



FOGORVOSI SZEMLE

Stomatologia Hungarica

100. évf. 5. sz.
2007. október

Jubileumi szám
Centenary Issue



Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
Fogorvostudományi Kar, Konzerváló Fogászati Tanszék, Debrecen

A granuloma apicale fogorvosi és általános orvostudományi jelentősége

DR. MÁRTON ILDIKÓ

Egészséges állapotban a gyökérfelszín és az alveoláris csontszövet között elhelyezkedő periodontális térben kevés sejtet találunk. Gyökércsatorna-fertőzés megléte esetén azonban nagyszámú lobsejt infiltrálja az érintett fog periapikális régióját. Igen nagy jelentőséggel bír annak a kérdésnek a megítélése, hogy a következményes károsodás kialakulásában milyen arányban játszanak szerepet a mikrobák és a gazdaszervezet sejtjei, valamint hogy a helyi gyulladás károsítja-e a gazdaszervezet egészét. Jelen áttekintő tanulmány összegzi azon kísérletes és klinikai vizsgálatok eredményeit, amelyek a periapikális lobos folyamatok sejtes kölcsönhatásainak védekező és szövetkárosító következményeit elemzik. Az eddig közölt tanulmányok többsége szerint a fertőzött gyökércsatornából folyamatosan a periapikális térbe áramló kórokozók és termékeik indítják el a lézió kialakulását. A későbbiekben formálódó klasszikus granulációs szövet kialakulásában már a gazdaszervezet és regulátor molekuláik játszik a döntő szerepet. A lokális immunválasz az esetek döntő többségében megakadályozza a periapikális tér bakteriális invázióját, egyúttal azonban jelentős mértékben járul hozzá bizonyos degeneratív elváltozások, elsősorban a csontfelszívódás, végső soron a fog elvesztés bekövetkeztéhez. A gyökércsatorna-fertőzést követően kialakuló kórfolyamatok, megfelelő endodonciai kezeléssel, az esetek döntő többségében eredményesen gyógyíthatók. A gyógyulás folyamata során bekövetkezik a felszívódott keményszövet remineralizációja, vagy a lézió periapikális heggé történő átalakulása.

Kulcsszavak: apikális periodontitis, gyulladás, mikrobiológia, immunitás

Bevezetés

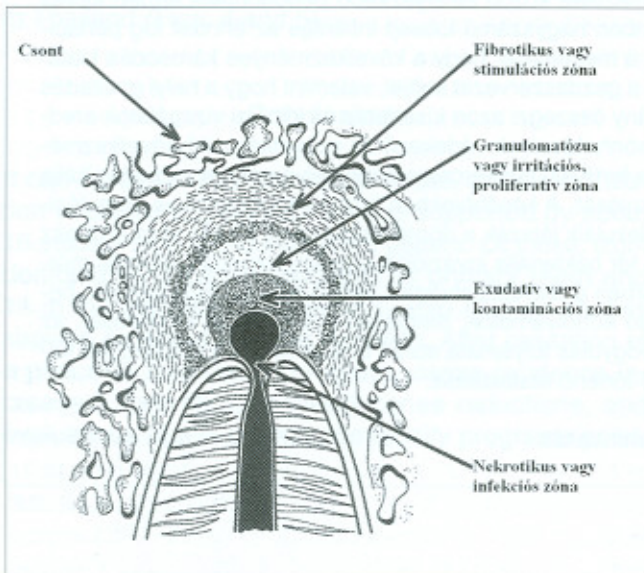
Az apikális periodontitis a periapikális szövetek gyökércsatorna eredetű irritáló ingerekre kialakuló lobos válaszreakciója. A kiváltó tényező az esetek döntő többségében gyökércsatorna-fertőzés, mégis, a lézió progresszióját – sőt gyógyulását is – alapvetően a gazdaszervezet sejtjeinek kölcsönhatásai határozzák meg. A periapikális lobos infiltrátumot a specifikus és nem specifikus immunrendszer sejtes és szolúbilis elemei alkotják [4, 22].

A kiváltó ártalom természetétől függően a periapikális reakció heveny vagy idült kórlefolyású lehet. Az elváltozás szöveti képe szorosan összefügg az apikális periodontitis klinikai stádiumával [4]. Az akut apikális periodontitist értágulat, congestio és oedema jellemzi. A periapikális teret infiltráló sejtek között legnagyobb arányban neutrophil leukociták és makrofágok találhatók. A gazdaszervezetnek ez az elsődleges védekező mechanizmusa hatékonyan akadályozza meg a kórokozók periapikális térbe történő invázióját a fertőzött gyökércsatornából. A virulens endodontopathogén mikroorganizmusok kezdetben a külső gyökérfelszíneken vékony, filmszerű telepekben, esetleg fészekszerű kolóniákban helyezkednek el. A mikrobák szervezetbe

jutását megakadályozó, védekező válasz kezdeti lépéseként jelentős mennyiségű neutrophil leukocita áramlik be a periapikális térbe, és ezzel a lépéssel az incipiens lézió primaer tályoggá alakul át [22]. A már fennálló idült elváltozás akut exacerbatioja hasonló mechanizmus alapján, secundaer abscessus kialakulásához vezet. Kezdődő elváltozás esetén a gyulladás kezdetét jelentő folyamat részeként a lamina dura folytonossághiánya és a szomszédos spongiosa csontfelszívódása korszerű képalkotó módszerekkel jól láthatóan kimutatható. A tályogképződés – mind a primaer, mind a secundaer formában – jelentős további demineralizációval jár, és teret ad a krónikus elváltozás helyigényének [42].

