

Nataša Ihan Hren<sup>1</sup>

# Kronični periapikalni parodontitis

## *Chronical periapical parodontitis*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** Periapikalni parodontitis

Kronični periapikalni parodontitis je kronični vnetni odziv obzobnih tkiv ob vrhu zobne korenine na bakterijsko okužbo. Patohistološko predstavlja nespecifični kronični mononuklearni vnetni infiltrat v vezivnem tkivu. Številni dejavniki vplivajo na njegovo patogenezo. Pomembno vlogo imajo imunološki mehanizmi, med njimi posebej pozna preobčutljivost.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** periapical parodontitis

Chronical periapical parodontitis is chronic inflammatory response of periapical parodontal tissues to bacterial infection. Pathohistologically it represents nonspecific chronic mononuclear inflammatory infiltration of fibrous tissue. Its pathogenesis depends on more factors. The immunological mechanisms have important rule, among them especially late hypersensitivity.

---

<sup>1</sup> As. dr. Nataša Ihan Hren, dr. med., Klinični oddelek za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Klinični center, 1525 Ljubljana.

## UVOD

Kronični periapikalni parodontitis (KPP) je pogosta vnetna patološka sprememba obzobnih tkiv ob vrhu zobne korenine. Poteka lahko brez bolezenskih znakov in se odkrije naključno na rentgenskih posnetkih. Lahko pa povzroča značilne bolezenske znake, iz nje se lahko razvije radikularna cista ali vzplamti akutni periapikalni absces. Predstavlja potencialno odontogeno vnetno žarišče za številne druge bolezni in je zato pogost vzrok za izpoljenje tako obolelega zoba.

## ETIOLOGIJA KRONIČNEGA PERIAPIKALNEGA PARODONTITISA

KPP je kronični vnetni odgovor obzobnih tkiv na dražljaje iz zobnega koreninskega kanala in je vedno posledica obolenja zobne pulpe (pulpitisa). Če so dražljaji prehodni, je vnetni proces kratkotrajen in se sam omeji. Kadar obstaja veliko dražječih dejavnikov ali stalna izpostavljenost draženju, pride do nespecifične vnetne spremembe obzobnih tkiv kot tudi do specifične imunološke reakcije.

Povzročitelji vnetnih sprememb periapikalnih obzobnih tkiv so poleg mikroorganizmov tudi proteolitični proizvodi nekrotične pulpe in spremenjeno lastno tkivo. Bakterijski povzročitelji so lahko živi, mrtvi, bakterijski fragmenti in bakterijski toksini. Številni fizikalni in kemijski dejavniki lahko neposredno ali preko bioloških sprememb povzročajo enake nespecifične vnetne spremembe.

Mikroorganizmi so glavni povzročitelji pulpo-periapikalnih obolenj, in dokazano je, da za nastanek KPP ni dovolj le draženje nekrotične, a sterilne pulpe, tudi če so prisotne dražee raztopine (1). Pomen mikroorganizmov za razvoj KPP je potrdil poskus na gnotobiotičnih miših, ki so vzrejene tako, da pri njih ne obstaja nobena saprofitna flora (2). S splošno priznanim raziskovalnim modelom povzročanja periapikalnih lezij z odprtjem zobne pulpe v ustno votlino pri teh miših tudi po daljšem opazovalnem času ni prišlo do razvoja KPP.

## MIKROBIOLOŠKE ZNAČILNOSTI KRONIČNEGA PERIAPIKALNEGA PARODONTITISA

### Poti širjenja okužbe

Mikrobi najpogosteje vstopajo v pulpo iz karioznih sprememb, mogoče pa je vdror tudi pri netesnih plombah in protetičnih nadomestkih, preko pulpoperiodontalnih povezav ter pri pokah in zlomih zob. Tako nastane gnojni pulpitis, ki nezdravljen napreduje v nekrozo zobne pulpe. Bakterije dosežejo periapikalna tkiva s širjenjem vzdolž koreninskega kanala skozi apeks zoba, pa tudi preko pulpoperiodontalnih povezav. Širjenje vzdolž dentinskih kanalov je dokazal Perez s sodelavci s pomočjo elektronske mikroskopije (3).

