

Egyetemi Doktori (Ph. D.) Értekezés

Immunológiai és inflammatorikus folyamatok vizsgálata krónikus apikális
periodontitiszben

Dr. Radics Tünde

Témavezető: Dr. Márton Ildikó

egyetemi tanár

Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum

Fogorvostudományi Kar

Debrecen

2004.

T A R T A L O M

1. Bevezetés	oldal 4
2. Irodalmi áttekintés	6
2. 1. Az apikális periodontitis etiológiája	6
2. 1. 1. A fertőzött gyökércsatorna és a periapikális tér mikrobiológiája	7
2. 1. 2. Az endodonciai flóra patogenitása	9
2. 2. A gyulladásos immunválasz	10
2. 2. 1. A vaszkuláris válasz	11
2. 2. 1. 1. A neuropeptidek szerepe a vaszkuláris válaszbán	12
2. 2. 1. 2. A hisztamin szerepe a vaszkuláris válaszbán	14
2. 2. 1. 3. A kininek és a fibrinolitikus rendszer szerepe a vaszkuláris válaszbán	14
2. 2. 1. 4. A prosztaglandinok és leukotriének szerepe a vaszkuláris válaszbán	15
2. 2. 2. A nem specifikus és specifikus immunválasz szerepe a periapikális gyulladás kiváltásában, és fenntartásában	16
2. 2. 2. 1. A szöveti destrukció hisztopatológiája, kórétetana	16
2. 2. 2. 2. A szövetkárosodáshoz vezető lobos reakció szolubilis tényezői	22
2. 2. 2. 2. 1. Citokinek	23
2. 2. 2. 2. 2. Arachidonsav metabolitok	24
2. 2. 2. 2. 3. Matrix metalloproteázok	24
2. 2. 2. 2. 4. Reaktív oxigén intermedierek	25
2. 3. Az apikális periodontitis szervezetre gyakorolt hatása	26

2. 4. A periapikális lézió gyógyulása, az apikális periodontitis korszerű kezelése	29
3. Célkitűzések	33
4. Módszerek	34
5. Eredmények	38
6. Megbeszélés	44
7. Új megállapítások	50
8. Az eredmények gyakorlati hasznosítása	52
9. Összefoglalás	53
10. Táblázatok	55
11. Irodalmi hivatkozások	57
11.1. A hivatkozott közlemények jegyzéke	57
11.2. Az értekezés alapjául szolgáló publikációk jegyzéke	68
12. Köszönetnyilvánítás	69

1. Bevezetés

A periapikális tér gyulladása leggyakrabban a fogbél kevert bakteriális fertőződésének következtében jön létre [94, 119]. A fogbélben zajló védekező folyamatok az esetek döntő többségében sikertelenek a fertőzés leküzdésében, amelynek következtében a pulpa elhal. A fertőzött pulpaelhalás ismert oka a pulpaúr kedvezőtlen anatómiai környezete. A merev dentin falak nem tudnak helyet biztosítani a pulpitist kísérő térfogat növekedésnek, így a pulpaúr nyomása jelentősen megemelkedik. A fokozott pulpa nyomás mellé hamarosan a hipoxia szövet károsító hatása is társul [72,119]. A fertőzött pulpából a baktériumok a periapikális térbe jutnak. A fog üregrendszeréből származó baktériumok irritáló hatása állandósul, mivel a kezeletlen fogban a fertőzést a szervezet védekező erői nem képesek leküzdni. A gyökércsatorna szövetvényes üregrendszere „holt teret” képez, amely a gazdaszervezet védekezése számára nem érhető el kellő eredményességgel, így az ott megtelepedő baktériumok akadály nélkül szaporodnak [117]. A periapikális teret érő károsító hatások eredményeként gyulladósos kórfolyamatok bontakoznak ki. A gyökércsúcs körüli gyulladósos immunfolyamatok az esetek többségében hosszú ideig gátat vetnek a behatolni igyekvő fertőzésnek, annak maradéktalan eliminációjára azonban nem képesek [49, 119]. A periapikális térben zajló védekező reakciót jellegzetes szövettani változások kísérik, amelyet az immunsejteket jelentős arányban tartalmazó gyulladósos

sarjszövet megjelenése és ezzel egy időben az anatómiai struktúrák destrukciója jellemez [38, 78, 92]. A periapikális tér leggyakoribb gyulladásos kórformái a periapikális granuloma és a radikuláris ciszta, amely léziókat jellegzetes klinikai és radiológiai tünetek jellemeznek [119].

A pulpa és a periapikális tér gyulladásai nemcsak a helyi szöveteket károsítják. A fennálló fertőzéssel együtt járó, a szervezet egészét érintő tartós irritáció szisztémás gyulladásos válaszok komplex sorozatát indítja el, amelyek másodlagos kórformák kialakulásának alapját képezhetik [97].

2. Irodalmi áttekintés

2. 1. Az apikális periodontitis etiológiája

A pulpa illetve a periapikális tér gyulladása és a bakteriális fertőzés közötti ok-okozati összefüggés régóta bizonyított [61]. A fertőzés leggyakrabban a fog carieses destrukciójából vagy a fertőzött, gyulladt parodontális szövetek felől jut a fogbélbe. Esetenként a fog traumás sérülése vagy a pulpa iatrogén (mechanikai, termikus vagy kémiai) ártalma előzi meg a gyulladás kialakulását [72, 146]. A pulpális eredetű kórformák esetében a kontamináció a dentin tubulusokon át, a pulpa közvetlen expozíciója révén, ritkán a fognyak mikrorepedésein keresztül következik be. A marginális parodoncium gyulladásos kórformáinak a fogbél károsodását kiváltó eseteiben a fertőzés az interradicularis vertikális csatornákon vagy a gyökércsatorna tágabb oldalcsatornáin át, előrehaladott kórformák esetében a csúcsi harmadban lévő apikális foramenen keresztül éri el a pulpa szövetet. Ismert, ritka lehetősége a pulpitis kialakulásának az anachoresis: ekkor a tartósan irritált, steril körülmények között többnyire már elhalt fogbél a véráram útján, tranziens bakteriémia idején fertőződik [6, 49, 137, 142].

A gyökércsatorna rigid dentin falak által határolt szövevényes üregrendszere kedvez az anaerob túlsúlyú multibakteriális fertőzés kialakulásának. A fertőzött gyökércsatornában nemcsak baktériumok találhatók meg, hanem egyéb patogén kórokozók is, köztük gombák, vírusok, amelyek jelenlétét az utóbbi időkben több munkacsoport is igazolta [69, 94, 117]. A mikroorganizmusok által termelt proteolitikus enzimek, az endo- és exotoxinok direkt szövetkárosító hatást fejtenek ki.

A kórokozók által kiváltott közvetlen szövetkárosító hatásnál sokkal nagyobb jelentőségű a gyulladásos történések során, a későbbiekben kibontakozó mitogén, kemotaktikus, vazoaktív, valamint a szervezet immunrendszerét aktiváló hatásuk. A specifikus és nem-specifikus immunreakciók során képződő és felszabaduló szolubilis mediátor anyagok a baktériumok közvetlen hatásához képest nagyságrendekkel fokozzák a lobos folyamat intenzitását, a szövetkárosodás mértékét [100, 146-159]. A marginális parodoncium gyulladásos kórformáihoz hasonlóan a periapikális térben zajló gyulladásos immunválasz hevesességét, a szövetdestrukció mértékét a környezeti és szerzett, valamint a genetikai rizikófaktorok is nagyban befolyásolhatják [47, 121]. A periapikális tér gyulladásos történéseit kísérő szövetdestrukciót súlyosbíthatják még a kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt fogban perzisztáló elhalt fogbéliszövet, valamint a gyökércsatornába a periapikális térből bejutó gyulladásos exudátum ismételten a gyökércsúcs körüli szövetek közé kijutó degradációs termékei. További károsító hatást válthat ki a gyökérkezelés során felhasznált fertőtlenítő szerek és gyökértömő anyagok szövetirritációja [22, 119, 146].

2. 1. 1. A fertőzött gyökércsatorna és a periapikális tér mikrobiológiája

A gyökércsatorna és a periapikális régió bakterológiai vizsgálata nagy körütekintést igénylő feladat. A szükséges metódusok optimalizálását csak az utóbbi három évtized fejlesztései tették lehetővé. A korábbi próbálkozások sikertelenségét az anaerob körülmények megteremtésének nehézségei és a mintavétel közben történő kontamináció okozta [63, 184]. Az anaerob technológia két legjelentősebb vívmánya

az anaerob „kesztyűsdoboz” és a preredukált, anaerobokra sterilizált táptalaj azonban segített kiküszöbölni ezeket a problémákat [26].

A pulpa közvetlen expozíciója során az emberi szájüreget kolonizáló több mint 450 féle mikroorganizmus bármelyike bejuthat a fogbélüregbe [111]. A periapikális lézióval rendelkező gyökércsatornákból konzisztensen kitenyészthető flóra azonban relative kis species spektrummal rendelkezik. A periapikális lézióval bíró gyökércsatornák mikroflórájának összetétele a mély parodontális tasakok flórájához hasonlít, azzal a különbséggel, hogy az előbb említettek kevesebb baktériumfajt tartalmaznak.

A gyökércsatorna mikroflórája a pulpaexpozíciót követően jellegzetes érési folyamaton megy keresztül. A pulpainfekció korai szakaszában az aerob és a fakultatív anaerob baktérium törzsek uralják a képet, majd felhasználva a rendelkezésükre álló oxigén nagy részét, helyüket átadják az obligát anaerob törzseknek [41, 84]. Az endodonciai flóra összetétele nagyban függ a körülményektől. A szuvas koronájú, elhalt és periapikális lézióval rendelkező fogak gyökércsatornájában kevésbé dominálnak az obligát anaerob baktériumok, arányuk még az apikális harmadban is kevesebb, mint 70%. Ezzel szemben a carieses lézióval nem rendelkező, elhalt pulpájú és periapikális lézióval rendelkező fogak gyökércsatornájából kimutatható baktériumok közel 90%-a obligát anaerob baktérium, közülük is a legjellemzőbb a *Fusobaktérium*, a *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Eubaktérium* és *Peptostreptococcus* törzsek jelenléte. A megfelelő endodonciai terápián átesett, de tünetmentes perzisztáló periapikális lézióval rendelkező fogak gyökércsatornájából mikrobiológiai módszerekkel nem, csupán elektromikroszkópos vizsgálattal mutatható ki igen korlátozott számú species [117]. A transzmissziós elektromikroszkópos képet a gram-

pozitív filamentumok, pálcák és coccusok uralják, de azonosítatlan intraradikuláris gombák jelenlétét is leírták [117].

2. 1. 2. Az endodonciai flóra patogenitása

Megfigyelték, illetve állatkísérletekben igazolták, hogy mind a gyökércsatorna mikroflórájának érési folyamata során, mind a kialakult gyökércsatorna flóra speciei között mikrobiális interakció áll fenn. Egyes speciek, így a *Prevotella oralis* nem képesek önállóan perzisztálni a gyökércsatornában. Más fajok megtelepednek és szaporodnak ugyan, de míg monoinfekcióként csupán gyenge periapikális reakciót képesek kiváltani, egyéb fajokkal történő kombinált fertőzésben sokkal súlyosabb hatást fejtenek ki. Némely fajok megtelepedésének feltétele egy másik jelenléte, mivel táplálkozásukban igénylik annak metabolikus végtermékeit [40].

A mikroorganizmusok számos módon képesek akadályozni a gazdaszervezet védekező mechanizmusait. Az endodonciai flóra patogenitását fokozza exotoxin termelő képessége. Az exotoxinok magas antigenitással rendelkező, nem pirogén hatású, termolabilis polipeptidek. Közülük a leukotoxinról feltételezik, hogy részt vesz a marginális- és apikális periodontitisz fenntartásában. A *Fusobaktérium* és az *Actinobacillus actinomycetemcomitans* képes aktív előállítására. Hatására a leukociták sejtmembránján apró lyukak keletkeznek, majd a sejtek lízise következik be [136, 156].

A bakteriális eredetű, igen pirogén, termotabil molekulákat Richard Pfeiffer nevezte el tévesen endotoxinoknak mintegy száz évvel ezelőtt [131]. Később kiderült, hogy ezek a lipopoliszaharidok (LPS) a gram-negatív baktériumok külső sejtfalrétegének

alkotóelemei. Az LPS hatására a makrofágok aktivációja, gyulladásos mediátor termelése következik be, így az LPS képes a periapikális gyulladás kiváltására és fenntartására. Az LPS nem csupán a gram-negatív baktériumok pusztulását követő dezintegrációjukkor szabadul fel, a baktériumok szaporodását és növekedését is kíséri membránrészletek és szolubilis antigének felszabadulása. Ezek a bakteriális termékek az ellenük termelt antitestekhez kötődve, azokat mintegy lefoglalva, akadályozzák a gazdaszervezetet a hatékony védekezésben. A fog szövetéves gyökércsatorna rendszerében meghúzódó gram-negatív baktériumok ilyen módon képesek kiváltani a periapikális tér tartós irritációját anélkül, hogy maguk a baktériumok az extraradikuláris térbe kerülnének [110].

Egyes mikroorganizmusok képesek enzimek termelésével elősegíteni a gazdaszervezet szöveteiben való terjedésüket. Ilyen enzimek például a mikrobális kollagenáz, hyaluronidáz, fibrinolizinek és számos proteáz enzim [26, 27]. A *Porphyromonas* és a *Prevotella* fajok képesek az immunglobulinok (IgA, IgG, IgM) és a C3 complement faktor destruálására, így akadályozzák a humorális immunválaszt és a fagociták védekezését [71]. Az egyesével elhelyezkedő *Actinomyces israelii* egyedek *in vitro* körülmények között könnyen a neutrofil granulociták áldozatául esnek. Az élő szövetekben azonban összefüggő kolóniákat alkotnak, amelyek ellenállóak a fagocitózissal szemben [43, 167].

2. 2. A gyulladásos immunválasz

A periapikális tér krónikus gyulladásos kórformái labilis egyensúlyi állapotot reprezentálnak a fertőzött gyökércsatornából származó tartós irritáció, és a szervezet

védekező mechanizmusai között. A periapikális térben létrejövő gyulladásos immunválaszt ősi, sztereotip, filogenetikailag meghatározott mechanizmusok sorozata tartja fenn, melyeket komplex és diverz elemek építenek fel [131, 146, 167].

2. 2. 1. A vaszkuláris válasz

A vaszkuláris válasz kiváltását előidéző ágensek nem csak a bakteriális endo- és exotoxinok, mechanikus-, vegyi- és hőártalmak, allergének, de lehetnek a komplementrendszer elemei, a saját proteolitikus enzimek, a neutrofil granulociták alapeptidjei, a plazmin és a fibrinfragmentumok is. A pulpát illetve a periapikális szöveteket ért ártalom hatására azonnal kialakuló vaszkuláris válasz vazodilatációban és fokozott ér-permeabilitásban nyilvánul meg. Ezek a jelenségek a kiserek fokozott hidrosztatikai nyomásához, valamint vérplazma, plazmaproteinek, albumin, fibrinogén, immunglobulinok és más nagy molekulású fehérjék extravazációjához, ennek következtében a gyulladt szövetek ödémájához vezetnek. Mivel a venulákból a vörösvérsejtek és a marginálódó leukociták hátrahagyásával nagy mennyiségű folyadék távozik, a vér viszkozitása megnő. Az így kialakult hemokoncentráció lassítja a véráramot, s ez a folyamat előrehaladtával teljes stagnációhoz: sztázishoz vezethet, különösen a merev falakkal határolt pulpa esetében. A pulpa keringésének megszűnése szöveti hipoxiát, majd nekrozist eredményez [42, 167]. A kedvezőbb anatómiai feltételekkel rendelkező periapikális térben azonban a vaszkuláris válasz kialakulása fokozza az érintett szövetek túlélési esélyeit, hiszen a perfúzió fokozásával lehetővé válik a bakteriális toxinok, ártalmas anyagok felhígulása, a leukociták extravazációja, és a fertőzés helyén történő akkumulációja. A vaszkuláris válasz jelenségei közvetett

módon segítik a fagociták táplálását és az extracelluláris térbe jutó fibrinnek köszönhetően a megfelelő helyre történő transzportjukat is [152, 167]. A vaszkuláris választ a mediátor anyagok széles skálája jellemzi: a neuropeptidek, a hízósejtekből felszabaduló hisztamin, a kininek, prosztaglandinok, leukotriének, anafilatoxinok, szabad gyökök [165]. A periapikális térben a vaszkuláris válasz kialakulását a hatékony védekezés egyéb elemeinek megjelenése követi [165].

2. 2. 1. 1. A neuropeptidek szerepe a vaszkuláris válaszban

A pulpális és periapikális innerváció nem csupán a fájdalom percepciójában vesz részt, a neuropeptidek szekréciójának segítségével képes a gyulladásos válasz hatékony szabályozására is [23, 24]. A folyamatnak Jancsó és munkatársai a neurogén gyulladás nevet adták [58, 164].