Krónikus periapikális elváltozás kialakulása esetén, amelynek leggyakoribb megjelenési formái a periapikális granuloma és a radikuláris cysta, az exogén irritáló tényezők, általában a gyökércsatorna-kórokozók és termékeik, dinamikus egyensúlyi állapotot alakítanak ki a gazdaszervezet védekező rendszereivel, azaz az immunrendszer nem képes teljes mértékben elpusztítani és eltávolítani a patogén ágenseket, viszont, hisztológiai és funkcionális barrier létrehozásával, eredményesen képes megakadályozni a további invázió bekövetkezését [72]. A periapikális granuloma

szöveti szerkezetében a periradikuláris lobos folyamat valamennyi szakaszának jellegzetességeit megtaláljuk a heveny kezdeti sejtes beszűrődéstől a „kiégett”, végstádiumú fibrotikus szövet kialakulásáig. A szomszédos szöveti struktúrák, a nekrotikus, exudatív, granulomatózus és fibrotikus zónák a gyökércsúcsot hagramaháj-szerűen körülveve helyezkednek el, elfoglalva a felszívódott csont helyét (1. ábra). A léziót felépítő domináló zóna alapján az elváltozást exudatív, granulomatózus, granulofibrotikus vagy fibrotikus granulomának nevezzük [67, 105].



1. ábra.

A periapikális granuloma sematikus ábrázolása

A krónikus periapikális léziók több mint fele epitheliális elemekből álló árkádszerű íveket tartalmaz, amelyek a Malassez-féle epitheliális maradvány proliferációjának következtében jönnek létre [71, 92]. Amennyiben az önmagukba bezáródó ívek függetlenek a gyökércsatorna rendszertől, valódi radicularis ciszták képződnek, melyek az elváltozások 6-55%-ában fordulnak elő. Ezzel szemben a „zseb” vagy „öböl” ciszták kapcsolatban állnak a gyökércsatorna-rendszerrel. [22, 82, 84].

Az akut apikális periodontitis klinikai tünetekkel kísért fájdalmas állapot, míg a krónikus forma viszonylag tünetszegény [72, 84]. Az utóbbi évtizedekben széles körben elfogadottá vált az a megállapítás, mely szerint a krónikus periodontitis periapikális kórformái is kedvezőtlenül befolyásolhatják az általános egészséget. *Lege artis* kivitelezett, nem sebészi endodonciai kezelő eljárások alkalmazásával a periapikális kórformák az esetek 85-90%-ában meggyógyíthatók. A kezelés megkezdését egy évvel követően a regeneráció radiológiai jelei az esetek mintegy 89%-ában figyelhetők meg. A lézió teljes felszámolásához 2 vagy akár több évet is meghaladó időtartamra lehet szükség, ami arra utal, hogy a gazdaszervezet helyreállító mechanizmu-

sainak aktív működése legalább annyira fontos tényezője a gyógyulásnak, mint a gyökércsatorna-fertőzés eredményes eliminálása. A valódi ciszták esetében az endodonciai kezelés sikertelenségének aránya sokkal nagyobb, ezért némely szerzők a már kialakult cisztát autonóm jellegű elváltozásnak tartják [14, 37, 74, 76].

Jelen áttekintő tanulmány összegzi azon kísérletes és klinikai vizsgálatok eredményeit, amelyek a periapikális lobos elváltozások sejtes kölcsönhatásainak védekező és szövetkárosító következményeit elemzik. Áttekinti, hogy mely folyamatok játszanak szerepet a lézió kifejlődésének egyes szakaszaiban, illetőleg a regeneráció során. Röviden kitér azokra a lehetséges mechanizmusokra, amelyek révén az apikális periodontitis az általános egészségi állapotot kedvezőtlenül befolyásolhatja.

Az apikális periodontitis mikrobiológiai háttere

Megfigyelések sokasága, köztük tanulmányunk is igazolja, hogy a periapikális elváltozással bíró fogak gyökércsatorna-rendszere, az esetek döntő többségében, fertőzött [57]. Az endodontopathogén baktériumok csak töredékét képviselik annak a közel 500 fajnak, amelyek az egészséges human szájüreget benépesítik [98]. A pulpa-fertőzés korai szakaszában aerob és fakultatív anaerob specieszek jelenléte mutatható ki. A lokális oxigén-felhasználással párhuzamosan az obligát anaerob kórokozók válnak predominánssá [49].

Egy közelmúltban megjelent, körütekintően megtervezett és gondosan kivitelezett, 50 human periapikális elváltozást foggal együtt feldolgozó szövettani vizsgálat-sorozatban azt találták, hogy az érintett fogak gyökércsatorna-rendszerében kivétel nélkül kimutathatók voltak a baktériumok. Meglepő módon az 50 minta közül 18 foggyökér apikális részében lobos, de még vitális pulpaszövetet találtak [82]. Ez a tanulmány megerősítette azokat a korábbi vizsgálati eredményeket, amelyek szerint, az actinomycoticus elváltozások kivételével, maguk a periapikális léziók ritkán fertőzöttek. Krónikus apikális periodontitis léziókban baktériumok jelenlétét ismételtelen csupán a foramen apicale közvetlen közelében elhelyezkedő resorptív lacunákban igazolták. Még a periapikális térben létrejövő tályogokban és az exudatív típusú granulomák esetében is az látható, hogy a kórokozók csupán a nekrotikus területeken mutathatók ki nagy számban, aktívan fagocitáló neutrophil leukocita által körülveve [45, 50, 73, 88].