### Živalski modeli

Patogenetsko povezanost mikroorganizmov in KPP so potrdili z živalskimi modeli širjenja vnetja zobne pulpe in s tem povzročanja periapikalnih vnetnih sprememb.

Inokulacija bakterij v sterilno odprto ali celo pulpektomirano pulpno komoro vodi v periapikalne vnetne spremembe. Ta način omogoča preizkušanje zmožnosti povzročanja KPP s posameznimi vrstami bakterij. Dokazali so indukcijsko sposobnost pri mešani bakterijski okužbi. Ob koncu poskusa je bil v večini kanalov dokazan *Bacteroides oralis*, nasprotno pa ni preživel, kadar so ga inokulirali v čisti kulturi. Fakultativno anaerobni streptokoki so na ta način izzvali šibek periapikalni odziv (4).

Druga skupina poskusov temelji na zmožnosti sicer normalne ustne flore, da povzroči vnetne spremembe tako pulpe kot tudi periradikularnih tkiv. Če so zobje s svojo pulpno komoro odprti v ustno votlino, nastane najprej pulpitis in nato periapikalna vnetna sprememba. Pri tako povzročinem periapikalnem vnetju so najpogosteje dokazali fakultativno anaerobne streptokoke, po Gramu negativne bacile in obligatne anaerobe. V časovnem zaporedju so se pojavljale spremembe razmerju bakterij v KPP, saj je bil na koncu poskusa večji delež obligatnih anaerobov in osamili so tudi seve, ki jih na začetku ni bilo (5).

## Odvzem kužnine

Dokazovanje prisotnosti bakterij v KPP in določanje njihovih vrst sta odvisni predvsem od odvzema kužnine in metod gojenja in dokazovanja mikroorganizmov. KPP je težko dostopen v alveolarni kosti, hkrati pa so v bližini prisotni številni mikrobi v ustni flori, karioznih razjedah, parodontalnem plaku, koreninskem kanalu in spremembah na sluznici, zato je možnost okužbe vzorca za bakteriološko preiskavo izredno velika. Bakteriološke študije periapikalnih sprememb se glede na odvzem kužnine delijo na tri skupine; na odvzem iz koreninskega kanala, odvzem pri ekstrakciji zoba ter odvzem na oralno kirurški način preko alveolarne kosti. Pri slednji metodi je možnost okužbe najmanjša.

## Bakterije v kroničnem periapikalnem parodontitisu

Različnost bakterioloških ugotovitev je glede na opisane različne vrste odvzema kužnine razumljiva. V začetnem obdobju so bakteriološki izsledki raziskav pri KPP prikazovali predvsem zastopnike normalne ustne flore. Delež okuženih periapikalnih sprememb je bil sorazmerno majhen.

Berg in Nord (6) sta z izdelavo anaerobne tehnike leta 1973 kot mikrobiološke povzročitelje okužbe prikazala večji delež obligatnih anaerobov in hkrati povečala bakteriološko pozitivne vzorce na 100 % v primerjavi z do tedaj klasično tehnologijo.

Pri periapikalnih infekcijah se najpogosteje pojavljajo fakultativno anaerobni mikrobi (streptokoki iz skupine viridans) in anaerobni streptokoki (*Peptostreptococcus spp.*), enterokoki, stafilokoki, korinebakterije, pa tudi *Escherichia coli*, *Candida sp.*, propionibakterije, vejonele in drugi anaerobi. Od obligatnih anaerobov prevladujejo bacili iz skupin *Bacteroides fragilis* in *Prevotella*, kampilobakter, evbakterije, fuzobakterije, peptokoki, propionibakterije, in vejonele (7).