A neuropeptidek a trigeminális ganglion idegsejtjeiben termelődnek, majd az axonon át a perifériára transzportálódnak és az érzőidegek terminális szakaszában tárolódnak. Elektromos, kémiai vagy immunológiai stimulusok hatására, az axon reflex kiváltásával szabadulnak fel [124]. A pulpális érzőideg sejtek a calcitonin gén-relációs peptid (CGRP) neuropeptidet tartalmazzák a legnagyobb koncentrációban. Mennyisége a gyulladt pulpában a szubsztancia P (SP) neuropeptid 17-szerese, ezért a pulpa és a periapikális tér gyulladásának szabályozásában való részvétele feltételezhetően predomináns a többi neuropeptidével szemben [150]. A neurokinin A (NKA) szintén kimutatható a dentális érzőidegrostokból [176]. A vazoaktív intesztinális peptid (VIP) a paraszimpatikus, a neuropeptid Y (NPY) a szimpatikus idegrostok jellemző neuropeptidje [173, 174].

Az SP, CGRP és VIP a pulpa vazodilatációját kiváltó neuropeptidek, melyek emelkedett koncentrációban találhatók a gyulladt szövetekben. Ezzel szemben az NPY az ellentétes, vazokonstriktor hatással rendelkezik [36]. Az SP nem csupán a vazodilatációt stimulálja, hanem erős, hosszantartó inger hatására elősegíti a plazma és leukociták extravazációját, a hízósejtekből történő hisztamin felszabadulást, vagyis hatására a vaszkuláris válasz minden jelensége kialakul [68].

A CGRP és az SP is fokozza a polimorfonukleáris (PMN) sejtek és a monociták kemotaxisát és az oxidatív metabolizmusukat, ezzel segítve a nem specifikus immunválaszt [12].

A neuropeptidek közül a CGRP direkt hatással bír a csontreszorpcióra. A calcitoninhoz hasonlóan gátolja az IL-1- α által kiváltott csontfelszívódást az oszteoklasztok pszeudopodia-retrakciójával és sejtfelszínük csökkentésével [188].

A CGRP tartalmú idegrostok működése összefüggésbe hozható a sebgyógyulással is. Míg a fogakban segítik a reparatív dentin képződését, a szervezet egyéb részein és így a periapikális térben is stimulálják az angiogenezist [188].

Bár a neurogén mechanizmusokkal kapcsolatos vizsgálatok elsősorban a fogbélre irányultak, a periapikális térben található hasonló idegrostok és azok hasonló neuropeptid tartalma miatt feltételezhető, hogy a periapikális neuromoduláció is hasonló módon zajlik [150]. Ezt az elképzelést támasztja alá az a megfigyelés is, hogy a sérülés vagy infekció következtében kialakult fogbél elhalás a periapikális régió érzőideg végződéseinek lokális proliferációjához vezet [23, 54, 56, 70, 82, 90].

2. 2. 1. 2. A hisztamin szerepe a vaszkuláris válaszban

A hisztamin a kötőszövetekben mindenütt, de elsősorban a bőr- és nyálkahártya felszínek és a venulák közelében elhelyezkedő hízósejtek granulumaiban raktározódik heparin-protein-hisztamin komplex formájában. A degranuláció útján felszabadult hisztamin az epitel sejtek H1 receptorához kötődik. A kötődés hatására az epitel sejtek kontrakciója, s ennek következtében az intercelluláris junkciók megnyílása jön létre, utat engedve az intersticiumba jutó anyagoknak. A hisztamin gyorsan keletkező, úgynevezett "ready to go" mediátor. Bár gyorsan inaktiválódó, átmeneti hatású molekula, az érpermeabilitás fokozásával lehetővé teszi újabb mediátoranyagok, így a kininek keletkezését. A hisztamint az akut gyulladás iniciátorának is nevezik, mivel gyakran a gyulladásos folyamatokban felszabaduló első mediátor [165].

2. 2. 1. 3. A kininek és a fibrinolitikus rendszer szerepe a vaszkuláris válaszban

A kininek vazoaktív hatású molekulák, melyek a vérplazmában egy inaktív plazma glykoprotein, a kininogén formájában vannak jelen. A kininek keletkezéséhez vezető kaszkád a véralvadásban és a fibrinolitikus rendszer működésében is kulcsszerepet játszó Hageman (XII) faktor aktiválódásával kezdődik. A kaszkád elsősorban szöveti sérülés, illetve antigén-antitest komplex jelenlétében indul be, de hisztamin, PMN sejt lizoszómális enzimek, vagy plazmin jelenléte is kininek keletkezéséhez vezet. A kininek az arteriolák dilatációját, és a venulák permeabilitásának növekedését okozzák. A szintén az aktivált Hageman faktor hatására, a fibrinolitikus rendszer végtermékeként keletkező plazmin a fibrinhálóból hasonló hatással rendelkező fragmentumokat képes lehasítani. A plazmin másik

közvetett vazoaktív hatása, hogy aktiválja a komplement rendszert, mely folyamat során anafilatoxinok szabadulnak fel (C3a, C5a) [165]. Az anafilatoxinok hatására a hízósejtekből és bazofil granulocitákból hisztamin szabadul fel, vazodilatációt és fokozott érpermeabilitást kiváltva [165].

2. 2. 1. 4. A prosztaglandinok és leukotriének szerepe a vaszkuláris válaszban

A prosztaglandinok és leukotriének bármely emberi szövetben előforduló biológiailag aktív molekuák. A legtöbb sejtfeleség, különösen a neutofil granulociták és a makrofágok képesek másodpercek alatt szintetizálni prekursor molekulájukból, az arachidonsavból. Az arachidonsavat a sejtmembránok foszfolipidjeiből a celluláris foszfolipázok állítják elő, melyek az aktivált neutrofil granulociták lizoszómáiból szabadulnak fel [165]. A belőlük ciklooxygenáz úton képződő prosztaglandinok (PG), köztük a PGE_2 , PGD_2 , PGF_2 és PGI_2 , vazodilatációt okoznak és fokozzák az érpermeabilitást [102, 119, 123]. A lipoxigenáz úton keletkező leukotriének (LT) közül a periapikális lézióban magas koncentrációt ér el az LTB_4 és C_4 [38, 119]. A leukotriének legfőbb hatása a helyi ödéma képződés és a fájdalomérzet kialakulása.

2. 2. 2. A nem specifikus és specifikus immunválasz immunválasz szerepe a periapikális gyulladás kiváltásában, és fenntartásában

A krónikus apikális periodontitist jellemző sejtes infiltrátum az immunrendszer specifikus és nem specifikus ágának valamennyi sejtfeleségét tartalmazza az immunkompetens sejtek működését szabályozni képes egyéb sejtes elemekkel -így endotel, epitel sejtekkel, fibroblasztokkal, oszteoklasztokkal, oszteoblasztokkal- együtt [113, 168]. A nem specifikus immunválasz során a bakteriális endo- (LPS) és exotoxinok, proteolitikus enzimek, valamint egyéb antigének hatására a szöveti irritáció helyére PMN és monocita sejtek migrálnak, aktiválódnak, fagocitálnak, majd beindítják a specifikus immunválaszt. A humorális immunválasz jelentős szerepe ellenére a periapikális léziókban a sejtes immunválasznak feltehetően nagyobb jelentősége van, hiszen a T sejtek aránya következetesen meghaladja a B sejtekét. A sikeres baktériumelimináció mellett azonban a lézióban szövetkárosodás, csontlebonmlás is zajlik. Az immun-inflammatorikus sejtek szolubilis mediátorok útján, vagy sejt-sejtes kölcsönhatások révén megvalósuló kommunikációja olyan autokrin és parakrin amplifikációs hurkokat hoznak létre, amelyek hozzájárulnak a periapikális lézió fenntartásához, növekedéséhez, sőt anatómiailag távol eső szervek, szervrendszerek működését is befolyásolhatják [100, 119, 152, 160].

2. 2. 2. 1. A szöveti destrukció hisztopatológiája, kórétana

A keringéssel is bíró periapikális térben a fertőzéssel szembeni védekezés lehetőségei jóval kedvezőbbek, mint a pulpaúrtben. Ez a magyarázata annak, hogy a

gyökércsúcs körül az esetek többségében idült gyulladásos kórformák fejlődnek ki. A szervezet védekező képességének meggyengülése vagy extrém virulens kórokozó jelenléte esetén azonban heveny kórforma, akut apikális periodontitis alakul ki, amely később idültté válhat. A periapikális szövetekre ható irritációt követően kialakuló szövettani változások első jeleként a periapikális térben jelentősen megnő a granulociták és monociták száma, amelyet az oszteoklaszt sejtek számának növekedése követ [119, 151]. A krónikus periradikuláris gyulladás gyökércsúcsához legközelebb eső nekrotikus és az azt körülölelő exudatív zónáiban a neutrofil leukociták (mikrofágok) képviselik a védelem első vonalát a fertőzött gyökércsatorna irányából beáramló kórokozókkal szemben. Hatékony fagocita és pusztító (killing) aktivitásuknak köszönhetően a kórokozók többségét eliminálják, ilyen módon megelőzik a granulációs szövet, illetőleg a környező ép struktúrák fertőződését [9, 64, 180]. A későbbiekben kifejlődő krónikus léziók szöveti képét uraló granulomatózus zóna, mely a nekrotikus és exudatív zónákhoz képest perifériásabban helyezkedik el, szintén tartalmaz neutrofil leukocitákat, bár csekélyebb arányban [76, 98, 130]. Itt, a gyulladásos sarjszövetben a neutrofil leukociták egyenletesen keverednek más sejtfeleségekkel, így makrofágokkal, limfocitákkal, plazmasejtekkel, eozinofil granulocitákkal és fibrovaszkuláris elemekkel. Protektív szerepük e kórokozókban szegény zónában kevésbé látványos, bár antimikrobiális funkciójuk feltehetőleg hozzájárul a lobos sarjszövet és a távolabbi struktúrák fertőzés mentesen tartásához, a gyökércsatorna, valamint a nekrotikus és exudációs zónák felől beszivárgó patogén bakteriális sejtfal komponensek, toxinok, enzimek és egyéb antigének semlegesítéséhez és „eltakarításához” [110, 186]. A neutrofil granulociták fagocita tevékenységével párhuzamosan fokozódik IL-1 és IL-6 termelésük is, amely mediátorok helyi szövetkárosító hatása lényegesen erősebb, mint a védekezésben

kifejtett hatásuk. A neutrofilek pozitív visszacsatolással szinergista módon serkentik a légzési robbanást és egyéb citotoxikus effektor mechanizmusok működését, stimulálják újabb neutrofil sejtek migrációját, a csontlebomlás effektor sejtjeinek, az oszteoklasztoknak a „toborzását” és érését [100, 109, 155, 159]. A szövetek védelmi válaszában közreműködő ölő sejtek általában rövid élettartamúak. Hatékony effektor működésük közben, majd pusztulásukat követően belőlük a szervezet saját szöveteinek destrukcióját is okozó termékek, köztük elasztáz, katepszin-G, leukotrién-B₄ és metalloproteázok szabadulnak fel belőlük [30, 150].

A gyulladásos történések kulcsfontosságú sejtjes szereplői a makrofágok. Szerepük mind a védekező történésekben, mind a szöveti destrukció előidézésben igen sokrétű. Működésük alapvető feltétele az immunválasz kialakulásának, mivel ezek a sejtek mutatják fel a major hisztokompatibilitási komplexum (MHC) II. típusú molekuláival együtt azokat az antigéneket, amelyek a specifikus immunválaszt megindítják. A patkány apikális periodontitis modell tanúsága szerint az egészséges, lobmentes periapikális szövetben makrofágok csupán kevés számban, elsősorban a periapikális ligamentumban és az erek mentén fordulnak elő. A pulpa expozíció után, röviddel a neutrofilek invázióját követően a morfológiailag viszonylag kicsiny, kerekded sejtek, az úgynevezett fiatal makrofágok száma jelentősen megemelkedik. A pulpaexpozíció 28. napja körül megfigyelhető a CD68-pozitivitásuk alapján identifikált makrofágok morfológiai és immunkémiai diverzifikálódása. A lézió egészét infiltráló fiatal makrofágok mellett a nekrotikus és exudatív zóna közvetlen környezetében a leggyakoribb sejtféleséget a fiatal makrofágoknál kissé nagyobb, kerekded vagy irreguláris morfológiájú, a fagocitózis mikroszkópos jeleit mutató, elektronmikroszkópos vizsgálatok szerint határozott fagolizoszómális struktúrával rendelkező makrofágok képviselik. Immunhisztokémiaileg ezek a sejtek erősen CD68-

pozitívak, kifejezik az indukálható nitrogén monoxid szintázt (iNOS), nem expresszálják az MHC-II-t. A granulációs szövet perifériásabb részeiben, ahol a domináns sejtfeleséget a T⁺-limfociták képezik, elsősorban dendritikus citomorfológiájú, CD68+/MHC-II+/CD11a+/NOS⁻ makrofágok fordulnak elő. A dendritikus makrofágok és a T-limfociták között sejt-sejtes kapcsolat mutatható ki. Az MHC-II⁺ makrofágok aránya - kvantitatív immunhisztokémiai vizsgálatok szerint - szignifikánsan emelkedik a lézió aktív növekedésének időszakában, ami az antigén-prezentáló makrofágok és a számarányukban ugyancsak ekkor növekvő T-limfociták kölcsönhatásának a periapikális lézió expanziójára gyakorolt alapvető szerepére utal [4, 62, 65, 155]. A makrofágok a humán periapikális elváltozásokban is következetesen megtalálhatók, a többi sejtkomponenshez viszonyított arányuk a közlemények szerint 4%-os és 50%-ot meghaladó gyakoriság között ingadozik [19, 75, 77, 93, 98, 130, 161]. Az egyes munkacsoportok adatai között található jelentős különbségek a különböző kimutatási módszerek alkalmazása mellett annak is tulajdoníthatók, hogy a vizsgált léziók morfológiai és klinikai karakterizálását nem minden publikáció közli pontosan, illetőleg a vizsgált léziók heterogén szöveti struktúrájúak és különböző perzisztációs idejűek voltak. Az eredményt befolyásolhatja a markerként kiválasztott sejtfelszíni molekula is. A sejt-sejtes kapcsolatot igénylő intercelluláris kommunikáción túl a makrofágok számos szolubilis mediátort termelnek. A védekező válasz kezdeti szakaszában a fagocita sejtekből proinflammatorikus citokinek, így interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumornekrózis faktor-alfa (TNF- α) szabadulnak fel, amelyek elindítják, hatékonyá teszik, később összehangolják a gyulladásos- és immunválaszok komplex, az egész szervezetet védő történéseit [81, 104, 105]. A sikeres védő hatás mellett azonban a sejtek által termelt mediátorok szövetkárosító hatás előidézésére is képesek, amelyek

közül a periapikális kórformák esetében a csontlebomlást kiváltó hatás a legjelentősebb. Nem elhanyagolható emellett a fagociták lágy szövetekre kifejtett károsító hatása sem, amely a granulumaikból származó lizoszómális enzimek, a sejtek által termelt reaktív oxigén és nitrogén intermedierek révén valósul meg [3, 20].

A krónikus periapikális lézió gyulladásos infiltrátumának közel 50 %-át képezik a limfociták [98, 130]. A limfociták közül a T-limfociták száma meghaladja a B-sejteket. A T- és B-limfociták a specifikus sejtes, illetőleg humorális immunválasz kialakításáért felelősek. Működésük során számos szolubilis molekulát termelnek, amelyek mind a csontszövetet mind a jelen lévő lágy szöveteket képesek destruálni [151, 155]. A jelen lévő T-sejtek között a CD4-pozitív („helper/inducer”) és a CD8-pozitív (citotoxikus/szuppresszor”) sejtek aránya a léziókban erősen változó [98, 119]. Kísérletes megfigyelések alapján a korai akut léziókra az előbbi, a védekező immunválaszok intenzitását fokozó CD4-pozitív T-limfociták, míg az előrehaladott késői, krónikus periradikuláris elváltozásokra az CD8-pozitív, a szövetkárosodás mértékét csökkentő T sejtek túlsúlya jellemző [100, 151]. A B sejtekhez kötött humorális védekezés effektor sejtjei a plazma sejtek, amelyek immunglobulinokat termelnek IgG1, IgG2 és IgA predominanciával [157, 158]. Az immunglobulinok és a lézióban ugyancsak kimutatható komplement komponensek az opszonizáció, a komplement-mediált lízis és az antitest-dependens celluláris citotoxicitás (ADCC) mechanizmusaival járulhatnak hozzá a gyökércsatornából a periapikális régióba irányuló multibakteriális invázió megakadályozásához [8, 150]. A plazmasejtek protektív hatása mellett csontkárosító hatásuk is jelentős, amely antigén-antitest komplexek, valamint a sejtek által termelt proszttaglandin révén idézi elő a csontlebomlást. [102, 169]. Egyes szerzők szerint részvételük a szöveti reparációs mechanizmusokban jelentősebb, mint a szövetkárosodás kialakításában [2].