A baktériumok periapikális gyulladást kiváltó hatása a baktériumok közvetlen jelenléte nélkül, azok károsító termékeinek a gyökércsatornából a periapikális térbe történő kialakulásával kezdődik. Az első védelmi vonalat képviselő fagociták vagy a gazdaszervezet rezidens sejtjei által, a gyulladással inger hatására termelt proinflammatorikus, erőteljes lobkeltő hatással bíró szolúbilis elemek, citokinek termelésének megindulásával kezdődik meg a kórforma kialakulása. Egyéb

bakteriális molekulák a specifikus immunválasz reguláló elemeinek termelődését képesek serkenteni (I. táblázat). Az endodontopathogén kórokozók, köztük az *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis* és *Prev. intermedia* törzsekből származó lipopoliszacharid (LPS) sejtalkomponens az a leginkább tanulmányozott makromolekula, amely a sejtfalból felszabadulva, citokinek és egyéb lobos mediátorok, köztük granulocita-makrofág kolónia-stimuláló faktor (GM-CSF), interferon (IFN)- γ , interleukin (IL)-1 α és - β , IL-6, IL-8,

I. táblázat

Endodontopathogén mikroorganizmusok által indukált gazdaszervezet-eredetű reguláló faktorok

Sejtadhéziós molekulák és ligandumaik
ICAM-1
CD11/18
LFA-1
VLA-5, VLA-6
CD29, CD49
Kemokinek és receptoraik
IL-8
KC
Makrofág inflammatorikus protein-1 és -2
Rantes
Proinflammatorikus citokinek, receptoraik és antagonistáik
GM-CSF
IL-1
IL-1R
IL-1Ra
IL-6
IFN- γ
TNF
Reaktív oxigén és nitrogén köztitermékek és arachidonsav metabolitok
Szuperoxid anion
Hidrogénperoxid
Nitrogén-monoxid
Leukotriének
Prosztaglandinok
Transzkripciós faktorok
NF- κ B
IE2-protein

makrofág kemotaktikus peptid (MCP)-1 és tumor nekrosis faktor (TNF)- α szintézisét, kifejeződését és kiválasztását indukálja [104]. IL-1, IL-6 és GM-CSF lokális termelődését ismételtelen kimutatták mind a human pul-

pában, mind pedig a periapikális elváltozásokban [2, 47, 79, 102]. Az endodontopathogén baktériumok LPS kivonatai csak orális nyálkahártya- és nem bőr-eredetű epithel sejtekben serkentették a citokin expressziót [19]. A legtöbb LPS kivonattal szemben a *P. gingivalis*-eredetű LPS csökkentette az IL-8 és a májor hisztokompatibilitási komplex (MHC) II-es típusú antigének kifejeződésének mértékét orális epitheliális sejt-kultúrákban. A *P. gingivalis* LPS immunosuppresszív tulajdonsága hozzájárulhat a periapikális szövetek eredményes bakteriális inváziójához [11, 19, 29].

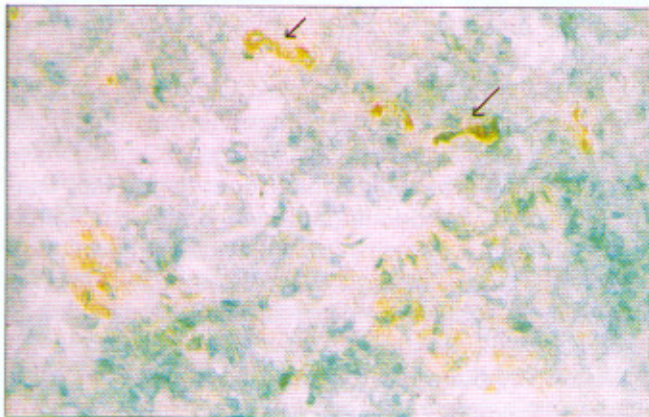
A LPS mellett más baktériumsejt-komponensek is képesek a lobos válasz kiváltására [104]. A *P. gingivalis* fimbriális fehérje kivonata lobos citokinek elválasztását fokozza emlős célsejtekben [20, 21], amely hatásért a natív fimbriális polipeptid 69-es és 80-as pozíció között elhelyezkedő 12 aminosav hosszúságú szakasza tehető felelőssé. A felismerés célzott, hatékonyabb terápia megközelítés kidolgozását teszi lehetővé [75].