## Anahoreza

Anahoreza je privlačenje in vstopanje bakterij ter drugih neživih tujkov iz krvi na področje vnetja. Na tak način se lahko okužijo vnetno spremenjena pulpa in periapikalna tkiva, saj so mesta zmanjšane odpornosti tkiva in tako

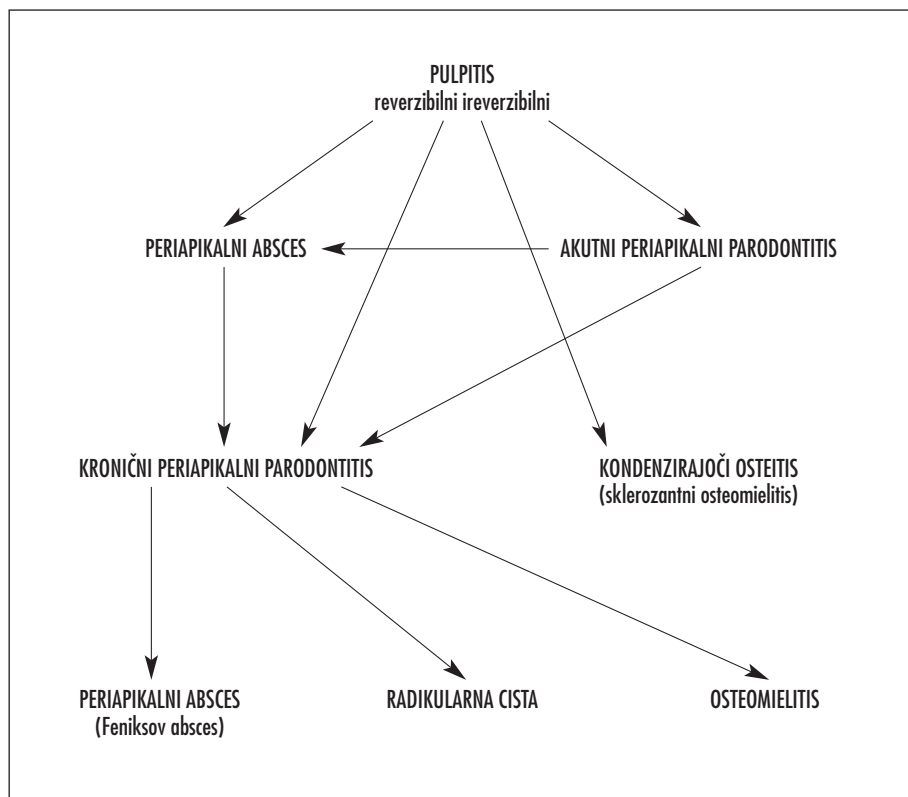
nastane tako imenovani idiopatski pulpitis. Na podoben način si razlagajo nastanek odontogenega endokarditisa. Vir bakterij so okužen zob in njegova periapikalna tkiva. Ta mehanizem ostaja sporen za nekatere raziskovalce, saj te okužbe niso mogli poskusno izzvati pri sterilno pulpektomiranih zobeh (8). Tudi ko so podobno pripravljenim poskusnim živalim v veno vnesli bakterije in povzročili bakteriemijo (9), pri pulpektomiranih zobeh ni nastal KPP.

## PATOHISTOLOŠKE ZNAČILNOSTI KRONIČNEGA PERIAPIKALNEGA PARODONTITISA

### Problem poimenovanja periapikalnih vnetnih sprememb

Periradikularna tkiva so poleg periodontalnega ligamenta tudi cement apikalnega dela zobne korenine in alveolarna kost v tem predelu, vse to so parodontalna tkiva. To prizadetost parodontalnih tkiv poudari izraz parodontalna sprememba namesto periodontalna sprememba, ki je omejena le na spremembo periodontalnega ligamenta. Izraza se v strokovni literaturi največkrat uporabljata kot sopomenki. V strokovni literaturi anglo-ameriškega govornega področja prevladuje izraz kronični periapikalni periodontitis, še pogosteje pa periapikalni granulom, medtem ko v nemški strokovni literaturi večinoma ostajajo pri izrazu kronični periapikalni parodontitis. Ker je granulom jasno opisana specifična oblika vnetja kot čvrsta zbirka mononuklearnih vnetnih celic in celicami velikankami, je izraz za nespecifično obliko vnetja pri KPP neustrezen.