A periapikális granulómát felépítő sarjszövetet a fentiekben említett sejteken kívül egyéb gyulladásos sejtek népesítik be, köztük az ugyancsak fagocita funkciót betöltő granulociták, a bazofil granulociták szöveti megfelelői a hízósejtek, valamint a nem-specifikus ölő hatást kifejtő „natural killer” (NK) sejtek. A hízósejtek a krónikus gyulladásos léziókban következetesen jelen vannak, ezért egyes szerzők felvetették az anafilaxiás reakció szövetkárosító hatásának lehetőségét. A későbbiekben közölt vizsgálati eredmények azonban ezt a felvetést megkérdőjelezték a jelen lévő hízósejtek és az IgE-t termelő plazmasejtek igen alacsony előfordulási aránya, valamint a lézióban megfigyelhető eltérő lokalizációja alapján [98, 101]. Az NK sejteknek feltehetőleg a radikuláris ciszták progressziójának megakadályozásában van szerepe [112]. A léziókban a gyulladásos sejtek mellett jelentős számban figyelhetünk meg kötőszöveti sejteket, vaszkuláris endotél sejteket, az epitelializált kórformákban árkádszerű elrendezésben proliferáló epiteliális sejteket, valamint oszteoblasztokat és oszteoklasztokat [78, 100, 101, 150]. A periapikális kórformában elhelyezkedő egyéb sejtek közül az epitél és endotél sejtek többféle citokint, köztük proinflammatorikus hatású, valamint a fagocita sejtek és egyéb immunsejtek rekrutálását, aktivitását fokozó kemoattraktáns molekulákat, úgynevezett kemokineket termelnek [86, 100].

A radikuláris ciszták szövettani képét a granuloma apicaléhoz hasonló felépítésű kötőszövetes tokkal körülvett cisztafal megjelenése jellemzi a lézió centrumban található epitéliummal bélelt ürrrel, folyékony vagy félfolyékony bennék maradványaival, esetleg koleszterinkristályokkal. Az öböl- vagy másnéven tasakciszta ürege a valódi cisztákéval ellentétben közlekedik a gyökércsatornával [119, 148]. A radikuláris ciszták falát alkotó epitél sejtek citokin termelése különlegesen segíti elő a lézió növekedését, mivel saját sejtjeire visszahatva, autokrin módon fokozza a sejtek proliferációját [160].

A periapikális (secunder) abscessusra jellemző a granulációs szövetben a forámen apikále körül megjelenő abscedáló régió, amely neutrofil granulociták nagy tömegéből, baktériumokból, nekrotizált szövettörmelékből áll.

A fentiekből kitűnik, hogy a periapikális térben a pulpa üregrendszeréből származó, a szervezetbe behatolni igyekvő fertőzés gyulladásos, immunológiai reakciók egész sorozatát indítja el a gyökércsúcs körüli térben. A kibontakozó szöveti válaszok elsősorban a szervezetet védő hatásúak, ez a hatás azonban „Janus” arcú. A védő hatás mellett a gyulladásos történések nem kis hányadban felelősök a helyi szövetkárosodás, és csontfelszívódás előidézésében [80, 119, 160, 185].

2. 2. 2. 2. A szövetkárosodáshoz vezető lobos reakció szolubilis tényezői

A gyökércsúcsot körülvevő alveolaris csont lebontását a csontvelő eredetű, sokmagvú oszteoklaszt sejtek végzik. A kemény szöveteket a sejt körüli szűk lakunákba bocsátott lizoszomális proteázok segítségével exkaválják. A csontlebomlással egyidőben az oszteoblaszt sejtek működésének eredményeként csontképzés is zajlik. A két egymással ellentétes irányú funkció dinamikus egyensúlyát a periapikális gyulladás során termelődő szabályozó anyagok befolyásolják, amelyek közül számos a csontlebomlás irányába hat. A csontlebomlást elősegítő hatású anyagok között bakteriális és gazdaszervezet eredetűek is találhatók. A bakteriális eredetűek közül legnagyobb jelentőséggel a sejtfal felépítésében résztvevő lipopoliszaccharidok (LPS) és rövid láncú zsírsavak bírnak, míg a gazdaszervezet eredetűek a védekező reakciók során termelődnek. Ez utóbbiak közül kiemelt fontossággal bírnak a korai proinflammatorikus citokinek, a károsodott sejtek falából

felszabaduló arachidonsav származékok, metalloproteáz enzimek, valamint a reaktív oxigén intermedierek [141, 175, 184].

2. 2. 2. 2. 1. Citokinek

A sejtek közötti jelátvitelben jelentős szerepet töltenek be az igen kicsiny koncentrációban is hatékony glikopeptid molekulák, a citokinek. A citokin családba tartozó növekedési faktorok és interleukinok számos biológiai hatást közvetítenek, leggyakrabban a célsejtek biológiai aktivitását, szaporodását fokozzák [114]. Apikális periodontitisben legkorábban a parodoncium, valamint a periradikuláris szövet epiteliális elemeiben és endotél sejtjeiben mutatható ki az úgynevezett korai proinflammatorikus citokinek kifejeződése és termelődése a bakteriális LPS-ok indukáló hatásának következtében [141, 183]. Ezt követően a lézióban kaszkádszerűen jelennek meg az egyéb infiltráló sejtek által termelt további citokinek, amelyek egymással több ponton kölcsönhatást létesítenek [100, 114]. A serkentő és gátló interakciók révén működő „citokin háló” felerősíti és állandósítja a lokális gyulladást, valamint befolyásolja a távoli szervek, így a májsejtek, a csontvelői vérképző sejtek és a keringő vér granulocitáinak működését [97, 100]. A citokin kaszkád a periradikuláris szövetkárosodásban legnyilvánvalóbb módon a csontlebomlás folyamatában játszott szerepe révén vesz részt. A korábban összefoglaló néven oszteoklaszt aktiváló faktornak (OAF) nevezett, a gazdaszervezet által termelt csontdestrukciót kiváltó anyag citokinek együttesének bizonyult. Az egyes molekulák csontlebomlást fokozó hatása eltérő. A leghatékonyabb közülük az IL-1 β és az IL-1 α , de az „OAF citokinek” között tartják számon a TNF-t, az IL-6-ot és az IL-11-et is. Ezek a molekulák serkentik

az oszteoklasztok működését, indukálják a prosztaglandin E_2 (PGE_2), valamint a gyulladásban résztvevő védekező sejtek, elsősorban fagocita sejtekből felszabaduló, szövetbontó matrix metalloproteinázok termelődését illetve gátolják a csont újaképződését [140, 181].

2. 2. 2. 2. 2. Arachidonsav metabolitok

A ciklooxygenáz úton képződő prosztaglandinok (PG) közöttük a PGE_2 és PGI_2 fokozza az oszteoklasztok aktiválásán keresztül a csontfelszívódást [102, 119, 123]. A lipoxigenáz úton keletkező leukotriének (LT) közül a periapikális lézióban magas koncentrációt ér el az LTB_4 és C_4 [38, 119]. A leukotriének legfőbb hatása a helyi ödéma képződés és a fájdalomérzet kialakulása. Emellett az LTB_4 a fagocitózis folyamatában neutrofil granulociták kemotaxisát és az érendotélhez történő adhézióját is fokozza [160, 172].

2. 2. 2. 2. 3. Matrix metalloproteázok

A fagocita sejtek degranulációját, a sejtek pusztulását követően belőlük matrix metalloproteázok (MMP) szabadulnak fel, amelyek elsősorban az extracelluláris matrix degradációjáért felelős enzimek. A három kiemelt fontosságú MMP a gelatináz, a stromelizin és a kollagenáz. A fagocita sejtek MMP termelését a gyulladásos történésekben résztvevő egyéb sejtek által termelt citokinek, növekedési faktorok és hormonok szabályozzák. Legfőbb hatásuk a gyökércsúcs körül elhelyezkedő lágy

szövetek károsítása. A radikuláris ciszta bennék magas proteáz tartalmának csupán kis hányada származik a behatoló baktériumokból, jelentősebb részét a rezidens és immigráló gyulladásos, immunsejtek termelik. Ez a megfigyelés alátámasztja azt a feltételezést, hogy a cisztaképződéssel együtt járó szöveti destrukcióért elsősorban a lokális védekező mechanizmusok tehetők felelőssé [20, 119].

2. 2. 2. 2. 4. Reaktív oxigén intermedierek

A fagocita sejtek legjelentősebb működése a fagocitózis. A fagocita sejtek a behatolni igyekvő kórokozókat kétféle úton károsítják. Az enzimatis út során az intracitoplazmatikus granulumokból kiszabaduló bontó enzimek pusztítják el a mikrobákat. A védekezés másik, igen effektív, oxigén jelenlétéhez kötött folyamata során a fagocitózis kezdetekor ugrásszerűen megnő a sejtek oxigén fogyasztása és bennük egy összehangolt metabolikus reakció sor megy végbe. Ezt a jelenséget légzési robbanásnak („respiratory burst”) nevezik. E reakciósor eredményeként a sejtek biológiailag igen aktív, úgynevezett reaktív oxigén intermediereket termelnek. Közülük legnagyobb jelentőséggel a szuperoxid anion és a hidroxil gyök bír. A reaktív oxigén intermedierek elsősorban a célsejtek sejtmembránját és a DNS-ét károsítják, ezen alapszik sejtpusztító hatásuk. Bár a folyamat célja a baktériumok gyors és hatékony eliminációja, a reaktív oxigén intermedierek a felszabadulás helyén a környező szövetek sejtjeit is károsítják. Szövetkárosító hatásukat a szervezet antioxidáns rendszere, köztük az antioxidáns hatású enzimek tevékenysége képes bizonyos határon belül kivédeni. A reaktív oxigén intermedierek szintjének jelentős megemelkedése azt eredményezi, hogy az ellenük védő antioxidáns enzimek aktivitása elégtelenné válik. Ennek eredményeként a reaktív oxigén intermedierek direkt szövetkárosító hatása

felderősödik a gyökércsúcs körüli térben, a bakteriális invázió által kiváltott fagocitózis színhelyén [9, 96].

2. 3. Az apikális periodontitis szervezetre gyakorolt hatása

Régóta ismerünk számos, szájüregi vonatkozással is bíró szisztémás megbetegedést, így fertőző betegségeket, veleszületett és szerzett immundeficiens állapotokat, egyéb immunpatomechanizmusú kórfolyamatokat, anyagcsere betegségeket, vagy a Ca homeosztázis zavarait [5, 74]. A fordított összefüggés gondolatát, vagyis az apikális és marginális parodoncium primer megbetegedéseinek a szervezet egészének állapotára gyakorolt káros, sőt patogén hatásának lehetőségét a XIX. század végének és a XX. század elejének kórélettanilag megalapozatlan, „gócfertőzés” elmélete vetette fel [57]. Sajnos az elméletet igazoló tények hiányában a „góckutatás, góctalanítás” gyakorlata az orvoslás divatos, kritikátlanul alkalmazott szokásává alacsonyodott. Az utolsó évtizedben számos olyan hitelt érdemlő epidemiológiai megfigyelést, kontrolált klinikai tanulmányt közöltek, amelyek megalapozottan vetik fel a közepesen súlyos és súlyos idült stomatológiai gyulladások etiológiai szerepét, egyéb kóroki tényezőkhöz társulva, a szájüregtől távol eső szervek, szervrendszerek megbetegedéseiben [1, 163].

A szájüreg lokális gyulladásos betegségeinek többsége fertőzéses eredetű. A helyi lobos elváltozás három feltételezett módon gyakorolhat hatást a szervezet távoli szerveire, szöveteire. Az első bizonyított, de ritkán előforduló mechanizmus létrejötté során a helyi gyulladásos lézióból a mikrobák per kontinuitatem, hematogén, vagy limfogén úton terjednek tova a szomszédos, vagy távoli szövetekbe, ahol metasztatikus fertőződést idéznek elő. Bizonyítást nyert, hogy nemcsak szövetsérüléssel, érrendszer

megnyílással járó fogászati beavatkozások alatt, hanem a noninvazív ellátás során is, mint pl. depurálás, vagy a foramen fiziologikumot meg nem haladó gyökérkezelés, illetőleg a parodontális és periapikális infekcióban szenvedő beteg mindennapos tevékenységeihez kapcsolódva is (fogmosás, rágás) bejutnak orális baktériumok a keringő vérbe [144]. A bakteriémia incidenciája, tartama és mértéke a szövetsérülés mértékével és a szájüreg állapotával korrelál, így foghúzás kapcsán csaknem 100%-os gyakorisággal lép fel [163]. Mértéke összefügg a beteg életkorával, a társuló gingivitisz súlyosságával, az eltávolított fogak számával és az extrakció időtartamával. Apikális periodontitisz miatt gyökérkezelt betegek hemokultúrájában kitenyésztett baktériumokról kétséget kizáróan sikerült bizonyítani, hogy a fertőzött gyökércsatornából származnak [33]. A szájüregi lézióknak a kórokozó forrásaként betöltött szerepe infektív endocarditisben, krónikus vesebetegségekben kétséget kizáróan bizonyítást nyert, ezért a magas rizikó csoportú betegek esetében a fogászati beavatkozások kapcsán kötelező a profilaktikus anti-infektív kezelés [107].

A helyi szájüregi gyulladás és szisztémás megbetegedés egyidejű fennállásának másik, feltehetően ritkán előforduló oka lehet a közös etiológiai tényező, vagy rizikó faktor. Ilyenek a már említett lokális tünetekkel is rendelkező szisztémás megbetegedések. Számos, a szájüregből kimutatható baktériumtörzs kóroki szerepét bizonyították immunkomplex glomerulonephritisek előidézésében [95]. A hiperszekretoros fenotípusú monocita sejtekkel rendelkező, valamint az IL-1 gén polimorfizmusával jellemzett egyének periapikális szövetkárosodásának mértéke, intenzitása, valamint bizonyos kardiovaszkuláris betegségek közötti összefüggések feltárására még további vizsgálatokra van szükség [18, 21, 34, 146, 162].

A harmadik feltételezett mechanizmus szerint a pulpában, periapikális infiltrátumban vagy a gyulladt marginális parodonciumban található antigének szisztémás

immunválaszt váltanak ki, illetőleg a gyulladás során keletkező szolubilis mediátorok hatást gyakorolnak a gazdaszervezet általános immun-inflammatorikus rendszereire és ezek közvetítésével, távoli szerveire. E vonatkozásban alapvető kérdés, hogy a behatárolt anatómiai térben zajló lobos folyamat idéz-e elő számottevő, mérhető változást az egyébként egészséges gazdaszervezetben. Barnes és Langeland kísérletükkel elsőként igazolták, hogy a majmok gyökércsatornájába juttatott bovin szérum albumin, valamint birka vörösvérsejtek specifikus keringő antitestek képződését váltják ki [14]. További tanulmányok megerősítették a szisztémás humorális immunválasz tényét LPS-sel és más bakteriális antigénekkel szemben [31, 32, 122]. Munkacsoportunk korábbi vizsgálataiban elsőként mutatott ki akut-fázis-reakciót, valamint fokozott teljes vér kemilumineszcenciát krónikus apikális periodontitiszes betegekben. A periapikális lézió műtéti eltávolítását követően mind a vizsgált pozitív akut-fázis-fehérjék szintje, mind a spontán kemilumineszcencia mértéke szignifikánsan csökkent [99]. Az akut-fázis-fehérjék szintézisét a májsejtekben az IL-6 serkenti [101]. Az IL-6 jelentős mennyiségű lokális termelődését a gyulladt fogbélben és a periapikális lézióban már korábban kimutatták [13, 39]. A teljes vér kemilumineszcencia jelenségét elsősorban a funkcionálisan és metabolikusan aktivált neutrofil polimorfonukleáris leukociták idézik elő. Aktiválódásukat elsősorban a mielopoetikus citokinek, a granulocita kolóniastimuláló faktor (G-CSF) és a granulocita makrofág kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) serkentik. A mielopoetikus növekedési faktorok nemcsak az érett végtermék sejtek funkcionális aktivitását fokozzák hatékonyan, hanem a mieloid progenitor és prekurzor sejtek csontvelői termelődését is, ilyen módon biztosítva a leukociták utánpótlását, tartós beáramlásuk lehetőségét a periapikális lézió területére [44, 45, 48, 100, 106]. Feltételezhetően az apikális- és marginális parodoncium gyulladása az IL-1/TNF α /prostaglandin

felszabadulás amplifikálásával fokozza a krónikus obstruktív tüdőbetegség és a koraszülés kockázatát [51, 142]. A szolubilis lobos faktorok mellett a sejtes immunitás lehetséges mediátor szerepére utal az a tény, hogy ateroszklerotikus plakkokból citokineket termelő, a pulpo-parodontális kórformákban gyakran jelen lévő kórokozó, a *Porphyromonas gingivalis* antigénjével specifikus T-sejt klónokat izoláltak [29].