Néhány Gram-negatív baktérium „surface-associated material (SAM)” komponensének biológiai aktiválása meghaladja az azonos kórokozóból kivont LPS preparátumét. Az *A. actinomycetemcomitans*, *E. corrodens* és *P. gingivalis* törzsekből kivont SAM ellentétben az LPS okozta hatással anélkül serkenti, közvetlen módon, az IL-6 szintézisét human gingivális fibroblastokban, hogy az IL-1 és TNF gének átíródását indukálná, amely folyamat pozitív visszacsatolással fokozza az IL-6 expressziót [80]. Az *A. actinomycetemcomitans* SAM 64 kDa molekulatömegű, erőteljes oszteolitikus hatású protein komponense homológiát mutat az *E. coli* 60 kDa molekulatömegű GroEL proteinjével, amely a bakteriális hősokk-protein (Hsp) család tagja [38]. Endodontopathogén kórokozó Hsp-ellenes antitestek keresztreakciót adnak a károsodott gyökércsatorna, illetőleg periapikális régió human Hsp molekuláival, és ilyen módon járulnak hozzá a lobos folyamat kialakulásához [89].

Néhány év óta egyre fokozódó figyelem kíséri a human herpesvírusok két reprezentánsának, a *Cytomegalovirus*nak (CMV) és az *Ebstein-Barr virus*nak (EBV) a gyökércsatorna-fertőzésekben és periapikális elváltozásokban betöltött lehetséges etiopathogenetikai szerepét. Pozitív korreláció mutatható ki a CMV és az EBV infekció, különösen az egyidejű CMV és EBV fertőzés, valamint a tünetekkel kísért periapikális kórforma, illetőleg a lézió mérete között [86, 87]. A CMV és EBV fertőzések gyulladásszerű és kemotaktikus citokinek kifejeződésének kaszkádját kiváltva, további sejtaktivációs és adhéziós molekulák kifejeződését serkentik, ilyen módon előidézve a lobos sejtek beáramlását az érintett területre. Megzavarják a „receptor aktivátor NF- κ B ligand” (RANKL)/oszteoprotegerin (OPG) rendszer egyensúlyát, ezáltal hozzájárulnak az alveoláris csontreszorpcióhoz. A CMV és EBV fertőzések szövetkárosító hatásait szinergista módon serkenti az LPS [93, 107].

A gazdaszervezet sejtjeinek jelentősége az apikális periodontitis lézió kialakulásában

Az egészséges foggyökert körülölelő periodontális tér sejtjei által nyugalmi állapotban alacsony szinten kifejezett sejtadhéziós molekulák és kemokinek gyenge, de folyamatos vonzó és aktiváló hatást fejtenek ki a makrofágokra és a polimorfonukleáris leukocitákra [28, 48]. A natív immunitás ezen aktivitása hozzájárul a periodontális és periapikális szövetek egészségének megőrzéséhez [11, 19]. Akut incipiens periodontitisben a gyökércsatorna-kórokozók túljutnak a foramen apicalén, és a periapikális tér, valamint a környező csontszövet, spongiózus állományának jól ismert tünetekkel, így fájdalommal, ráharapási érzékenységgel kísért gyulladása következik be. A szolúbilis mikrobiális komponensek fokozzák a gyulladást okozó citokinek, kemokinek, sejtadhéziós molekulák és kis molekulatömegű mediátorok, mint például az NO kifejeződését, keletkezését, ezáltal a lobsejtek jelentős infiltrációját idézik elő a fertőzött területre és annak környezetébe (2. ábra) [17, 18, 62]. Az újonnan beáramlott lobsejtek proinflammatorikus mediátorok második hullámát termelik, ilyen módon megsokszorozzák, térben kiterjesztik és tartóssá teszik a sejtadhéziós molekulák és kemokinek géneexpresszióját [66, 78].



2. ábra. MCP-1 kifejeződés a granulomatózus zóna endothel sejtjeiben. Alkalikus foszfatáz anti-alkalikus foszfatáz (APAAP) jelölés (nyilak; X350) [62]

Nem fertőzött pulpaelhalás esetén a gyökércsatorna és a periapikális régió gyulladást szenzoros neuropeptidok válthatják ki, amelyek a nociceptív idegvégződésekből szabadulnak fel [5, 24]. A neuropeptidok lobos citokinek termelődését segítik elő [51]. Human periapikális granulomában és állatkísérletes, patkánymodellben úgy találták, hogy az un. CGRP neuropeptid és „substance P (SP)” immunreaktivitás az erek és a lobsejtek – antigén prezentáló sejtek (APC) és hízósejtek – közvetlen közelében elhelyezkedő idegszálakban voltak kimutathatók [32, 106].

A gyökércsatornából származó kórokozók és a rezidens gazdaszervezetek korai kölcsönhatásának eredmé-

nyeként gyors és erőteljes védekező reakció kezdődik meg. Ennek első történéseként nagyszámú fagocita sejt – monocita/makrofág és neutrofil leukocita – áramlik a bakteriális invázió helyére, elsősorban a foramen apicale régiójába [4, 82]. A folyamatot részben átfedő, redundáns szignálok irányítják, ezért az individuális citokinek, illetőleg sejt kölcsönhatások szabályozó szerepe nincs pontosan tisztázva [39, 42]. A leukocita-beáramlás során a fehérvérsejtek előbb az endothel sejtekhez tapadnak, majd keresztülhatolnak az endothel sejtrétegen, végül kapcsolódnak az extravaszkuláris szövet sejtjeihez és mátrix molekuláihoz. A folyamat első lépéseit sejtadhéziós molekulák és receptoraik irányítják. A kemotaktikus szignál az alternatív komplementaktiváció során keletkező molekulák és a kemokinek biztosítják [7, 53, 69]. Az IL-8, MCP-1 és RANTES kemokinek, valamint a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF)/vaszkuláris permeabilitási faktor (VPF) az idült periapikális léziók lobsejtjeiben és epitheliális sejtjeiben fejeződnek ki [46, 62]. Az infiltráló fehérvérsejteket pleiotrop (IL-1, TNF, össejt faktor), kevésbé átfogó hatású (GM-CSF) és sejtvonalspecifikus (granulocita kolónia-stimuláló faktor, G-CSF és monocita kolónia-stimuláló faktor, M-CSF) faktorok aktiválják, serkentve ezáltal az effektor funkciókat [40, 41].