Vnetni odziv je odvisen tako od lastnosti dejavnikov vnetja kot od lastnosti prizadete organizma. Vnetni odziv v periodontalnem ligamentu je enak vnetnemu odzivu vezivnega tkiva kjerkoli drugje v telesu. Oblike vnetja se razlikujejo po klinični sliki, rentgenoloških značilnostih in patohistološki sliki, čeprav gre samo za oblike, ki lahko prehajajo ena v drugo. To je vodilo v neenotno in nenatančno poimenovanje teh sprememb (10), ki velja še danes. Sodobnejši avtorji govorijo o periapikalnih (periradikularnih) spremembah pulpalnega izvora, ki so lahko v akutni in



Slika 1: Shema patogenetske povezanosti vnetnih periapikalnih sprememb

v kronični obliki ter v stanju periapikalnega abscesa. Po Morseovem mnenju so vnetne periapikalne spremembe vsa naslednja stanja: kronični apikalni parodontitis, kronični alveolarni absces, radikularna cista, holestatom, feniksov absces, kondenzirajoči osteitis, osteomielitis in celo celulitis kot neostro omejeno širjenje periapikalnega abscesa (10).

Slika 1 shematsko prikazuje patogenetsko povezavo med patohistološko različnimi, a sorodnimi vnetnimi periapikalnimi spremembami.

### Akutne oblike periapikalnega vnetja

Če vnetno širjenje prek apikalnega foramna povzroči le omejeno vnetje v periodontalnem ligamentu, govorimo o akutnem periapikalnem periodontitisu. Patohistološka slika kaže infiltracijo nevtrofilnih granulocitov, ki jih

obdajajo monocitne celice v periodontalnem ligamentu.

Širjenje pulpitisa je lahko burno in vodi v periapikalni absces; zanj je patohistološko značilna osrednja nekroza s tvorbo abscesne votline, med vnetnimi celicami prevladujejo nevtrofilni granulociti. Če podobno stanje vzbrsti iz kroničnega periapikalnega vnetnega žarišča, govorimo o feniksovem abscesu.

Vse te akutne oblike vnetja lahko preidejo v kronično obliko, to je KPP.

### Kronične oblike periapikalnega vnetja

KPP se lahko razvije iz primarno kronične oblike vnetja ali nastane iz akutnega vnetja. Za patohistološko sliko so značilne mononuklearne vnetne celice v vezivnem tkivu, ki ga obdaja vezivna ovojnica. Obstaja ob apeksu zoba v delu, kjer se resorbira kostnina alveolarne kosti.

Iz epitelijskih ostankov KPP se lahko razvije radikularna cista, katere steno tvori ploščati celični epitelij in vezivna stroma.

Kondenzirajoči osteitis (fokalni sklerozantni osteomielitis) je oblika KPP, kjer ob šibkem vnetnem draženju in dobri odpornosti organizma pride do reaktivne osteogeneze in ne resorpcije kostnine.

## **Patogeneza periapikalnega vnetja**

Na začetku periapikalnega vnetja so enako kot pri začetnem vnetnem procesu drugih delov telesa najpomembnejše žilne spremembe in aktivacija biološko aktivnih snovi.

Okvara periapikalnega tkiva zaradi dejavnikov iz koreninskega kanala povzroči po kratki vazokonstrikciji vazodilatacijo in sproščanje encimov in vnetnih posrednikov. Od vazoaktivnih aminov je bil pri razvoju periapikalnega vnetja dokazan histamin (11), potrjena je bila prisotnost komplementa, med prostaglandini je PG E2 zvišan v periapikalnih lezijah. Značilno višji je v akutnih oblikah v primerjavi s kroničnimi (12).

Pri razvoju vnetja pri KPP je pomemben tudi bakterijski endotoksin, ki vpliva na aktivacijo komplementa. Tvorijo ga po Gramu negativne bakterije in ima poleg opisane še druge funkcije, saj deluje citotoksično na številne celice, tudi na fibroblaste (13).