2. 4. A periapikális lézió gyógyulása, korszerű kezelése

A krónikus gyulladásban szereplő sejtek, molekulák nem csupán a gyulladás beindításában, amplifikálásában vesznek részt. Az immunrendszer kontroll mechanizmusai révén, többek között a proinflammatorikus ágensek gyors enzimatis bontásával (hisztamináz, kinináz, szuperoxid diszmutáz), a komplement rendszer-vagy a citokin háló gátló funkciójú molekuláinak működésével képes a fennálló gyulladásos folyamatok csendesítésére, akár befejezésére is.

A periapikális térben zajló krónikus gyulladást „frusztrált” gyógyulásnak is felfoghatjuk, hiszen valójában a szövetdestrukcióval is járó immunreakciókkal párhuzamosan a reparációs mechanizmusok is folyamatosan jelen vannak a lézióban, amely tartalmazza a gyógyuláshoz szükséges minden résztvevő struktúrát, sejtet, molekulát (kis erek, fibroblasztok, makrofágok, egyes növekedési faktorok). A teljes gyógyulást a gyökércsatorna felől ható tartós irritáció gátolja meg, így ez a két egymással ellentétes irányú folyamat: szöveti destrukció és reparáció, egy finoman szabályozott dinamikus egyensúlyi állapotba kerül. Míg az egyensúlyi állapotot az irritáció kiküszöbölésével a gyógyulás irányába mozdíthatjuk, a reparációhoz szükséges feltételek romlása (helyi-, általános tényezők), vagy az irritáció fokozódása

a lézió méretének növekedését, sejtes összetételének megváltozását, esetleg a gyulladás akut exacerbációját („flare-up”) eredményezi.

Az irritáló ágens eliminálása utáni gyógyulás létrejöhet a periapikális tércsontos visszaépülése (csontos reparáció) formájában, vagy a gyógyulás optimális feltételeinek hiányában fibrotikus periapikális szövet, periapikális heg alakul ki [166].

A periapikális léziók oki terápáját végezhetjük endodonciai módszerekkel, mely beavatkozások sikerrátája 85-90%-ra tehető [67]. Az eredményes endodonciai kezeléssel nemcsak a pulpát fertőző baktériumok jelentős eliminációját érjük el, hanem a gyökércsatorna komplex mikrobiális ökológiáját a gyógyulás szempontjából kedvező irányba változtatva, a visszamaradó kórokozók táplálékforrásait is felszámoljuk [87, 154]. A sikeres beavatkozás kulcsa a gyökércsatorna effektív megmunkálása, fertőtlenítése, majd hermetikus, szivárgásmentes tömése [25, 60, 89, 126, 128]. A gyökércsatorna egyre tökéletesebb megmunkálását, ezáltal a csíraszám egyre hatékonyabb redukcióját teszik lehetővé, még bonyolult csatornarendszerek esetében is az 1988-ban bevezetett nikkeltitánium (Ni-Ti) kézi eszközök. Napjainkban a kézi megmunkáló eszközök mellett egyre kiterjedtebben alkalmazzák a NiTi gépi gyökércsatorna megmunkáló műszereket és a velük párhuzamosan megjelenő, teret nyitó lézeres gyökércsatorna megmunkáló műszereket/eszközöket és az egyéb korszerű gyökércsatorna tágító műszereket, eljárásokat [35, 73, 128, 147].

A periapikális elváltozás teljes gyógyulása akár 2-4 évet is igénybe vehet. Egy évvel a gyökérkezelés után a gyulladás jeleit az esetek mintegy 90%-ában észleljük. Ez a többiek által megerősített klinikai megfigyelés arra utal, hogy a gyökércsatorna dezinfektálása szükséges, de nem elégséges feltétele a gyógyulásnak. Bekövetkeztéhez a fertőzés mentessé tett gyökércsatorna mellett a gazdaszervezet szöveti reparációs mechanizmusainak helyes működése is szükséges [83, 126].

A konzervatív endodonciai kezelés sikertelenségét biológiai és technikai tényezők egyaránt okozhatják. A gyógyulás folyamatát meggátolja a hibás metodikával végzett, vagy a gyökér komplex anatómiájából adódó, elégtelen gyökércsatorna megmunkálás és dezinfektálás, rejtve maradt repedések és gyökértörések, járulékos gyökércsatornák kezelésének elmulasztása, valamint álutak képzése, nem megfelelően kondenzált gyökértömés, elégtelen koronális lezárás készítése, a sinus maxillárisal való közlekedés [1, 2, 10, 16, 134, 178, 182]. Az endodonciai kezelés sikertelenségét nemcsak a gyökércsatorna rendszer elégtelen megmunkálása, fertőtlenítése és megtömése, hanem a csatornarendszer túltömése is okozhatja [22, 55, 79, 127].

A szisztémás antibiotikum bevezetése kérdéses értékű lehet perzisztáló periapikális léziók esetén. A periapikális gyulladásos infiltrátum többnyire nincs súlyosan baktériumokkal kontaminálva, ezért a gyógyszeres anti-infektív kezelés hatástalan maradhat [52, 103, 135]. A konzervatív kezeléssel szemben refrakter periapikális elváltozások kezelésének elfogadott módszere a gyökércsúcs eltávolítás, esetenként retrográd gyökértöméssel kombinálva [1, 15, 37]. Különösen kedvezőtlenül reagálnak a konzervatív endodonciai kezelésre a valódi radikuláris ciszták, koleszteatomák [120, 132]. A periapikális térben neoplasztikus elváltozások is kifejlődhetnek, jelentős differenciáldiagnosztikai problémákat okozva. A pontos diagnózis ezekben az esetekben csak a lézió eltávolítását követő szövettani vizsgálattal állapítható meg [59]. A periapikális tér gyulladásos kórformái sebészi kezelésének eredményességét különböző szerzők 65-99%-ra teszik [133, 179]. A gyökércsúcs eltávolításához jelenleg alkalmazott gyakorlat szerint általában periapikális kürettázs is társul, ám a kivitelezés fokozott figyelmet igényel, mivel a granulációs szövet a reparáció folyamatában is részt vesz, kiterjedt eltávolítása szükségtelen, felesleges,

esetenként káros, különösen, ha a beavatkozás szomszédos fog vitalitását vagy más anatómiai képlet épségét veszélyezteti [83].

A sebészi beavatkozás elkerülését, a konzervatív endodonciai kezelés sikerét jelentősen növeli a gyökércsatornában ideiglenesen elhelyezett Ca(OH)_2 , amelynek használata a nemzetközi gyakorlatban általánosan elterjedt és a nátrium-hipokloritos gyökércsatorna öblítéssel együtt, hazánkban is egyre inkább elfogadott gyökércsatorna fertőtlenítő eljárássá válik [50, 53, 88, 91, 125, 149, 171, 177]. A Ca(OH)_2 alkalmazását a korszerű gyökércsatorna megmunkáló technika használata sem teszi feleslegessé [147]. Hatásmechanizmusa sokrétű, nemcsak antibakteriális és gyulladásgátló hatással bír, de gátolja a csontfelszívódást és serkenti a remineralizációt is [87].

3. Célkitűzések

Munkám során célul tűztem ki:

3.1. Az apikális periodontitis hatásának vizsgálatát a szervezet egészének egészségére, ezen belül felmérni a gócvizsgálat céljából intézetünkbe irányított betegek állapotát alapbetegségük és szájüregi gyulladásos lézióik alapján.

3.2. A krónikus apikális periodontitis léziók szövettani típusainak elkülönítését, az egyes típusok prevalenciájának meghatározását beteganyagunkban, összehasonlítva más munkacsoportok eredményeivel.

3.3. A granulomatózus és granulofibrotikus típusú periapikális granulomák sejtes összetevőinek kvantitatív meghatározását hisztotechnikai, immunhisztokémiai jelölő módszerek segítségével. A léziókban az immunrendszer sejtes elemeinek aktivált állapotát jellemző sejtfelszíni molekulák (IL-2R α , HLA-DR) megjelenésének vizsgálatát immunhisztokémiai módszerrel.

3.4. Az immunrendszer sejtes elemeinek (polimorfonukleáris leukociták, makrofágok, T-limfociták) periapikális lézióba történő vándorlását, s az ott kialakuló sejtes infiltrátum összetételét alapvetően befolyásoló kemotaktikus citokinek (IL-8, MCP-1, RANTES) jelenlétének vizsgálatát immunhisztokémiai módszerrel.

3.5. Két gyulladásos citokin, az IL-6 és a GM-CSF szintjének kvantitatív meghatározását immunkémiai módszerrel különféle szöveti szerkezetű periapikális granuloma szövet-homogenizátumában, valamint az eredmények összehasonlító értékelését különböző betegcsoportokban.

4. Módszerek

4.1. A stomatológiai betegek áttekintő vizsgálata

Az anamnézis felvételét követően fizikális vizsgálatot végeztünk, melynek során vizsgáltuk és rögzítettük a betegek kariológiai, protetikai és parodontológiai státuszát, valamint a szájnyálkahártya állapotát. Ezt követően érzésvizsgálatot, majd hagyományos ortoradiális felvételt, szükség esetén excentrikus felvételt, illetőleg ortopantomogrammot készítettünk. A betegek státuszát és annak a szükséges kezeléseket követő változásait 1999. 12. 31-ig beteg-kartonon, majd 2000. 01. 01-től a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrumában az erre a célra rendszeresített számítógépes program („DMS V. 3. 4. eNET”) segítségével rögzítettük, illetőleg tekintettük át retrospektív klinikai adatfeldolgozásra épülő tanulmányunk során.

4.2. Az apikális periodontitisz kórismézése, műtéti indikációk

A diagnózist Torabinejad [170], a műtéti indikációkat Arens [7] szerint állapítottuk meg. Szimptomásnak tekintettük a beteget, amennyiben a pozitív radiológiai lelethez fájdalom és/vagy duzzanat társult. Az aszimptomás csoportba a periapikális radiolucenciát mutató, de tünetmentes betegeket soroltuk.

4.3. Vizsgálati anyagok nyerése, tárolása

A periapikális léziókat extrakció, periapikális kürettázs vagy gyökércsúcs rezekció során nyertük. Az extrakció során eltávolított gyulladásos szövetet csak abban az esetben használtuk fel vizsgálatainkhoz, ha az egy darabban, az extrahált fog gyökeréhez kötötten távozott a periapikális térből. A betegek a kezelés elvégzéséhez, orvosi felvilágosítást követően beleegyezésüket adták. A periapikális szövetmintákat hossz tengelyük mentén feleztük. Az egyik mintafél valamennyi esetben standard hisztológiai feldolgozásra került, a másik mintafelet gyorsfagyasztás után feldolgozásukig tároltuk.

4.4. A periapikális léziók szövettani értékelése, osztályozása

A szövettani minták előkészítése 10 %-os formalinos fixálás, paraffinos beágyazás és hagyományos technikával történő metszés utáni hematoxin-eozin festéssel történt. Granuloma apikale volt a diagnózis abban az esetben, amikor a minta szöveti képét sarjszövetképződés jellemezte kapilláris-, és fibroblasztos proliferációval, limfoplazmasejtes beszűrődéssel, elszórtan neutrofil granulociták megjelenésével társulva. A granulációs szövet esetenként proliferáló hámsejteket tartalmazott árkászerű elrendeződésben, emellett habos sejteket, Russel testeket. A radikuláris és reziduális ciszta szövettani képét a granuloma apikáléhoz hasonló felépítésű kötőszövetes tokkal körülvett cisztafal megjelenése jellemezte a lézió centrumában található epitéliummal bélelt ürrrel, folyékony vagy félfolyékony bennék maradványaival, esetleg koleszterinkristályokkal. A periapikális (szekunder) abszcessusra a granulációs szövetben, a forámen apikale körül megjelenő abscedáló régió volt jellemző, amely

neutrofil granulociták nagy tömegéből, baktériumokból, nekrotizált szövettörmeléből állt. A léziók polimorfonukleáris (PMN)- és epitel sejt tartalmának vizsgálatára a Yanagisawa [187] által leírt három reprezentatív zóna mindegyikében két-két látóteret értékeltünk. A 20%-nál kevesebb számú PMN sejtet tartalmazó léziókat PMN sejtben szegénynek, míg a 20%-ot elérő PMN sejtarány esetén PMN sejtben gazdagnak tekintettük. Az árkádokban vagy szigetekben megjelenő epitel sejtek esetén a lézió az epitelializált, míg ezen sejtek hiányában a nem epitelializált csoportba került.

4.5. Szövetminták immunhisztokémiai vizsgálata

A gyorsfagyasztott szövetmintákból 4-6µm vastagságú kriosztát metszeteket készítettünk, amelyeket feldolgozásukig alumínium fóliába csomagoltunk és -20°C-on tároltunk. A jelölés első lépéseként a vizsgálat tárgyát képező molekula ellen termelt, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető jelöletlen poliklonális és monoklonális immunsavókat használtunk az aspecifikus kötődés gátlását biztosító közegben, megfelelő kontrollok alkalmazása mellett. A jelölés a különböző vizsgálat-sorozatok alkalmával az avidin-biotin-peroxidáz komplex (ABC), valamint az alkálikus foszfatáz anti-alkálikus foszfatáz (APAAP) módszerek szerint történt gyári kitek felhasználásával, azok utasításait követve. Haemalaunnal történő háttérfestést követően a keletkezett színreakciókat fénymikroszkóp alatt értékeltük. A morfológiai vizsgálat során az immunhisztokémiai jelölés mellett hematoxylin-eozin, Giemsa és van Gieson festett metszeteket is értékeltünk.

4.6. Citokinek kvantitatív kimutatása periapikális granuloma minták szövet-homogenizátumából enzim-kötött immunoszorbens esszé (ELISA) módszerrel

A folyékony N₂-ben tárolt szövetmintákat olvadó jég között kiolvasztottuk, majd proteáz inhibitor jelenlétében először mechanikusan, majd ultrahangos feltáró segítségével homogenizáltuk. A homogenizátumokat centrifugáltuk, a felülúszót szétosztottuk és meghatározásukig –80°C-on tároltuk.

Az IL-6 és a GM-CSF koncentrációt ELISA kiték (R&D Systems, Minneapolis, MN) alkalmazásával határoztuk meg: a különböző koncentrációjú IL-6 és GM-CSF standardokat és a mintákat duplikátumként pipettáztuk a citokin-specifikus, monoklonális antitestekkel gyárilag bevont lemezekre. Mosást követően citokin-specifikus, enzim-kötött monoklonális antitesteket majd ismételt mosás után szubsztrátumot adtunk a rendszerhez. Az inkubálást követő színreakció kifejlődése után a reakciót 2N kénsavval leállítottuk. A citokin koncentrációval arányos optikai denzitást, megfelelő hullámhosszon, a lemezek értékelésére alkalmas fotométerben (Microplate Reader; Molecular Devices, Menlo Park, CA) olvastuk le. A minták IL-6, illetőleg GM-CSF koncentrációját a különböző koncentrációjú standardok optikai denzitás értékeihez illesztett görbe alapján határoztuk meg.

A citokin szinteket a minták fehérje koncentrációjára normalizáltuk, amelyeket Lowry [85] módszerével határoztunk meg. Az eredményt [pg IL-6/GM-CSF/g fehérje] mértékegységben fejeztük ki.

Az adathalmazok statisztikai eloszlását a Kolmogorov-Szmirnov teszttel ellenőriztük. A normál eloszlású halmazokat a Student félé t-teszttel, a normál eloszlást nem követő halmazokat a Mann-Whitney teszttel vizsgáltuk. A vizsgált halmazok közötti különbséget $p < 0,05$ érték esetén tartottuk szignifikánsnak.

5. Eredmények

5.1. Az apikális periodontitis hatásának vizsgálata a szervezet egészének állapotára

A szájüreg lokális gyulladásainak és a szervezet egyéb betegségeinek az összefüggése és annak patomechanizmusa hosszú évtizedek óta vitatott, ugyanakkor jelentős gyakorlati fontosságú területe az orvostudománynak. 1997. szeptember 1. és 1998. január 31. között összesen 261, góckutatás céljából beutalt beteg vizsgálatát végeztük el a társklinikák kérésére. A vizsgált betegek közül 216 esetben (83%) diagnosztizáltunk odontogén gócot, míg 45 beteg (17%) stomatológiai státusza odontogén góc negatív volt. A leggyakrabban észlelt odontogén gócként szóba jövő elváltozás 92 esetben (36%) gangréna simplex volt, amelyet a granuloma apikále követett 54 esetben (21%), majd a parodontitisz komplikáta 52 esetben (20%). Inkomplett gyökértömést találtunk 41 beteg vizsgálatakor (10%), impakció dentisz és radix relikta volt a diagnózis 35 esetben (9%), valamint sikertelen gyökértömés 15 alkalommal (4%). A gangréna simplex és az inkomplett gyökértömés eseteiben, összesen 107 esetben (46%) radiológiailag ép periapikális teret diagnosztizáltunk. Ezzel szemben 69 esetben (25%), a „granuloma periapikále” és a „gyökértömés granuloma apikáléval” csoportok minden esetében krónikus apikális periodontitiszre utaló periapikális transzlucenciát találtunk (1.táblázat). Figyelemre méltó, hogy az összes vizsgált betegcsoportban magas volt a fogászati gócként számba jövő elváltozások gyakorisága. Az odontogén góc-pozitív betegek aránya 100% volt a beutalt szemészeti betegek, 91% a szívbeteg, 89% a vaszkulitiszes betegek, 74% az

autoimmun betegek, 73% az ekcémás betegek, 72% a vesebetegek, 71% a vegyes bőrgyógyászati kórképekben szenvedő betegek csoportjában.