A neutrofil leukociták, amelyek alig találhatók meg az egészséges periodontális térben, a véráram útján érik el a fertőzött gyökércsatornát és a periapikális teret. Élettartamuk a periapikális gyulladás területén rövid, effektor funkciójuk betöltését, azaz a kórokozók fagocitózisát követően elpusztulnak [82, 101]. A véráramból beáramló makrofágok száma ugyancsak meghaladja a rezidens makrofágokét. Az aktívan fagocitáló, infiltratív fenotípusú makrofágok és a neutrofil leukociták jelentős számban közvetlenül a periapikális tályogban mutathatók ki, valamint az epithel kötegek mentén, azaz szoros kapcsolatban a baktériumsejtekkel, illetőleg a kemoattraktáns molekulákat kifejező gazdaszervezetekkel [33, 82]. Ha a leukocita infiltráció gátolt, például IL-1-, TNF-, IL-6-mediált citokin szignalizáció-zavar vagy csontvelői gátlás következtében, akkor a gyulladt terület bakteriális fertőzöttsége kiterjedtebb lesz, sőt generalizált fertőzés is bekövetkezhet [9, 30, 78].

Ha a fagocita sejtek nem képesek eliminálni a fertőző ágenseket és a szolúbilis bakteriális és vírusos molekulákat, az irritáció hatása állandósul, a periapikális kórfolyamat pedig idültté válik. Ennek hatására összetett felépítésű granulációs szövet alakul ki, amely szervezetet védő hatást fejt ki azáltal, hogy korlátozza a mikrobák invázióját és enyhíti a lobos reakció intenzitását. A granuloma-képződés előfeltétele az antigén prezentáló sejtek (APC) és a CD4⁺ T-limfociták interakciója [91, 96]. Előbbiek antigén-specifikus receptoraikon (TCR) és a II-es típusú MHC molekulákon keresztül aktiválják a CD4⁺ T-limfocitákat [81].

A periapikális granuloma-képződés kinetikáját a kísérletesen létrehozott patkány-modellből ismerjük [33].

Korai elváltozásban – ilyenek alakulnak ki 28 nappal a pulpaexpozíciót követően – MHC II-negatív, aktívan fagocitáló makrofágok népesítik be a foramen apicale környezetét. Az MHC II-pozitív makrofágok a granulomatózus zónában szétszórva, egyéb sejtfeleségekkel együtt mutathatók ki. Az MHC II-pozitív dendritikus sejtek (DC) főleg a lézió külső, fibrotikus határterében lokalizálódnak. Mind az MHC II-pozitív makrofágok, mind a dendritikus sejtek közvetlen kapcsolatba lépnek MHC II-negatív limfocitákkal, ami arra utal, hogy a granuloma antigén prezentáló sejtjei primár



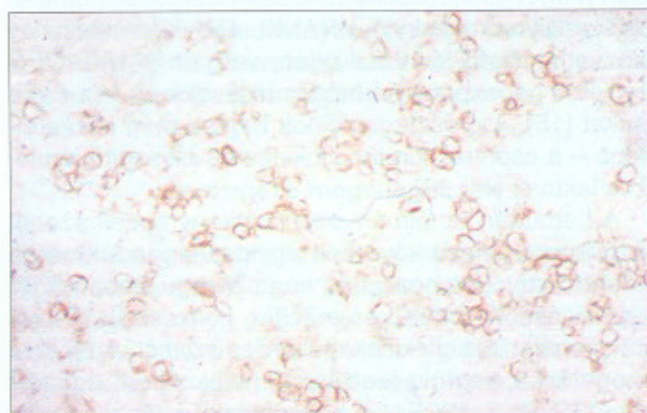
3. ábra. Sejt felszíni CD14 jelölődés periapikális granuloma makrofág sejtjein. Direkt immunfluoreszcens reakció (anti-Leu M3-FITC monoklonális antitest; Becton-Dickinson, San Jose, CA, USA; X400)

és secundaer immunválaszt egyaránt kiváltanak a natív, illetőleg a memória T-sejtek aktiválásával [33]. Hasonló morfológiájú és immunfenotípusú APC szubpopulációk mutathatók ki human periapikális granulomában is (3. ábra) [52, 58, 83].

Citokin expressziós mintázatuk alapján a CD4⁺ T-sejtek két csoportba sorolhatók. A „T-helper 1 (Th1)” limfociták IL-2-t and IFN- γ -t, a Th2 sejtek IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 és IL-13 interleukinokat termelnek. Pozitív visszacsatolás jellemzi a makrofág-Th1, a Th1-Th1 és Th2-Th2 kölcsönhatásokat, míg a Th1 és Th2 sejtek kölcsönösen gátolják egymást. A Th1-típusú citokinek serkentik a citotoxikus T-sejtműködést, valamint a lobos és a csontlebonthatásban szerepet játszó molekulák képződését. A Th2-típusú citokinek a B-limfociták serkentésével a humorális immunválasz kialakításában vesznek részt és fékezik a lobos reakciókat [68]. A korai, súlyosbodó, terjedő periapikális léziókban a Th1-limfociták túlsúlyban vannak, és számuk a pozitív feedback szignálok következtében tovább növekszik [31, 35].

