endod.* 17, 97, 1991. – 25. Moore, W. E. C.: Microbiology of periodontal disease. *J. Periodontol.* 22, 335, 1987. – 26. Nabholz, M., MacDonald, H. R.: Cytolytic T lymphocytes. *Annu. Rev. Immunol.* 1, 273, 1983. – 27. Nair, P. N. R.: Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontol.* 2000 13, 121, 1997. – 28. Ostravik, D.: Time-course and risk analyses of the development and healing of chronic apical periodontitis in man. *Internat. Endod J.* 29, 150, 1996. – 29. Pulver, W. H., Taubman, M. A., Smith, D. J.: Immune components in human dental periapical lesions. *J. Endod.* 23, 435, 1978. – 30. Reinherz, E. L., Schlossman, S. F.: The differentiation and function of human T lymphocytes. *Cell* 19, 821, 1980. – 31. Safavi, K. E., Rossomando, E. F.: Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *J. Endod.* 17, 12, 1991. – 32. Seltzer, S., Bender, I. B., Smith J., Freedman, I., Nazimov, H.: Endodontic failures – an analysis based on clinical, roentgenographic, and histologic findings. Part II. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 23, 527, 1967. – 33. Stashenko, P., Yu, S. M.: T helper and T suppressor cell reversal during the development of induced rat periapical lesions. *J. Dent. Res.* 68, 830, 1989. – 34. Torabinejad, M., Cotti, E., Jung, T.: Concentrations of leukotriene B4 in symptomatic and asymptomatic periapical lesions. *J. Endod.* 18, 205, 1992. – 35. Torres, J. O. C., Torabinejad, M., Matiz, R. A. R., Mantilla, E. G.: Presence of secretory IgA in human periapical lesions *J. Endod.* 20, 87, 1994. – 36. Tsuumachi, T., Saito, T.: Treatment of large periapical lesions by inserting a drainage tube into the root canal. *Endod. Dent. Traumatol.* 11, 41, 1995. – 37. Wang, C. Y., Stashenko, P.: The role of interleukin1 α in the pathogenesis of periapical bone destruction in rat model system. *Oral Microbiol. Immunol.* 8, 50, 1993. – 38. Wiebkin, O. W., Cardaci, S. C., Heitersay, G. S., Pierce, A. M.: Therapeutic delivery of calcitonin to inflammatory root resorption. I. Diffusion kinetics of calcitonin through the dental root. *Endod. Dent. Traumatol.* 12, 1996. – 39. Yanagisawa, S.: Pathologic studies of periapical lesion. 1. Periapical granulomas: clinical, histopathologic and immunohistopathologic studies. *J. Oral Pathol.* 9, 288, 1980.

Dr. Márton, J., dr. Bágyi, K., dr. Radics, T., dr. Kiss, Cs: *Etiopathogenesis and remote effects of apical periodontitis*

During the last 25 years there have been major advances in understanding the etiology, pathogenesis and maintenance of inflammatory processes taking place in the periapical space. Polymicrobial infection of the pulp chamber is of primary importance in initiating periapical inflammation. Egress of bacteria and their antigens stimulate the immune system to form a granulation tissue around the apical area. Local immune response eliminates excess number of invading organisms. However, in parallel with protective reactions, local activity of immunocompetent cells and their soluble products also contribute to tissue damage, bone resorption and perpetuation of inflammation. Present data indicate that interaction of T-lymphocytes and macrophages is crucial in this process.