5.2. A periapikális léziók típusainak prevalenciája

Intézetünkben 1992. és 1997. között 299 periapikális léziót távolítottunk el. A vizsgált szövetek mindegyike a gyulladásos periapikális kórformák valamelyikének bizonyult. Az összes minta 65,2%-a (195 eset) radikuláris ciszta volt, amelyek közül a valódi radikuláris ciszták epiteliium bélése önmagába záródott, a zsák- vagy öbölciszták ürege pedig a gyökércsatornával közlekedett. Ezen két ciszta-féleség egymáshoz viszonyított arányát pontosan nem sikerült megállapítanunk, mivel a biztos elkülönítéshez a léziók egészének a gyökércsúccsal egy darabban történő eltávolítása, és e minták sorozat- vagy step-sorozatmetszet vizsgálata lett volna szükséges. A vizsgált anyag 32,1%-a (96 lézió) granuloma apikálénak bizonyult. Az eltávolított krónikus apikális léziók csekély hányada felelt meg reziduális cisztának vagy periapikális (szekunder) abszcesszusnak, ezek az összes lézió 2,7%-át (8 minta) tették ki (2. táblázat).

5.3. A periapikális granulomák sejtes összetevőinek kvantitatív meghatározása

A periapikális granulomák sejtes összetevőinek kvantitatív meghatározására a hisztológiai vizsgálattal granulomatózus és granulofibrotikus típusú periapikális granuloma mintákat választottuk. A léziók granulomatózus zónája gazdagon tartalmazott limfocitákat, plazmasejteket, makrofágokat, polimorfonukleáris leukocitákat, kisebb számban habos sejteket, Malassez-féle epitelioid maradványokat,

elvétve Russel-testeket, a sejtes elemek jelentős szegregációja nélkül. Esetenként kapilláris, illetőleg epiteliális proliferáció, valamint perivaszkulitisz jeleit észleltük. Az aktivált hám a granulomatózus zónába terjedő keskeny árkádokat, néhol szigeteket alkotott. A granulomatózus zónát tokszerű fibrotikus zóna övezte. Ebben a sejtszegény zónában a kollagén rostok között kis számban oszteoblasztokat és 10-70 sejtből álló csoportokba rendeződött hízósejteket láttunk. A granulomatózus és fibrotikus zóna átmenetét képező granulofibrotikus övezetben is találtunk néhány kevésbé granulált hízósejtet, de a granulomatózus zóna hízósejtet nem tartalmazott. A sejtfelszíni sejtvonal-specifikus szöveti differenciálódási antigének - CD markerek - kimutatását több sorozatban, fagyasztott metszeteken, CD2-, CD3-, CD4-, CD8-, CD56-, CD14-, CD25- és CD68-ellenes monoklonális antitestekkel végeztük. A reakció pozitivitását gyűrű - (sejmembrán) - típusú színreakció jelezte. Minden antitesttel történő jelölésből 2-2 metszetet kiválasztva 10-10 random módon választott centrális és perifériás mezőben kapott arányból átlagot számolva kaptuk meg a pozitív sejtek végső arányát.

A T-limfocitákat az egyik vizsgálatsorozatban a CD2+, a másikban a CD3+ sejtek képviselték. A CD2+ és CD3+ T-limfociták képezték a granulomatózus zónát infiltráló sejtek mintegy felét (55%). A CD2+ és CD3+ jelölés eredményei között nem találtunk lényeges eltérést. A CD4+ és CD8+ limfociták összesített előfordulási gyakorisága egyezést mutatott a T-limfociták (CD2+ vagy CD3+) arányával. A lézióban a CD4+ és CD8+ limfociták következetesen egyenletes eloszlásban, döntően a granulomatózus zónában voltak jelen. A CD8+ sejtek előfordulási gyakorisága (34%) kis fokban meghaladta a CD4+ sejtek arányát (22%). Egyenletes eloszlásban, de a T-limfocitáknál jóval ritkábban fordultak elő NK sejtek. Az ugyancsak egyenletes eloszlásban elhelyezkedő makrofágok gyakorisága jellegzetesen különbözött annak függvényében, hogy kimutatásukra CD14 (átlagosan 22%), vagy CD68 (átlagosan 55%) differenciálódási antigén-specifikus monoklonális ellenanyagot használtunk. A léziók

granulomatózus zónájában többnyire kerekded, vagy poligonális makrofágok fordultak elő, míg a perifériásabb területekre főleg a dendritikus morfológiájú makrofágok jelenléte volt a jellemző. Az ezeken a sejteken megjelenő, a CD4+ T-limfociták felé történő antigén-prezentációban szerepet játszó, és egyúttal a sejtek aktivált állapotát jelző humán major hisztokompatibilitási komplex II. típusú molekulájának (MHC-II) kimutatását szintén monoklonális antitesttel történő jelöléssel végeztük. A HLA-DR-ellenes monoklonális antitesttel történő jelölést követően az erős festődést mutató makrofágok mellett a limfocita morfológiájú sejtek is jellegzetes sejtmembrán típusú jelölődést mutattak. A HLA-DR antigénhez hasonlóan T-limfocita sejtaktivitási antigénként viselkedő CD25 antigént, az IL-2 receptor α polipeptid láncát (IL-2R α) monoklonális jelölést követően alkalmazott ABC módszerrel mutattuk ki. A CD25 monoklonális antitesttel reagáló sejtek kis limfocita morfológiájú sejtek voltak, s a limfociták többségén (átlagosan 48%) erős, vagy mérsékelt jelölődést észleltünk.

5.4. A kemotaktikus citokinek szöveti megjelenésének kimutatása, az aktivált állapotú sejtek vizsgálata apikális periodontitisben

Munkacsoportunk a kemokin család három funkcionális prototípusának sejtes kifejeződését, illetőleg a periapikális granuloma matrixához való kötődését immunhisztokémiai módszerrel mutatta ki. Az IL-8-, MCP-1- és RANTES-ellenes monoklonális antitestekkel való jelölést követően a vizsgált molekulákat APAAP módszerrel vizualizáltuk. Az IL-8-, az MCP-1- és a RANTES jellegzetes mintázatot mutatott. Mindhárom kemokin finom granuláris jelölődés formájában jelent meg a granulomák extracelluláris matrixához kötődve. Ezen felül erős intracitoplazmatikus IL-8 pozitivitást észleltünk a morfológiailag a Malassez-féle epiteliális

sejtmaradványoknak megfelelő nagy poligonális sejtekben. Az MCP-1 az extracelluláris matrix negatívan töltött molekuláin kívül kötődött a granulációs szövetet penetráló venulák endotel sejteinek felszínéhez is, azok jellegzetes lineáris jelölődését eredményezve. A RANTES esetében nem találtunk sejtrel kapcsolatos kötődést.

5.5. Interleukin-6 (IL-6) és granulocita monocita- stimuláló faktor (GM-CSF) kvantitatív kimutatása periapikális granuloma minták szövet-homogenizátumából enzim-kötött immunoszorbens esszé (ELISA) módszerrel

Az IL-6 és GM-CSF kvantitatív kimutatását ELISA módszerrel végeztük periapikális léziók homogenizátumából. Megállapítottuk, hogy mind az IL-6 (átlag 236 pg/μg protein), mind a GM-CSF (átlag: 207pg/μg protein) következetesen kimutatható, és a mért koncentráció meghaladja a kontroll szövetként alkalmazott lobmentes pulpa szövet IL-6 (átlag: 9 pg/μg protein) és GM-CSF (átlag: 200pg/μg protein) koncentrációját. A különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak, mivel az individuális periapikális granuloma homogenizátumok IL-6 és GM-CSF koncentrációi nem követték a normál eloszlást. Jelentős különbség mutatkozott azonban a periradikuláris gyulladás különböző stádiumait reprezentáló altípusok között. Így a klinikailag szimptomás, szövetileg epitelializált granulomák IL-6 (átlag: 778 pg/μg protein) és GM-CSF (átlag: 363pg/μg protein) koncentrációi szignifikánsan magasabbak ($p < 0,05$) voltak, mint az aszimptomás, röntgen filmen 3 mm legnagyobb átmérőt meg nem haladó, szövetileg nem epitelializált és polimorfonukleáris leukocitákban szegény lézióké (átlag: 45 pg/μg protein és 135 pg/μg protein).

Szignifikáns volt a különbség ($p < 0,05$) az első csoportba sorolt granuloma homogenizátumok és a kontroll szövet-homogenizátumok között is.

6. Megbeszélés

6.1. Az utóbbi években a góceredettel összefüggésbe hozott betegségek számának rohamos gyarapodása és a „góckérdés” újbóli fellángolása ismét sürgetővé tette a góc és egy távoli szerv megbetegedése között fennálló patogenetikai kapcsolat tisztázását [29, 51]. Tanulmányunk célja az volt, hogy jól definiált betegcsoportokban megállapítsuk, melyek azok a betegségek, amelyek esetében a leggyakrabban találunk odontogén gócot, és melyek azok a odontogén gócok, amelyek a leggyakrabban diagnosztizálhatók e betegek vizsgálatakor. Retrospektív klinikai tanulmány keretében megállapítottuk, hogy perzisztáló, lokális, krónikus odontogén gyulladás a társszakmák által „góckutatás” céljából stomatológiai szakvizsgálatra beutalt szemészeti-, bőr-, autoimmun-, vese- és szívbetegek többségében (83%) kimutatható. A leggyakrabban odontogén gócként szóbajövő elváltozások a gangréna szimplex, granuloma apikále, és a parodontitisz komplikáta volt. Bár az összes vizsgált betegcsoportban magas volt a fogászati gócként számba jövő elváltozások gyakorisága, ezek közül kiemelkedett három csoport. A vizsgált szemészeti betegek 100%-ában, az ischaemiás szívbetegek 91%-ában, míg a bőrgyógyászati betegek 78%-ában találtunk odontogén gócot. Munkacsoportunk a jövőben gócbetegek utánkövetéses vizsgálatát tervezi elvégezni, amelyben a góctalanítást követő gyulladásos vér- és szérumparaméterek változásainak elemzésével a gócfertőzés mechanizmusának jobb megértését kívánjuk elérni. E vizsgálatainkban kiemelt figyelmet szentelünk majd az említett három betegcsoport megfigyelésének.

6.2. A tanulmányunkban második leggyakrabban előforduló odontogén gócként szóbajövő elváltozás megnevezése, a granuloma apikále nem teljesen pontos, hagyományörző kifejezés. A granuloma apikále helyett egyre inkább elfogadottá válik

a krónikus apikális periodontitisz (CAP) klinikai diagnózis. A gyökércsúcs körül kialakult idült lobos lézió hisztológiailag a néhány mm-20mm nagyságot elérő granuloma apikále vagy a néhány mm-25mm méretű radikuláris ciszta is lehet. Ezen kórformák differenciál diagnózisa nem állapítható meg csupán a klinikai és radiológiai tünetek ismeretében [17, 120]. Klinikai elkülönítésüknek gyakorlati jelentősége az alkalmazandó terápia megválasztásában volna, hiszen a gyökércsatornával nem közlekedő hámbéléssel bíró valódi ciszták, s köztük különösen a koleszteatómák képesek a kiváltó októl függetlenül perzisztálni. Rossz gyógyhajlamuk sebészi eltávolítást tesz indokolttá, míg az egyéb krónikus apikális léziók esetében a konzervatív terápia önmagában eredményes lehet [118, 120]. A pontos diagnózist azonban csak a lézió gyökércsúccsal egy darabban történő eltávolításával, majd sorozatmetszéssel lehet megállapítani [78].

Az elmúlt 40 évben a periapicalis kórformák szövettani kiértékelésével kapcsolatban számos, egymásnak ellentmondó eredmény látott napvilágot [17, 78, 108, 116, 120, 145, 148, 153]. A radikuláris ciszták prevalenciája 6-54% között, míg az apikális granuloma előfordulása 34-94% között ingadozott. Az ellentmondásos adatokat magyarázza, hogy a mintavétel és a szövettani feldolgozás során számos tényező vezethet helytelen szövettani diagnózishoz, valamint, hogy a vizsgálatok mindegyikét eltérő összetételű populációban végezték [78, 119, 120]. Retrospektív klinikai tanulmány keretében megállapítottuk, hogy az intézetünkben eltávolított periapikális léziók 65,2%-a radikuláris ciszta, 32,1%-a apikális granuloma, 2,7%-a reziduális ciszta, vagy szekunder abszcesszus. Hasonlóan néhány más szerzőhöz, vizsgálatunkban a ciszták magas előfordulási arányát találtuk, az öböl- és valódi ciszták elkülönítésére nem végeztünk sorozat metszet vizsgálatokat. Eredményünk igazolni látszik azt a feltételezést, hogy a valódi ciszták az esetek többségében eltávolításra kerülnek, így az összes periapikális lézió feltételezhetően magas

granuloma apikále aránya (90-95%) az eltávolított léziók tekintetében a radikuláris ciszta javára tolódik el [120, 126].

6.3. Az egyik leggyakoribb odontogén „góc”-ként felmerülő krónikus apikális periodontitisz távoli szerveket megbetegítő képességét nem lehet megítélni a szövetet fölépítő sejtek ismerete nélkül. A lézió domináns immunsejtjei által kiváltott immunreakciók és az immunfolyamatokat kísérő citokintermelődés feltételezhetően nélkülözhetetlenek a tartós irritációt kiváltó kórokozók inváziójának megakadályozásában és a helyi szövetkárosodás fenntartásában is. Vizsgálatunk során bebizonyosodott, hogy a felépítő sejtek között a T-limfociták fordulnak elő a leggyakrabban, a sejtek közel 50%-át teszik ki. A T-limfocitacsoportot alkotó CD4-pozitív helper/inducer és CD8-pozitív citotoxikus/szupresszor sejtek aránya egészséges körülmények között a perifériás vérben és a nyirokszövetekben 2:1 a CD4-pozitív sejtek javára. A periapikális léziókban ez a sejtarány Stashenko és munkársainak patkánykísérlete szerint csupán a lézió kialakulásának kezdetén figyelhető meg, majd a lézió állandósulásakor megfordul és CD8-pozitív túlsúly alakul ki [151]. A jelenség magyarázata, hogy a lézió kialakulásának kezdetén a behatoló kórokozók eliminálását a szervezet a CD4-pozitív sejtek által irányított immunreakciók segítségével érheti el. A krónikus szakban azonban, miután az irritáció mértéke csökken, a szövetkárosodással is járó heves immunfolyamatok háttérbe szorítását a többségbe kerülő CD8-pozitív sejtek működése biztosítja. Munkacsoportunk a krónikus léziók sejtes összetételének vizsgálata során az állandósult lézióknak megfelelő CD8-pozitív sejtek túlsúlyát figyelte meg. Vizsgálatunkban megállapítottuk továbbá, hogy jelentős számban vannak jelen a CD14-pozitív makrofág sejtek, míg a CD56-pozitív természetes ölő sejtek arányát alacsonyabbnak találtuk. A lézió helyi és távolhatásának megítélésében a sejtes összetétel mellett további hasznos információt jelent az aktivált állapotú sejtek

arányának ismerete, ezért immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk a sejtek aktivált állapotát jelző molekulák megjelenését a krónikus humán apikális periodontitisz lézió domináns sejtjein, a makrofágokon és a T-limfocitákon. Elsők között írtuk le a HLA-DR molekulák kifejeződését a lézió mononukleáris sejtjein. Elsőként észleltük az IL-2 receptor alfa lánc (IL-2R α vagy CD25) megjelenését a periradikuláris lobos infiltrátum limfocitáin. Az IL-2R α -t kifejező sejtek gyakorisága pozitív visszacsatolási hurok működésére utal a krónikus lézió domináns, IL-2R α -pozitív, de IL-2-t lényeges mennyiségben nem termelő CD8-pozitív szubpopuláció és az IL-2-t termelő, a CD4-pozitív szubpopuláció részét képező Th 1 típusú sejtek között. A CD68-pozitív sejtek magas előfordulási aránya a jelenlévő makrofág sejtek többségének aktivált állapotát jelzi.