A növekvő periapikális léziókban a T-limfociták aktivációs markereket fejeznek ki, ami a fertőzést leküzdő és gyulladásos folyamatok kialakulását elősegítő folyamatokban történő aktív részvételükre utal (4. ábra) [58, 99]. Ezt a feltételezést megerősítette az az állat-

kísérlet, amelynek során exponált pulpájú patkány örülök körül kialakult léziók mérete és a bennük kimutatható CD25-pozitív sejtek száma lényegesen csökkent, ha az állatok immunszuppresszív kezelést kaptak [34].



4. ábra. Gyűrűs, sejt felszíni CD25 (IL2 receptor α) kifejeződés a granulomatózus zóna aktivált T-limfocitáiban. Avidin-biotin-peroxidáz komplex (ABC) módszer (X250) [58]

Előrehaladottabb léziókban a Th2-sejtek aránya lassan meghaladja a Th1-limfocitáét. Megváltozik a citokin-környezet, amelyet a B-limfociták és a plazmasejtek növekvő aránya kísér [52, 56, 102].

Periapikális szövetkárosodást előidéző kölcsönhatások

Az apikális periodontitis immun-inflammatorikus sejtjei Janus-arcúak. A fertőzést leküzdni törekvő reakciók nem korlátozódnak a kórokozók elpusztítására, a lobos folyamatban az „ártatlan jelenlévő” szövet komponensek is károsodnak. A legsúlyosabb következmény az apikális dentin, cement és környező csontszövet károsodása, felszívódása, amely végül az érintett fog elvesztését idézheti elő. A csontfelszívódás üteme, amely már az incipiens lézióban is kimutatható, felgyorsul, és intenzívvé válik az akut exudatív fázis(ok) alkalmával. Az oszteolitikus terület nagysága követi a krónikus elváltozások, a periapikális granuloma és a radikuláris ciszta növekedését.

A csontátalakulás során a csontújdonképzés és -felszívódás párhuzamosan történik. Az állandó, dinamikus folyamat eredőjét az oszteoblasztok és oszteoklasztok kölcsönhatása határozza meg. Ez a két sejtfeleség a sejtmembránhoz kötött receptor-ligand pár, a TNF receptor-ligand családba tartozó receptor aktivátor NF- κ B (RANK) és liganduma a RANKL útján kommunikál [97]. A RANKL az oszteoblasztok felszínén van jelen és az oszteoklasztok prekurzorok felszínén kifejeződő RANK-hoz kötődik. Ennek hatására az oszteoklasztok prekurzorok érett, csontlebontható oszteoklasztokká differenciálódnak. Az oszteoblasztok a RANKL „álreceptorát” az osteoprotegerint (OPG) is termelik,

ezáltal gátolni képesek a RANKL–RANK kölcsönhatást és a csontreszorpciót. A RANKL és az OPG reciprok génátíródása kulcsfontosságú az oszteoblaszt–oszteoklaszt kölcsönhatás végeredményének meghatározásában [70]. A csontújdonképzés és -felszívódás humorális szabályozó molekulái a RANKL–RANK kölcsönhatás közvetlen befolyásolása útján, vagy a RANKL/OPG reciprok génexpresszió módosításával fejtik ki a hatásukat [15]. A prosztaglandinok hatása még közvetetebb – a csontreszorptív citokinhatás elősegítő járulékos faktorai [44, 95].

A behatóan tanulmányozott patkánymodell szerint a pulpaexpozíciót követően egyidejűleg indul meg a csontfelszívódás pozitív és negatív regulátorainak kifejeződése. A RANKL és a $TNF\alpha$, $IL-1\alpha$ és $IL-1\beta$ proinflammatorikus citokinek maximális szintjének elérése megelőzi a negatív feed-back molekulákét, úgymint az OPG és $IL-10$. Ezért a korai léziót intenzív csontfelszívódás és expanzió jellemzi, míg az experimentális apikális periodontitis későbbi szakaszaiban a csontdestrukció egyre inkább mérséklődik [36]. A RANKL expresszióját, csontreszorptív citokinek és arachidonsav metabolitok helyi képződését human periapikális elváltozásokban is kimutatták [10, 65, 85, 93, 103]. A bakteriális molekulák, így az LPS is elsősorban közvetett módon, a gazdaszervezet szabályozó molekuláinak indukálásával idéznek elő csontlebonlást [61].