6.4. A periapikális tér gyulladásának kezdetekor a gyökércsatornából beáramló antigének a makrofágok, fibroblasztok, neutrofil granulociták, oszteoklaszt sejtek IL-1 és tumor-nekrózis-faktor-alfa (TNF- α) termelését váltják ki [132, 170]. A korai proinflammatorikus citokinek nem csupán a helyi szövetkárosodás kulcsszereplői, de feltételezhetően stimulálják a kemokinek expresszióját is. A kemokinek, vagy kemotaktikus citokinek döntő szerepet játszanak a krónikus periapikális granuloma sejttes komponenseinek irányított beáramlásában, toborzásában, így jelenlétükkel alapvető hatást fejtenek ki a lobos léziót infiltráló sejtek minőségére és elrendeződésére. Az újabb gyulladásos sejtek megjelenésükkel a citokin molekulák expressziójának kaszkádját és ezzel a helyi gyulladásos folyamat intenzitásának növekedését váltják ki. A kemokinek ilyen módon hozzájárulhatnak a helyi szövetkárosodás és az esetleg kialakuló távolhatás létrejöttéhez is [100, 114]. Az általunk vizsgált IL-8, MCP-1 és RANTES a kemokinek különböző funkciójú molekulacsoportjainak egy-egy tagját képviselik. Az IL-8 a neutrofil granulociták

rekrutálásán kívül az endo- és epitel sejtek proliferációjának stimulálását is kiváltja. Az utóbbi két hatásának köszönhető a Malassez-féle hámsejtek esetleges elszaporodása és a lézió jó vérellátását biztosító véredények angiogén növekedése. A monociták és eozinofil granulociták periapikális lézióban való megjelenéséért az MCP-1, a memória T-sejtek beáramlásáért a RANTES felelhet [138, 139, 143]. A kemotaktikus citokinek, kemokinek kifejeződését és extracelluláris matrix molekulákhoz kapcsolt megjelenését krónikus humán apikális periodontitisz lézióban elsőként vizsgáltuk. RANTES jelenlétét más munkacsoport korábban állatkísérletes periapikális granuloma modellben sem vizsgálta. Az általunk immunhisztokémiai módszerrel vizsgált IL-8, MCP-1 és RANTES jellegzetes és egymástól különböző megjelenési mintázatot mutat a periradikuláris léziót felépítő sejtekben, azok felszínén és az extracelluláris matrixban. A mindhárom kemokin extracelluláris matrixban való megjelenése utalhat szabályozó szerepükre, melyet a lézió leukocita szubpopulációinak elosztásában töltenek be. Bár az IL-8-at és RANTES-t nem tudtuk a véredényekhez kötötten kimutatni, feltételezhetően szintén rendelkeznek - ha nem is állandó - toborzó hatással. Az MCP-1 jelenléte a venulák endotel sejtjeinek felszínén és a környező extracelluláris matrixban helyi koncentrációgradiens meglétére és a leukociták folyamatos rekrutálására utal.

6.5. A krónikus apikális periodontitisz lézióval bíró betegeket vizsgálva, munkacsoportunk korábbi tanulmányai alapján megállapította, hogy ezen betegcsoport vérérszámában a pozitív akut fázis fehérjék szintje emelkedett volt, és ez a szérumszint szignifikánsan csökkent három hónappal a léziók eliminálása után [97]. A reakció kiváltásában oki szerepet játszó korai proinflammatorikus citokinek, mint az interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), vagy a tumor nekrosis faktor (TNF) auto- és parakrin hatásuk mellett hormonszerű távolhatásra is képesek. A véráramba jutva befolyásolják a hepatociták akut-fázis fehérje termelését, melynek eredményeként láz,

fokozott vérsüllyedés alakulhat ki. A korábbi vizsgálatokban a kezelés előtt álló betegek spontán vér kemilumineszcenciája szintén nagyobb volt, mint az egészséges kontroll csoporté, és ezek az értékek 3 hónappal a kezelést követően szignifikáns csökkenést mutattak. A jelenség a betegek perifériás vérében keringő neutrofil granulociták fokozott metabolikus aktivitását jelzi, amelyet okozhatnak a lézióban termelődő növekedési faktorok, így a granulocita- kolóniastimuláló faktor (G-CSF), vagy a granulocita makrofág- kolóniastimuláló faktor GM-CSF. Velük szinergizmusban az IL-6 fokozza a neutrofil leukociták citotoxikus aktivitását és a hematopoezist, ami leukocitózishoz vezet. Feltételezéseink igazolására elsőként határoztuk meg a krónikus humán apikális periodontitisz lézióból készített szövethomogenizátum IL-6 és GM-CSF koncentrációját. A GM-CSF kifejeződését periradikuláris léziókban más munkacsoport még nem vizsgálta. Megállapítottuk, hogy a klinikailag aktív, szimptomás, epitelializált és nagy méretű elváltozások IL-6 és GM-CSF szöveti koncentrációja szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollszövetként vizsgált lobmentes pulpaszövet, illetőleg a klinikailag inaktív, aszimptomás, nem epitelializált, kevés polimorfonukleáris leukocitát tartalmazó, kis méretű periapikális granuloma szövet-homogenizátumoké. Eredményeink szerint a periradikuláris betegség aktív stádiumában a jelentős helyi IL-6 és GM-CSF produkció hozzájárulhat a lézió sejtes összetételének kialakulásához, az alkotó sejtek aktivált állapotba kerüléséhez és ilyen módon a folyamat szövetdestrukcióval járó progressziójához. A lokálisan termelődő IL-6 és GM-CSF nemcsak az infiltráló sejtek kölcsönhatásait közvetítheti, hanem a véráramba jutva távoli sejtek, szövetek működését is befolyásolhatja.

7. Új megállapítások

7.1. Retrospektív klinikai tanulmány keretében megállapítottuk, hogy a társszakmák által góckutatás céljából beutalt betegek többsége rendelkezik kimutatható perzisztáló krónikus szájüregi gyulladással (83%). A leggyakrabban odontogén gócként szóbajövő elváltozások a gangréna simplex, granuloma apikále és a parodontitisz komplikáta volt.

7.2. Retrospektív klinikai tanulmány keretében megállapítottuk, hogy az intézetben eltávolításra került periapikális léziók többsége, 65.2%-a radikuláris ciszta. Eredményünk igazolni látszik azt a feltételezést, hogy a valódi ciszták az esetek többségében eltávolításra kerülnek, így az összes periapikális lézió feltételezhetően magas granuloma apikále aránya (90-95%) az eltávolított léziók tekintetében a radikuláris ciszta javára tolódik el.

7.3. Immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk a granulomatózus és granulofibrotikus típusú humán periapikális léziók sejtes összetételét. Elsők között állapítottuk meg, hogy a felépítő sejtek között a T-limfociták és a makrofágok fordulnak elő a leggyakrabban. A T-limfociták között a CD8-pozitív citotoxikus/szupresszor sejtek aránya meghaladta a CD4-pozitív helper/inducer sejtekét. Immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk a sejtek aktivált állapotát jelző molekulák megjelenését a krónikus humán apikális periodontitisz lézió domináns sejtjein, a makrofágokon és a T-limfocitákon. Elsők között írtuk le a HLA-DR molekulák kifejeződését a lézió mononukleáris sejtjein. Elsőként észleltük az IL-2 receptor alfa lánc (IL-2R α vagy CD25) megjelenését a periradikuláris lobos infiltrátum limfocitáin.

7.4. Elsőként vizsgáltuk a helyi szövetkárosodás és az esetleg kialakuló távolhatás létrejöttéhez is hozzájáruló kemokinek szöveti megjelenési mintázatát krónikus humán

periapikális lézióban. RANTES jelenlétét más munkacsoport korábban állatkísérletes periapikális granuloma modellben sem vizsgálta. Megállapítottuk, hogy az általunk immunhisztokémiai módszerrel vizsgált IL-8, MCP-1 és RANTES jellegzetes és egymástól különböző megjelenési mintázatot mutat a periradikuláris léziót felépítő sejtekben, azok felszínén és az extracelluláris matrixban.

7.5. Elsőként határoztuk meg a krónikus humán apikális periodontitisz lézióból készített szövethomogenizátum IL-6 és GM-CSF koncentrációját. A GM-CSF kifejeződését periradikuláris léziókban más munkacsoport még nem vizsgálta. Megállapítottuk, hogy a klinikailag aktív, szimptómás, epitelializált és nagy méretű elváltozások IL-6 és GM-CSF szöveti koncentrációja szignifikánsan nagyobb, mint a kontrollszövetként vizsgált lobmentes pulpaszövet, illetőleg a klinikailag inaktív, aszimptómás, nem epitelializált, kevés polimorfonukleáris leukocitát tartalmazó, kis méretű periapikális granuloma szövet-homogenizátumoké.

8. Az eredmények gyakorlati hasznosítása

8.1. A góckutatással kapcsolatos vizsgálatunk eredményeit a témával kapcsolatos jövőbeli kutatómunkánk tervezésekor kívánjuk felhasználni, így ezek közvetve segítenek közelebb jutni a gócfertőzés mechanizmusának jobb megértéséhez és ezen keresztül a hatékonyabb terápiás megközelítéshez.

Retrospektív hisztológiai vizsgálatunk eredménye felhívja a figyelmet arra a tényre, hogy a periapikális léziók 10-15%-a a *lege artis* végzett endodonciai beavatkozás ellenére sem gyógyul, ezért még nagyobb hangsúlyt kell fektetnünk az ellenőrző vizsgálatok végzésére.

8.2. A krónikus humán apikális periodontitisz sejtes összetevőinek, az aktivált sejtek arányának vizsgálatával nyert új eredményeink alapvetően befolyásolták terápiás szemléletünket. Minthogy eredményeink megerősítették azt a megállapítást, amely szerint a periapikális tér krónikus gyulladásai következményes kórformák, a korszerű oki terápia célja a fertőzés minél hatékonyabb felszámolása, majd a szájüreg felőli reinfekció kivédésére hermetikusan záró gyökértömés készítésével.

8.3. A krónikus humán apikális periodontitisz szisztémás hatásának kimutatása szintén felhívja a figyelmet az endodonciai kezelésen átesett fogak ellenőrzésének szükségességére, valamint arra, hogy az alkalmazandó terápia megválasztásakor figyelembe kell vennünk a beteg általános állapotát is. Egészséges, jó immunitású egyének esetében a periapikális lézió korszerű konzervatív kezelését kell előnyben részesítenünk. Sérült immunitású és egyes súlyos szervi elváltozással terhelt betegek esetében is helye lehet a konzervatív endodonciai beavatkozásnak, de szükség van az alapbetegséget kezelő orvossal történő folyamatos konzultációra, és a terápiát követő gyakoribb klinikai és radiológiai ellenőrzések elvégzésére.

9. Összefoglalás

Munkám során célul tűztem ki, hogy munkatársaimmal együtt újabb adatokat nyerjünk a krónikus apikális periodontitisz kóreredetének, a helyi szövetkárosodás és védekezés, valamint a távoli szöveteket megbetegítő „távolhatás” mechanizmusainak tisztázására. Az értekezésben közölt eredmények megerősítik azt a megállapítást, amely szerint a periapikális tér krónikus gyulladásai következményes kórformák, s a kiváltó ok a fog üregrendszerének fertőződése. Bizonyítást nyert, hogy a krónikusan gyulladt lézió domináns sejtjei a T limfociták és a makrofágok, amelyek többsége aktivált állapotú. A krónikus lézióban zajló aktív gyulladásos immunfolyamatok a meg nem szűnő irritációra adott válaszként perzisztálnak, s a védekezés mellett szövetkárosító hatással is bírnak. Napjainkban egyre bővül azoknak a betegségeknek a köre, amelyek kialakulását összefüggésbe hozzák a szájüregben perzisztáló krónikus gyulladások oki szerepével. Az érlelmeszesedés, a koraszülés és/vagy kis súlyú újszülött világra hozatala, valamint a már korábban „szekunder betegségként” igazolt infektív endokarditisz és veseléziók széles néptömegeket érintő, ezért nagy jelentőséggel bíró egészségügyi problémát képviselnek. A távolhatás kérdésében látható, hogy a góckutatás céljából beutalt, jól definiált betegcsoportok többségében kimutatható a perszisztáló, lokális, krónikus odontogén gyulladás. Az akutfázis reakció és neutrofil leukocita aktiválódás kiváltására képes mediátorok, a GM-CSF és IL-6 a periapikális léziókban konzekvensen kimutathatók, s a fokozott aktivitást mutató léziókban szignifikánsan nagyobb mennyiségben vannak jelen, mint az egészséges, lobmentes kontroll szövetben. Az elért eredmények hatással vannak terápiás- és oktatási szemléletünkre. A gyógyításban a konzervatív terápiát kell előnyben részesítenünk, melynek célja a fertőzés eliminálása, és a szájüreg felől történő újrafertőződés megakadályozása. Jelen eredményekre alapozva munkacsoportunk újabb kutatási célokat készül megfogalmazni.

Inflammatory and immunological changes in chronic apical periodontitis

Tünde Radics DDS,
University of Debrecen Medical and Health Science Center Faculty of Dentistry

We aimed to reveal additional data on the etiology of chronic apical periodontitis and modulation of periapical inflammatory responses. We also investigated the mechanism of focal infection in apical periodontitis. Similarly to others, we found that periapical lesions result from chronic bacterial irritation originating in the infected root canal. According to our studies, in these lesions the predominantly infiltrating cell types are T lymphocytes and macrophages, and most of these cells are in the activated state. As microorganisms of the infected root canals cannot be eliminated by the host defense mechanisms, periapical lesions tend to persist. Although immunological responses can prevent the host from invading microorganisms derived from the root canal, destructive changes may also accompany protective responses. The recent linking of chronic oral infections with an increasing number of systemic diseases (such as cardiovascular disease, spontaneous preterm birth and delivery of low-birthweight babies) demonstrates the importance of periapical lesions as potentially serious medical conditions. We demonstrated that most of the patients, suffering from well circumscribed secondary focal diseases, presented persisting chronic inflammatory disorders in the oral cavity. We verified that mediators GM-CSF and IL-6 –able to induce acute phase-reaction and functionally activate neutrophil leukocytes- are consistently present in chronic periapical lesions. Moreover, we found higher cytokine levels in the group of lesions of more advanced state of periradicular inflammation. The results of our studies have both therapeutical and educational consequences. We prefer applying conservative therapy unless there are technical difficulties or the tooth in question is useless, or the patient is in bad general health. The aims of conservative therapy are to disinfect root canal(s) and to prevent it from reinfection. The future investigations, we are planning to perform, are based on our previous results.

10. Táblázatok

1. Táblázat

	gangréna szimplex	periapikális granuloma	parodontitisz komplikációja	inkomplett gyökértörés	gyökértörés periapikális granulomával	impaktált fogak, radix relíkta
szemészeti betegek	6	3	4	7	0	2
pszoriázis	6	3	4	7	0	2
urtikária	12	3	6	3	1	4
vaszkulitis	4	8	1	3	1	3
ekcéma	4	1	6	3	0	1
egyéb bőrgyulladás	16	6	5	9	0	5
autoimmun betegek	4	4	3	4	1	3
vesebetegek	13	4	3	2	6	6
szívbeteg	29	24	21	8	6	10
összesen	92	54	52	41	15	35

Az észlelt kóros fogászati elváltozások szám szerinti eloszlása az egyes betegcsoportokban

2. Táblázat

év	periapikális granuloma		radikuláris ciszta		egyéb periapikális elváltozás (reziduális ciszta, periapikális abszcesszus)	
	esetszám	%-os előfordulási arány	esetszám	%-os előfordulási arány	esetszám	%-os előfordulási arány
1992	6	20.6%	23	79.4%	Ø	Ø%
1993	8	27.6%	21	72.4%	Ø	Ø%
1994	5	16.1%	24	77.5%	2	6.4%
1995	9	20.5%	35	79.5%	Ø	Ø%
1996	23	34.3%	40	59.6%	4	6.1%
1997	45	45.5%	52	52.5%	2	2%
Az elmúlt 6 évben összesen 299 eset	96	32.1%	195	65.2%	8	2.7%

A kapott szövettani diagnózisok szám szerinti és százalékos megoszlása évekre lebontva

11. Irodalmi hivatkozások

11.1. A hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Abou-Rass M, Bogen G: Microorganisms in closed periapical lesions. *Int Endod J* 1998; 31: 39-47.
2. Abou-Rass M: Endodontic treatment finalisation- a systematic endodontic-restorative approach. *J Calif Dent Assoc* 1993; 21: 33-42.
3. Akamine A, Anan H, Hamchi T, Maeda K: A histochemical study of the behavior of macrophages during experimental apical periodontitis in rats. *J Endod* 1994; 20: 474-478.
4. Akamine A, Hashiguchi I, Toriya Y, Maeda K: Immunohistochemical examination on the localisation of macrophages and plasma cells in induced rat periapical lesions. *Endod Dent Traumatol* 1994; 10: 121-128.
5. Albrecht M: Fog- és szájbetegségek diabetes mellitusban. Medicina, Budapest, 2001.
6. Allard U, Nord CE, Sjöberg L, Strömberg T: Experimental infections with *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sanguis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* in the jaws of dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48: 454-462.
7. Arens DE: Surgical endodontics. In: Cohen S and Burns RC Ed. *Pathways of the pulp*. St. Louis: CV Mosby, 1987: 577-611.
8. Babal P, Soler P, Brozman M, Jakubovsky J, Beyly M, Basset F: In situ characterisation of cells in periapical granuloma by monoclonal antibodies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 348-352.
9. Babior BM: Oxidants from phagocytes: agents of defense and destruction. *Blood* 1984; 64: 959-966.
10. Balogh ÁE, Bouter D, Fazekas Á, Degrange M: Nedvesség, valamint a szimulált intrapulpális nyomás hatása az esztétikus tömőanyagok széli záródására. *Fogorv Szle* 2000; 93: 289-296.
11. Bánóczy J, Bakó A, Dombi C, Ember I, Kósa Z, Sándor J, Szabó G: Stomatológiai szűrővizsgálatok: A korai diagnózis lehetőségei. *Magyar Onkol* 2001; 45: 143-148.
12. Bar-Shavit, Goldman R, Stabinsky Y, Gottlieb P, Fridkin M, Teichberg VI, et al: Enhancement of phagocytosis- a newly found activity of substance P residing in its N-terminal tetrapeptide sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 94: 1445-1451.
13. Barkhordar RA, Hayashi C, Hussain MZ: Detection of interleukin-6 in human dental pulp and periapical lesions. *Endod Dent Traumatol* 1999; 15: 26-27.

14. Barnes GW, Langeland K: Antibody formation in primates following introduction of antigens in the root canal. *J Dent Res* 1966; 45: 1111-1114.
15. Barnes IE: Indications for apicectomy. Operative technique. In: *Surgical endodontics. A color manual*. MTP Press, Lancaster 1981: 15-50.
16. Bartha T, Gorzó I, Kertész A: Kombinált endoparodontális elváltozások megoldása (esetismertetés). *Fogorv Szle* 2000; 93: 209-215.
17. Bashkar, S (conductor of the section): Periapical lesions – types, incidence, and clinical features. In: *Oral surgery- oral pathology conference No. 17*, Walter Reed Army Medical Center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1966; 21: 657-671.
18. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S: Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123-1137.
19. Bergenholtz G, Lekholm U, Lirjénberg B, Lindhe J: Morphometric analysis of chronic inflammatory periapical lesions in root-filled teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1983; 55: 259-301.
20. Birkedal-Hansen H: Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; 64: 474-484.
21. Boda Z, Bakó G: Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerész-hallgatóknak. *Medicina*, Budapest, 2001, 33-57.
22. Bratel J, Jontell M, Dahlgren U, Bergenholtz G: Effects of root canal sealers on immunocompetent cells in vitro and in vivo. *Int Endod J* 1998; 31: 178-188.
23. Byers MR, Taylor PE, Khayat BG, Kimberly CL: Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. *J Endod* 1990; 16: 78-84.
24. Byers MR, Taylor PE: Effect of sensory denervation on the response of rat molar pulp to exposure injury. *J Dent Res* 1993; 72: 613-618.
25. Byrström A, Happonen RP, Sjögren U, Sundqvist G: Healing of periapical lesions of pulpless teeth after endodontic treatment with controlled asepsis. *Endod Dent Traumatol* 1987; 3: 58-63.
26. Carlsson J, Frölander F, Sundqvist G: Oxygen tolerance of anaerobic bacteria isolated from necrotic dental pulps. *Acta Odontol Scand* 1977; 35: 139-145.
27. Carlsson J, Herrmann BF, Höfling JF, Sundqvist GK: Degradation of human proteinase inhibitors alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin by *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun* 1984; 43: 644-648.
28. Carlsson J, Höfling JF, Sundqvist GK: Degradation of albumin, haemopexin, haptoglobin and transferrin by black pigmented *Bacteroides* species. *J Med Microbiol* 1984; 18: 39-46.
29. Choi J, Chung SW, Kim SJ: Establishment of *Porphyromonas gingivalis*-specific T-cell lines from atherosclerosis patients. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16: 316-318.
30. Cootauco CJ, Rauschenberger CR, Nauman RK: Immunocytochemical distribution of human PMN elastase and cathepsin-G in dental pulp. *J Dent Res* 1993; 72: 1485-1490.
31. Dahlén G, Fabricius L, Holm SE, Möller AJR: Circulating antibodies after experimental chronic infection in the root canal of teeth in monkeys. *Scand J Dent Res* 1982; 90: 338-344.
32. Dahlén G: Immune response in rats against lipopolysaccharides of *Fusobacterium nucleatum* and *Bacteroides oralis* administered in the root canal. *Scand J Dent Res* 1980; 88: 122-129.

33. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L: Electrophoresis of whole-cell soluble proteins of microorganism isolated from bacteremias in endodontic therapy. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 540-546.
34. Diehl SR, Wang YF, Brooks CN, Burmeister JA, Califano JV, Wang S, Scheiken HA: Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1999; 70: 418-430.
35. Dobo Nagy C, Serban T, Szabo J, Nagy G, Madlena M: A comparison of the shaping characteristics of two nickel-titanium endodontic hand instruments. *Int Endod J* 2002; 35: 283-288.
36. Edwall B, Gazelius B, Fazekas A, Theodorson-Norheim E, Lundberg JM: Neuropeptide Y (NPY) and sympathetic control of blood flow in oral mucosa and dental pulp in the cat. *Acta Physiol Scand* 1985; 125: 253-264.
37. El-Swiah JM, Walker RT: Reasons for apicoectomies. A retrospective study. *Endod Dent Traumatol* 1996; 12: 185-191.
38. Emingil G, Cinarcik S, Baylas H, Coker I, Hüseyinov A: Levels of Leukotriene B₄ in gingival crevicular fluid and gingival tissue in specific periodontal diseases. *J Periodontol* 2001; 72: 1025-1031.
39. Euler GJ, Miller GA, Hutter JW, D'Alessandro MM: Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. *J Endod* 1998; 24:480-484.
40. Fabricius L, Dahlén G, Holm SC, Möller ÁJR: Influence of combinations of oral bacteria on periapical tissues of monkeys. *Scand J Dent Res* 1982; 90: 200-206.
41. Fabricius L, Dahlén G, Öhman AE, Möller ÁJR: Predominant indigenous oral bacteria isolated from infected root canal after varied times of closure. *Scand J Dent Res* 1982; 90: 134-144.
42. Fazekas Á: A fogbél és a periapikális tér patológiája In Bánóczy J (ed.): *Cariológia és endodontia .Medicina* 1990: 203-216.
43. Figdor D, Sjögren U, Sorlin S, Sundqvist G, Nair PNR: Pathogenicity of *Actinomyces israelii* and *Arachinia propionica*: experimental infection in guinea pigs and phagocytosis and intracellular killing by human polymorphonuclear leukocytes *in vitro*. *Oral Microbiol Immunol* 1992; 7: 129-136.
44. Garland JM: Colony stimulating factors. In Thomson A, (ed.): *The cytokine handbook* 1st ed. London Academic Press, 1992: 269-299.
45. Gasson JC: Molecular physiology of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1991; 77: 1131-1145.
46. Gera I: A parodontális tasak mint fogászati góc. *Magyar Fogorvos* 1999; 8: 96-102.
47. Gera I: Az osteoporosis mint a destruktív fogágybetegség egyik rizikótényezője (Irodalmi áttekintés). *Fogorv Szle* 2002; 95: 49-54.
48. Giarudo E, Arese M, Toniatti C et al: IL-6 is an *in vitro* and *in vivo* autocrine growth factor for middle T antigen-transformed endothelial cells. *J Immunol* 1996; 157: 2618-2623.
49. Gier RE, Mitchell DF: Anachoretic effect of pulpitis. *J Dent Res* 1968; 47: 564-571.
50. Gigár Á, Iványi I, Balogh ÁE, Rosivall L, Nyárasdy I: Kálciumhidroxid-tartalmú pulpasapkázó anyag akut hatása patkányfog pulpális keringésére. *Fogorv Szle* 2001; 94: 107-109.

51. Graves DT, Jiang Y, Genco C: Periodontal disease: bacterial virulence factors, host response and impact on systemic health. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 227-232.
52. Haapasalo M: *Bacteroides* spp. in dental root canal infections. *Endod Dent Traumatol* 1987; 3:83-85.
53. Heithersay GS: Calcium hydroxide in the treatment of pulpless teeth with associated pathology. *J Br Endod Soc* 1975; 8: 74-93.
54. Holland GR: A histological comparison of periapical inflammatory and neural responses to two endodontic sealers in the ferret. *Arch Oral Biol* 1994; 39: 539-544.
55. Holland GR: A histological comparison of the ferret canine one year after pulpectomy. *J Dent Res* 1992; 71: 470-474.
56. Holland GR: The periapical innervation of the ferret canine and the local retrograde neural changes after pulpectomy. *Anat Rec* 1988; 220: 318-327.
57. Hughes RA: Focal infection revisited. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 370-377.
58. Jancso N, Jancso-Gabor A, Szolcsanyi J: Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and treatment with capsaicin. *Br J Pharm* 1967; 31: 138-151.
59. Joób-Falcsaly Á, Gyulai Gaál S: Az eosinophil granuloma előfordulása az állcsontokban. *Fogorv Szle* 1998; 91: 53-56.
60. Juhász A, Szabó Z, Márton I, Fejérdy P, Dobó Nagy C: A gyökércsatorna morfológia hatása a mikroszivárgás mértékére. *Fogorv Szle* 2002; 95: 27-30.
61. 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: 340-349.
62. Kaneko T, Okiji T, Kan L, Takagi M, Suda H: Ultrastructural analysis of MHC class II molecule expressing cells in experimentally induced periapical lesions in the rat. *J Endod* 2001; 27: 337-342.
63. Kantz WE, Henry CA: Isolation and classification of anaerobic bacteria from intact pulp chambers of non vital teeth in man. *Arch Oral Biol* 1974; 19: 91-96.
64. Kaufmann SHE: Immunity to intracellular bacteria. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 129-163.
65. Kawashima N, Okiji T, Kosaka T, Suda H: Kinetics of macrophages and lymphoid cells during the development of experimentally induced periapical lesions in rat molars: a quantitative immunohistochemical study. *J Endod* 1996; 22: 311-316.
66. Keglevich T, Windisch P, Gera I: Cyclosporin-A okozta súlyos ínyduzzanattal társuló parodontitis kezelése rendszeres mechanikus plakkkontrollal vesetranszplantált betegen (esetismertetés). *Fogorv Szle* 2002; 95: 15-20.
67. Kerekes K, Tronstad L: Long-term results of endodontic treatment performed with standard techniques. *J Endod* 1979; 5: 83-90.
68. Kerezoudis NP, Olgart L, Edwall L: Involvement of substance P but not nitric oxide or calcitonin generated peptide in neurogenic plasma extravasation in rat incisor pulp and lip. *Arch Oral Biol* 1994; 39: 769-774.
69. Kettering JD, Torabinejad M: Microbiology and immunology. In: Cohen S, Burns RC (ed.): *Pathways of the pulp*. 4th ed. Mosby, Baltimore, 1994: 363-376.
70. Khayat BG, Byers MR, Taylor PE, Mecifi K, Kimberly CL: Responses of nerve fibers to pulpal inflammation and periapical lesions in rat molars

- demonstrated by calcitonin gene-related peptide immunocytochemistry. *J Endod* 1988; 14: 577-587.
71. Killian M: Degradation of human immunoglobulins A1, A2 and G by suspected principal periodontal pathogens. *Infect Immun* 1981;34: 57-65.
 72. Kim S, Trowbridge HO: Pulpal reaction to caries and dental procedures. In: Cohen S, Burns RC (ed.): *Pathways of the pulp*. 4th ed. Mosby, St. Louis, 1987: 441-459.
 73. Kimura Y, Wilder-Smith P, Matsumoto K: Lasers in endodontics: a review. *Int Endod J* 2000; 33: 173-185.
 74. Kiss C: A szájüreg és a környező testtájak elváltozásai gyermekkori betegségekben. In: Boda Z, Bakó G (eds): *Klinikai alapismeretek fogorvos- és gyógyszerészhallgatóknak*. Medicina, Budapest, 2001: 545-561.
 75. Kontainen S, Ranta H, Lautenschlager J: Cells infiltrating human periapical inflammatory lesions. *J Oral Pathol* 1986; 15: 544-546.
 76. Kopp W, Schwarting R, Gerdes J: Immunologische Prozesse im apikalen Granulationsgewebe. III. Die unspezifische Immunabwehr. Immunologische Darstellung von mononukleären Phagozyten und polymorphkernigen Granulozyten. *Dtsch Zahnärztl Z* 1986; 42: 841-846.
 77. Kopp W, Schwarting R: Differentiation of T lymphocyte subpopulations, macrophages and HLA-restricted cells of apical granulation tissue. *J Endod* 1989; 15: 72-75.
 78. Langeland K, Block RM, Grossman LI: A histopathologic and histobacteriologic study of 35 periapical endodontic surgical specimens. *J Endod* 1977; 3: 8-22.
 79. Langeland K, Liao K, Pascon EA: Work-saving devices in endodontics: efficacy of sonic and ultrasonic techniques. *J Endod* 1985; 11: 499-510.
 80. Lerner UH: Regulation of bone metabolism by the kinin-kallikrein system, the coagulation cascade, and the acute-phase reactants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 37: 257-270.
 81. Lim GC, Torabinejad M, Kettering J, Linkhardt TA, Finkelman RD: Interleukin-1 β in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions. *J Endod* 1994; 20: 225-227.
 82. Lin L, Langeland K: Innervation of the inflammatory periapical lesions. *Oral Surg* 1981; 51: 535-543.
 83. Lin LM, Gaengler P, Langeland K: Periapical curettage. *Int Endod J* 1996; 29: 220-227.
 84. Loesche WJ, Gusberti F, Mettraux G, Higgins T, Syed S: Relationship between oxygen tension and subgingival bacterial flora in untreated human periodontal pockets. *Infect Immun* 1983; 42: 659-667.
 85. Lowry OH, et al: *J Biol Chem* 1951;193:265-275.
 86. Luster AD: Chemokines - chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New Eng J Med* 1998; 338: 436-445.
 87. Maalof EM, Gutmann JL: Biological perspectives on the non-surgical endodontic management of periradicular pathosis. *Int Endod J* 1994; 27: 154-162.
 88. Maráz K, Gorzó I, Olasz T, Kapros P: Szövődményes periapicalis elváltozás konzervatív kezelése. Egy eset kapcsán a kalcium-hidroxidról. *Fogorv Szle* 1998; 91: 347-354.
 89. Maros E, Bartha K: A gangrénás fogak endodontiai kezelése (irodalmi összefoglaló). 2001; 94: 119-122.

90. Martinelli C, Rulli MA: The innervation of chronic inflammatory human periapical lesions. *Arch Oral Biol* 1967; 12: 593-600.
91. Márton I, Bágyi K, **Radics T**, Kiss C: Az apicalis periodontitis kialakulása és szervezetre gyakorolt hatása. *Fogorv Szle* 1998; 91: 269-264.
92. Márton I, Mórocz I: Periapikális granulómák szövettani vizsgálata. *Fogorv Szle* 1989; 82: 365-368.
93. Márton I, **Radics T**, Vályi-Nagy I, Kiss C: Expression of chemokine family of inflammatory cytokines in chronic apical periodontitis. *8 Bienn C Eur Soc E* 1997: 13-13.
94. Márton I, Rédei I, Kelentey B, Lázár Sz, Ölveti É: Granuloma periapikális fogak gyökércsatornabennének mikrobiológiai vizsgálata. *Fogorv Szle* 1988; 81: 245-248.
95. Márton I: Fogászati betegségek és a vese. In: Kakuk Gy. (Ed.) *Klinikai nephrológia. Medicina Könyvkiadó Rt.* (in press).
96. Márton IJ, Balla G, Hegedűs C, Redl P, Szilágyi Z, Karmazsin L et al.: The role of reactive oxygen intermediates in the pathogenesis of chronic apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1993; 8: 254-257.
97. Márton IJ, 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* 1988; 3: 95-96.
98. Márton IJ, Kiss C: Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions. *Int Endod J* 1993; 26: 131-136.
99. Márton IJ, Kiss C: Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators *Int Endod J* 1992; 25: 229-233.
100. Márton IJ, Kiss C: Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2000; 15: 139-150.
101. Márton IJ, Nemes Z, Harmati S: Quantitative significance of IgE producing plasma cells and tissue distribution of mast cells in apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1990; 5: 46-48.
102. Matejka M, Ulrich W, Porteder H, Sinzinger H, Peskar BA: Immunohistochemical detection of 6-oxo-PGF_{1α} and PGE₂ in radicular cysts. *J Maxil Surg* 1986; 14: 108-112.
103. Matosow RJ, Goodall LB: Anaerobic isolates in primary pulpal-alveolar cellulitis cases: endodontic resolution and drug therapy considerations. *J Endod* 1983; 9: 535-543.
104. Matsumoto A, Anan H, Maeda K: An immunohistochemical study of the behavior of cells expressing interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta within experimentally induced periapical lesions in rats. *J Endod* 1998; 24: 811-816.
105. Matsuo T, Ebisu S, Nakanishi T, Yonemura K, Harad Y, Okada H: Interleukin-1α and interleukin-1β in periapical exudates of infected root canals: correlations with the clinical findings of the involved teeth. *J Endod* 1994; 20: 432-435.
106. Metcalf D: The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood* 1986; 67: 257-267.
107. Meurman JH: Dental infections and general health. *Quintessence Int* 1997; 28: 807-811.
108. Mikkonen M, Kullaa-Mikonen, Kotilainen R: Clinical and radiologic re-examination of apicoectomized teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1983; 55: 302-306.