A periapikális gyulladás károsítja a gazdaszervezet általános egészségi állapotát

A közelmúltban folytatott epidemiológiai tanulmányok igazolták, hogy a szájüregben kialakuló krónikus gyulladásos kórfolyamatok tartós fennállása együtt jár olyan jelentős szisztémás megbetegedések incidenciájának növekedésével, mint az aterogenezis, kardiovaszkuláris megbetegedések, patológiás terhesség, egyes légzőszervi megbetegedések, diabetes és osteoporosis [90]. Az apikális periodontitis szervezetet károsító hatásának értékelése nem könnyű feladat, ugyanis az esetek többségében egyéb, ugyancsak fennálló szájüregi gyulladásos állapotok és más társuló kockázati tényezők elfedik a periapikális gyulladással az általános egészségi állapotra önmagában kifejtett hatását. Ez-ideig kevés olyan esetismertetés látott napvilágot, ahol a betegek a gyökércsatorna-fertőzés és az apikális periodontitises elváltozásoktól eltekintve egyébként egészségesek voltak. Közülük származik az a tanulmány, amelyben egy japán munkacsoport adott hírt arról a 45 éves, antihisztamin kezelésre nem reagáló, krónikus urticariában szenvedő nőbetegről, akinek bőrgyógyászati tünetei, panaszai, az elhalt fogainak eltávolításával és gyökérkezelést követően fertőzésmentessé tételével megszüntethetők voltak. [94].

Az odontogén „gócfertőzés” „klasszikus” példája az infektív endocarditis, amely esetben a patogén baktériu-

mok a szájüregből származnak. Korszerű mikrobiológiai módszerek alkalmazása meggyőzően bizonyította, a gyökérkezelésben részesülő betegek bacteriaemiájának gyökércsatorna-eredetét [12]. Az endodontopathogen kórokozók aterogenezisben játszott lehetséges szerepét új megvilágításba helyezi az a felismerés, miszerint a *Porphorymonas gingivalis* az endothel sejtek intracelluláris fertőzésére képes [13]. Az utóbbi időben elvégzett vizsgálatok számos periodontopathogen/endodontopathogen bakterium genomját azonosították ateroszklerotikus plakkokban [23].

Keresztmetszeti tanulmányok vizsgálták a szisztémás betegségek és a periapikális gyulladás megléte vagy hiánya között fennálló lehetséges összefüggést. Ez a módszer eddig sem kétséget kizáróan megerősíteni, sem elvetni nem tudta a periapikális kórformák általános egészségi állapotot károsító szerepét [54, 63, 64, 100]. Eset-kontroll tanulmány során egy német munkacsoport azt találta, hogy akut cerebrovaszkuláris ischaemiás betegekben a periapikális elváltozások súlyosabbak voltak, mint a kontroll csoportban [16].

Japán munkacsoport orális baktériumokból származó hő-shock protein (Hsp) ellenes immunválasz, krónikus marginális és apikális periodontitis, CMV-fertőzés és dentális fémallergia, illetőleg ezek kombinációi között figyelt meg összefüggést [43].

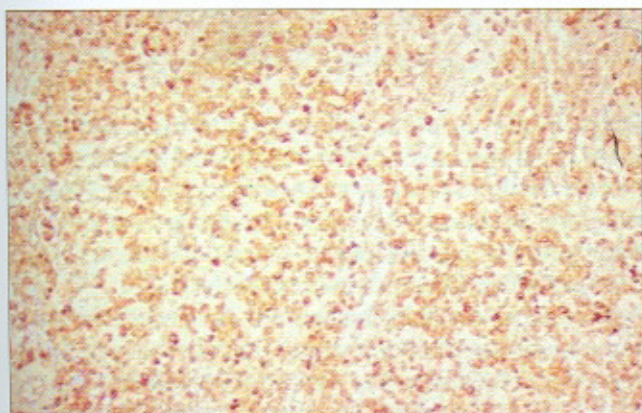
A 90-es évek elején 36, apikális periodontitisben szenvedő, egyébként egészséges fiatal felnőtt fogászati kezeléssel egybekötött utánkövetéses vizsgálatát végeztük el. Teljes vér és szérum immun-inflammatorikus paramétereket határoztunk meg a kórismézés idején, valamint a gyökérkezelést és apicoectomiát követően. Két erős – C-reaktív protein (CRP) és α_2 -makroglobulin –, két közepesen erős – α_1 -antitripszin és haptoglobin –, valamint két gyenge akut fázis fehérje – a C3 komplement komponens és a cöroloplazmin – szérumkoncentrációját mértük. Az akut fázis fehérjék szintje szignifikánsan csökkent a kezelést követően [55]. A kezelt betegek CRP-szintje (átlag \pm SD: $6,6\pm 4,2$ mg/L) meghaladta azt a határértéket, amelyet az „American Heart Association” kardiovaszkuláris kockázati tényezőnek tart [77]. Hasonlóan emelkedett volt a kezelés előtt, majd azt követően szignifikánsan csökkent a teljes vér kemilumineszcencia-szint, amely a keringő vér neutrofil leukocitáinak aktivált metabolikus és funkcionális állapotára utal krónikus apikális periodontitises betegekben [60].

Újonnan felismert, érdekes, a periapikális gyulladás és a szisztémás betegségek közötti összefüggés lehetőségét képviseli a citokinek és néhány egyéb, a lóbus folyamatokban szerepet játszó enzim kódoló gén polimorfizmusa. Bizonyos allélok jelenlétében a helyi és általános gyulladásos elváltozások, valamint szövődésményeik súlyosabbak, mint hiányukban [1, 8]. „Hyperinflammatoros típusú” periodontitises betegek perifériás vér-eredetű monocitái 3-tól 10-szer több $IL-1\beta$ -t és $TNF-\alpha$ -t termelnek, mint a normál fenotípusú egyének [3, 25]. Egér-monociták csökkent endodontopatho-

gén-eredetű LPS-válaszkészsége a „toll-like” receptor 4 génmutációjára vezethető vissza [6, 27].