109. Miller GA, DeMayo T, Hutter JW: Production of interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue. *J Endod* 1996; 22: 346-351.
110. Mims CA: The pathogenesis of infectious disease. 3rd ed. London: Academic Press, 1988: 152-178.
111. Moore WEC: Microbiology of periodontal disease. *J Periodontol* 1987; 22: 335-341.
112. Moreira PR, Santos DFM, Martins RD, Gomez RS: CD57+ cells in radicular cyst. *Int Endod J* 2000; 33: 99-102.
113. Morse DR: Immunologic aspects of pulpal-periapical diseases *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 436-451.
114. Mosmann TR: Cytokines: is there biological meaning? *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 311-314.
115. Nagy K, Sonkodi I, Kovács Á, Szűke I, Mari A, Nagy E: Rosszindulatú szájüregi daganatfelszínek mikrobiológiai vizsgálata. *Fogorv Szle* 1998; 91: 281-284.
116. Nair PNR, Parjarola G, Schroeder HE: Types and incidence of human periapical lesions obtained with extracted teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1996; 80: 93-98.
117. Nair PNR, Sjogren U, Krey G, Kahnbeg KE, Sundqvist G: Intraradicular bacteria and fungi in root-filled, asymptomatic human teeth with therapy-resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study. *J Endod* 1990; 16: 580-588.
118. Nair PNR, Sjögren U, Schumacher E, Sundqvist G: Radicular cyst affecting a root-filled human tooth: a long term posttreatment follow-up. *Int Endod J* 1993; 26: 225-233.
119. Nair PNR: Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontology* 2000 1997; 13: 121-148.
120. Nair PNR: Review. New perspectives on radicular cysts: Do they heal? *Int Endod J* 1998; 30, 155-160.
121. Newman M: Genetic, environmental, and behaviorial influences on periodontal infections In: *Periodontal aspects of systemic health. A supplement to compendium of continuing education in dentistry Dental Learning Systems*, 2000: 25-32.
122. Odaka H, Aono M, Yoshida K, Munemoto K, Nishida O, Yokomizo Y: Experimental study on focal infection in rabbits by prolonged sensitisation trough dental pulp canals. *Arch Oral Biol* 1967; 12: 1017-1034.
123. Okiji T, Morita I, Kobayashi C, Sunada I, Murota S: Arachidonic acid metabolism in normal and experimentally-inflamed rat dental pulp. *Arch Oral Biol* 1987; 32: 723-727.
124. Olgart L, Gaselius B, Brodín E, Nilsson G: Release of substance P-like immunoreactivity from the dental pulp. *Acta Physiol Scand* 1977; 101: 510-512.
125. Orstavik D, Kerekes K, Molven O: Effects of extensive apical reaming and calcium hydroxide dressing on bacterial infection during treatment of apical periodontitis: a pilot study. *Int Endod J* 1991; 24: 1-7.
126. Ostravik D: Time-course and risk analyses of the development and healing of chronic apical periodontitis in man. *Int Endod J* 1996; 29: 150-155.
127. Pascon EA, Leonardo MR, Safavi K, Langeland K: Tissue reaction to endodontic materials: methods, criteria, assessment, and observations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;2: 222-237.

128. Pataky L, Iványi I, Grigár A, Fazekas A: Antimicrobial efficacy of various root canal preparation techniques: an in vitro comparative study. *J Endod* 2002; 28: 603-605.
129. Patthy Á, Rákóczi G, Végh A: A helicobacter pylori infekció kimutatása foglepedékből. *Fogorv Szle* 2002; 95: 33-34.
130. Piatelli A, Artese L, Rosini S, Quaranta M, Musiani P: Immune cells in periapical granuloma: morphological and immunohistochemical characterization. *J Endod* 1991; 17: 26-29.
131. Plyfair JHL: Rövid Immunológia. Springer, Budapest, 1997: 18-23.
132. **Radics T**, Tar I, Bágyi K, Márton I: A periapicalis laesiók típusainak prevalenciája, a szövettani értékelés lehetősége. *Fogorv Szle* 2000; 93: 108-114.
133. Rapp EL, Brown CE, Newton CW: Analysis of success and failure of apicectomies. *J Endod* 1991; 17: 26-29.
134. Ray HA, Trope M: Periapical status of endodontically treated teeth in relation to the technical quality of the root canal filling and the coronal restoration. *Int Endod J* 1995; 28: 12-18.
135. Reader CM, Boniface M, Bujadna-Wagner S: Refractory endodontic lesion associated with *Staphylococcus aureus*. *J Endod* 1994; 20: 607-609.
136. Rietschel ET, Brude H: Bacterial endotoxins. *Sci Am* 1992; 267: 54-61.
137. Robinson HBG, Boling L: The anachoretic effect in pulpitis. *Bacteriologic studies. J Am Dent Assoc* 1941; 28: 268-282.
138. Rollins BJ, Walz A, Baggiolini M: Recombinant human MCP-1/JE induces chemotaxis, calcium flux, and the respiratory burst in human monocytes. *Blood* 1991; 78: 1112-1116.
139. Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall T, Dahinden C: RANTES and MCP-1a induce the migration and activation of human eosinophil granulocytes. *J Exp Med* 1992; 176: 1489-1495.
140. Safavi KE, Rossomando EF: Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *J Endod* 1991; 17: 12-14.
141. Sandros J, Karlsson C, Lappin DF, Madianos PN, Kinane DF, Papapanou PN: Cytokine responses of oral epithelial cells to *Porphyromonas gingivalis* infection. *J Dent Res* 2000; 79: 1808-1814.
142. Scannapieco FA, Ho AW: Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Periodontol* 2001; 72: 50-56.
143. Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990; 347: 669-671.
144. Sconyers JR, Crawford JJ, Moriarty JD: Relationship of bacteremia to toothbrushing in patients with periodontitis. *J Am Dent Assoc* 1973; 87: 616-622.
145. Seltzer S, Soltanoff W, Bender IB: Epithelial proliferation in periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1969; 27: 111-116.
146. Seymour RA, Steele JG: Is there a link between periodontal disease and coronary heart disease? *Br Dental J* 1998; 184: 33-38.
147. Shuping GB, Ostravik D, Sigurdsson A, Trope M: Reduction of intracanal bacteria using nickel-titanium rotary instrumentation and various medications. *J Endod* 2000; 26: 751-755.
148. Simon JHS: Incidence of periapical cysts in relation to root canal. *J Endod* 1980; 6: 845-848.

149. Sjögren U, Figdor D, Spangberg L, Sundqvist G: The antibacterial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. *Int Endod J* 1991; 24: 119-125.
150. Stashenko P, Teles R, D'Souza R: Periapical inflammatory responses and their modulation. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 498-521.
151. Stashenko P, Wang CY, Tani-Ishii N, Yu SM: Pathogenesis of induced rat periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 494-502.
152. Stashenko P, Yu SM: The role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. *Endod Dent Traumatol Path* 1990; 6: 89-96.
153. Stockdale CR, Chandler NP: The nature of the periapical lesion: a review of 1108 cases *J Dent* 1988; 16: 123-129.
154. Sundqvist G: Ecology of the root canal flora. *J Endod* 1992; 18: 427-430.
155. Suzuki N, Okiji T, Suda H: Enhanced expression of activation-associated molecules on macrophages of heterogeneous populations in expanding periapical lesions in rat molars. *Arch Oral Biol* 1999; 44: 67-79.
156. Taichman NS, Iwase M, Korchak H, Berthold P, Lally ET: Membranolytic activity of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin. *J Periodont Res* 1991; 26: 258-260.
157. Takahashi K, Lappin BF, Macdonald DG, Kinane DF: The relative distribution of IgG subclasses mRNA expressing plasma cells in human dental periapical lesions by in situ hybridization. *J Endod* 1998; 24: 164-167.
158. Takahashi K, Mooney J, Frandsen E, Kinane DF: IgG and IgA subclass mRNA-bearing plasma cells are predominant in periodontitis gingival tissue and immunoglobulin levels in the gingival crevicular fluid. *Clin Ex Immunol* 1997; 107: 158-165.
159. Takahashi K, Poole I, Kinane DF: Detection of interleukin-1 β mRNA-expressing cells in gingival crevicular fluid by in situ hybridization. *Arch Oral Biol* 1995; 40: 941-947.
160. Takahashi K: Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. *Int Endod J* 1998; 31: 311-325.
161. Tani N, Osada T, Watanabe Z, Umemoto T: Comparative immunohistochemical identification and relative distribution of immunocompetent cells in sections of frozen or formalin-fixed tissue from human periapical inflammatory lesions. *Endod Dent Traumatol* 1992; 8: 163-169.
162. Tar I, Bágyi K, Radics T, Márton I: Odontogén gócszűrésre beutalt betegek vizsgálata. *Fogorv Szle* 1999; 92: 295-300.
163. Tar I, Martos R: A fogágybetegségek és az általános szervi megbetegedések összefüggése. *Fogorv Szle* 2002; 95: 73-77.
164. Taylor PE, Byers MR: An immunocytochemical study of the response of nerves containing calcitonin gene-related peptide to microabscess formation and healing in rat molars. *Arch Oral Biol* 1990; 35: 629-638.
165. Throwbridge HO, Emling RC: Chemical mediators of the vascular response. In *Inflammation* 3rd ed. Quintessence Books 1989: 24-38.
166. Throwbridge HO, Emling RC: Regeneration and repair. In *Inflammation* 3rd ed. Quintessence Books 1989: 126-139.
167. Throwbridge HO, Emling RC: Vascular response to injury In *Inflammation* 3rd ed. Quintessence Books 1989: 11-23.
168. Torabinejad M, Bakland LK: Immunopathogenesis of chronic periapical lesions. A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46: 685-697.

169. Torabinejad M, Eby WC, Naidorf IJ: Inflammatory and immunological aspects of the pathogenesis of human periapical lesions. *J Endod* 1985; 11: 479-488.
170. Torabinejad M, Walton R: Endodontic diagnosis. In: Walton R and Torabinejad M Ed. *Principles and practice of endodontics*. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 53-63.
171. Tőkés L, Juhász A, Dobó Nagy C: Kálcium-hidroxid- és cink-oxid-eugenoltartalmú gyökértömő paszták összehasonlító széli záródása. *Fogorv Szle* 1997; 90: 301-306.
172. Tsai CC, Hong YC, Chen CC, Wu YM: Measurement of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the gingival crevicular fluid. *J Dent* 1998; 26: 97-103.
173. Uddman R, Björlin S, Møller B, Sundler F: Occurrence of VIP nerves in mammalian dental pulps. *Acta Odontol Scand* 1980; 38: 325-328.
174. Uddman R, Grunditz T, Sundler F: Neuropeptide Y: occurrence and distribution in dental pulps. *Acta Odontol Scand* 1984; 42: 361-365.
175. Umezu A, Kaneko N, Toyama Y, Watanabe Y, Itoh H: Appearance of osteoclasts by injections of lipopolysaccharides in rat periodontal tissue. *J Periodont Res* 1989;24: 378-383.
176. Velich N, Rempert A, Szabó G: Szervtranszplantáción átesett betegek fogászati szűrővizsgálata. *Orvosi Hetil* 2002; 143: 505-508.
177. Veszprémi E, Szentmihályi K, Fazekas Á: A Clorox háztartási fertőtlenítőszer analitikai elemzése az endodontiában való alkalmazhatóság szempontjából. *Fogorv Szle* 1997; 90: 35-47.
178. Wada M, Takase T, Nakanuma K, Arisue K, Nagahama F, Yamazaki M: Clinical study of refractory apical periodontitis treated by apicectomy Part 1. Root canal morphology of resected apex. *Int Endod J* 1998; 31: 53-56.
179. Wakisaka S, Ichikawa H, Nishikawa S, Matsuo S, Takano Y, Akai M: Neurokinin A-like immunoreactivity in feline dental pulp: its distribution, origin and coexistence with substance P-like immunoreactivity. *Cell Tissue Res* 1988; 251: 565-569.
180. Walton RE, Ardjmand K: Histological evaluation of the presence of bacteria in induced periapical lesions in monkeys. *J Endod* 1992; 18: 216-221.
181. Wang CY, Stashenko P: Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *J Endod* 1993; 19: 107-111.
182. Waymann BE, Murata SM, Almedia RJ, Fowler CB: A bacteriological and histological evaluation of 58 periapical lesions. *J Endod* 1992; 18: 152-155.
183. Wendell KJ, Stein SH: Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide. *J Periodontol* 2001; 72: 1038-1044.
184. Wittgow WC Jr, Sabiston CB Jr: Microorganisms from pulpal chambers of intact teeth with necrotic pulps. *J Endod* 1975; 1: 168-171.
185. Yamasaki M, Kanazawa M, Kohsaka T, Nakamura H, Kameyama Y: Pulpal and periapical tissue reactions after experimental pulpal exposure in rats. *J Endod* 1994; 20: 13-17.
186. Yamasaki M, Nakane A, Kumazawa M, Hashioka K, Horiba N, Nakamura H: Endotoxin and gram-negative bacteria in the rat periapical lesions. *J Endod* 1992; 18: 501-504.
187. Yanagishawa S. Pathologic study of periapical lesions 1. Periapical granulomas: clinical, histopathologic and immunohistopathologic studies. *J Oral Pathol* 1980; 9: 288-300.

188. Zhang WZ, Yu SF, Zheng LF: Effects of calcitonin gene related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. Chin Med J 1994; 107: 351-354.

11.2. Az értekezés alapjául szolgáló publikációk jegyzéke

IF*

1. Marton IJ, Dezső B, **Radics T**, Kiss Cs: Distribution of interleukin-2 receptor α -chain and cells expressing major histocompatibility complex class II antigen in chronic human periapical lesions
Oral Microbiol Immunol 13:259-262, 1998. **IF: 1.347**

2. Márton Ildikó, Bágyi Kinga, **Radics Tünde** és Kiss Csongor: Az apicalis periodontitis kialakulása és szervezetre gyakorolt hatása
Fogorv Szle 91:269-274, 1998.

3. Tar Ildikó, Bágyi Kinga, **Radics Tünde**, Márton Ildikó: Odontogén gócszűrésre beutalt betegek vizsgálata
Fogorv Szle 92:295-300. 1999.

4. Márton Ildikó, **Radics Tünde**, Szakáll Szabolcs és Kiss Csongor: A sejtes összetétel, az aktivált állapotú sejtek vizsgálata granuloma apicaleban
Fogorv Szle 92:379-385, 1999.

5. **Radics Tünde**, Tar Ildikó, Bágyi Kinga, Márton Ildikó: A periapicalis laesiók típusainak prevalenciája, a szövettani értékelés jelentősége
Fogorv Szle 93:108-114, 1999.

6. Marton IJ, Rot A, Schwarzing E, Szakáll S, **Radics T**, Vályi-Nagy I, Kiss C: Differential in situ distribution of IL-8, MCP-1 and Rantes in human chronic periapical granuloma
Oral Microbiol Immunol 15:63-65, 2000. **IF: 1.419**

7. **Dr. Radics Tünde**: Gondolatok az apicalis periodontitis korszerű kezeléséről
Magyar Fogorvos 5:254-255, 2002.

8. **Radics T**, Kiss C, Tar I., Marton IJ: Interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in apical periodontitis: correlation with clinical and histologic findings of the involved teeth
Oral Microbiol Immunol 18:9-13, 2003. **IF: 1.081**

IF= impakt faktor a megjelenés éve szerint

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm családom megértő türelmét.

Köszönettel tartozom intézetünk igazgatójának és egyben témavezetőmnek Prof. Dr.

Márton Ildikónak biztató szavaiért, munkámhoz nyújtott hatékony támogatásáért.

Köszönettel tartozom intézetünk korábbi igazgatójának Prof. Dr. Keszthelyi

Gusztávnak munkámhoz nyújtott támogatásáért.

Köszönöm valamennyi szerzőtársam, valamint a szerzők között felsorolásra nem került

intézeti- és laboratóriumi munkatársam együttműködését, segítségét.