A periapikális lézió gyógyulása

A periapikális térben kialakuló léziók következményes kórfarmák. Az akut incipiens apikális periodontitis ritkán spontán gyógyulhat, azonban a periapikális elváltozások az esetek döntő többségében tartósan fennállnak, esetenként romló tendenciát mutatnak az erőteljes lokális immunreakció ellenére. Amennyiben a *lege artis* kivitelezett gyökérkezelés során sikerül a gyökércsatornát fertőzésmentessé tenni, amellyel megszüntethető a periapikális tér tartós irritációja, a nyugalmi állapot tartós fennállása során a periradikuláris kórforma gyógyul. Korrekt gyökérkezelést követően ugyanis a szervezet helyreállító mechanizmusai túlsúlyba kerülhetnek a szövetkárosító folyamatokkal szemben. Ellentétben a korai, terjedő tendenciát mutató periapikális granulomákkal, az előrehaladott elváltozásokban a CD8⁺ citotoxikus/szuppresszor T-limfociták aránya általában meghaladja a CD4⁺ „helper/inducer” T-sejteket, ezáltal hatékonyabbá válik a fertőzött, destruált sejtek, szöveti elemek eltávolítása és csökken a lobos reakció intenzitása [59, 96]. Ezzel egyidejűleg a Th1-típusú korai periapikális elváltozás Th2-típusú lézióvá alakul át.



5. ábra. Számos B-limfocita és plazmasejt periapikális granuloma granulomatózus zónájában.
Immunhisztokémiai jelölés kevert immunglobulin nehéz lánc-ellenes (anti-IgA+IgG+IgM) poliklonális antitesttel ABC módszer; X160) [56]

A Th2-limfociták serkentik a B-limfociták szaporodását és immunglobulin-termelését, amely folyamat szintén hozzájárul a reziduális periradikuláris fertőzés felszámolásához (5. ábra). A lokális humorális immunválasz jelentőségét hangsúlyozzák azok a B-sejt- (de nem T-sejt- és komplement-) deficiens egértörzsekben tett megfigyelések, miszerint a kísérleti állatok gyökércsa-

tomájának kontaminálása disszeminált anaerob fertőzést idéz elő [26].

A valódi radikuláris ciszták kivételével, melyek pontos előfordulási gyakorisága nem ismert, a periapikális léziók többsége – helyesen kivitelezett gyökérkezelő módszerekkel – eredményesen gyógyítható [37, 76]. A lézió gyógyulhat remineralizációval (*restitutio ad integrum*) vagy fibrotikus heg képződésével.

Összegező megállapítások

Az apikális periodontitis kialakulásában, progressziójában és reparációjában szerepet játszó baktérium-gazdasejt, illetve gazdasejt–gazdasejt kölcsönhatások és következményeik jobb megismerése együtt járhat terápiás szemléletünk megváltozásával. A periapikális tér gyulladása leggyakrabban gyökércsatorna-fertőzés által kiváltott reaktív folyamat. A bakteriális irritáció, gyulladással citokin-produkció, sejtadhéziós molekulák kifejeződésének kaskádja óriási mennyiségű lobsejtet vonz a periradikuláris térbe, melynek következtében létrejön a krónikus periapikális lézió magas szervezett szöveti és funkcionális struktúrája. A granulációs szövet egyfelől protektív szerepet játszik: megakadályozza, hogy a gyökércsatorna kórokozói elárasszák a periapikális régiót. Ugyanakkor a granulációs szövet képződése destruktív hatásokat, legfőképpen csontfelszívódást idéz elő. A helyi lobos folyamat kedvezőtlen hatást gyakorolhat az általános egészségre is. Az eseményeknek ezt a kedvezőtlen, végül fogvesztést eredményező láncolatát megakadályozzuk az időben elvégzett, helyesen kivitelezett gyökérkezeléssel. Sebészi beavatkozásra, így apicoectomia, periapikális kürettázs elvégzésére csak akkor van szükség, ha a gyökércsatorna-rendszert nem lehet hagyományos módszerekkel fertőzésmentessé tenni. A fertőzés leküzdésével megszűnik a periapikális tér tartós irritációja, melyet csontújráképződés, gyógyulás követ. A protektív funkció, a degeneratív és reparatív elváltozások dinamikus egyensúlyát a gazdaszervezet sejtjei és mediátorai szabályozzák. A leukociták beáramlásának és aktiválásának gátlása kiterjedt helyi bakteriális infiltrációt idéz elő, amely generalizált fertőzés kialakulását eredményezheti. Ezért nagy jelentőségű a jelenkor tudásanyagával felvértezett szemlélet alapján kialakított helyes gyökérkezelés kivitelezése. Jelen cikk a fogorvosok e kérdéskörben meglévő ismereteinek gyarapítását, szemléletének gazdagítását szolgálja.

Köszönetnyilvánítás

A mikrofotókat Dr. Dezső Balázs, Dr. Márton Ildikó, Dr. Nemes Zoltán és Dr. Rot Antal készítették. A közlemény az OTKA T 046588 számú pályázat támogatásával készült.