Nevtrofilni granulociti se običajno pojavijo prvi na mestu vnetja. Po fagocitozi se njihove granule s citotoksičnimi encimi (hidrolaze, mieloperoksidaze, lizocimi) zlijejo s fagosomom in uničijo fagocitirane mikrobe. Možna sta tudi izvenselična degranulacija in sproščanje citotoksičnih encimov. Med njimi je tudi kolagenaza, ki sodeluje pri razgradnji periodontalnega ligamenta in resorpciji kosti. Ob teh, bolj znanih izvršilnih funkcijah, sodelujejo nevtrofilni granulociti tudi pri aktivaciji imunskega odziva.

V KPP je nevtrofilnih granulocitov glede na ostale imunske celice sorazmerno malo. Bakterijski proizvodi, endotoksini, nekrotizirajoče tkivo in izločki makrofagov učinkujejo na nevtrofilne granulocite kemotaktično. Dokazano je nastajanje IL-1 v nevtrofilnih granulocitih v KPP (14).

Temu začetnemu vnetju sledi niz sprememb, ki vodijo v nastanek in vzdrževanje KPP. So predvsem imunološko pogojene, vendar še niso povsem znane. Kaže, da je v mehanizmu resorpcije kosti pri KPP vpletenih več posrednikov, ki lahko aktivirajo osteoklaste. Med njimi je potrjena ta vloga pri interleukinu 1 in dejavniku tumorske nekroze (TNF) (15).

Razrast epitelijskega Malassezejevih otočkov je povezana z vnetnim draženjem. Mehanizem je še neznan. Opisan je pomen keratinocitnega ravnega dejavnika (KGF), ki ga izločajo fibroblasti (16).

Kost in periodontalni ligament se pri KPP nadomeščata z vnetnim tkivom. Ta proces je sočasen z nastankom novih žil, fibroblastov in nezrelih vezivnih vlaken. Dokler obstajajo dražeči dejavniki iz koreninskega kanala, so makrofagi dejavni, fagocitirajo, a sočasno potekata destruktivni in reparativni proces v KPP.

## **Patohistološka slika kroničnega periapikalnega parodontitisa**

KPP patohistološko sestavlja nespecifično vnetno granulacijsko tkivo v čvrstem vezivu, z majhnimi kapilarami, fibroblasti, vezivnimi vlakni in vnetnimi celicami. Obdaja ga vezivna tkivna ovojnica. Vnetne celice so predvsem plazmatke, limfociti, mononuklearni fagociti, včasih tudi nevtrofilni granulociti. Redkeje so vidni špranjasti prostori (ostanki topnih holesterinskih kristalov), puhljčasti makrofagi in večjedrne tujkove celice velikanke. V teh spremembah so opazovali tudi živčna vlakna. V različnem obsegu obstajajo epitelijski otočki. V normalnem periodontalnem ligamentu so epitelijski ostanki Hertwigove nožnice, Malassezejevi epitelijski otočki. Vnetje spodbuja njihovo proliferacijo, tako da lahko v KPP obstajajo v zelo različnem deležu. S tem se razlaga izvor ploščatocelične epitelijske stene radikularne ciste.

Fish je leta 1939 postavil patohistološko shemo KPP. Temeljila je na kroničnem vnetnem procesu na živalskem modelu. Čeprav je shema poenostavljena, je bila patogenetsko utemeljena in še danes predstavlja temeljno

znanje o KPP. Po tej shemi se deli KPP na štiri območja, ki pomenijo temelje sodobnega endodontskega zdravljenja. Ta, sedaj imenovana Fisheva območja, so (17):

- območje okužbe: obstaja centralno ob apikalnem foramnu in prisotni so mikroorganizmi in nevtrofilni granulociti;
- območje kontaminacije: brez bakterij, prisotne pa številne okrogle celice, za katere sedaj vemo, da so monociti;
- območje iritacije: poleg mononuklearnih celic, ki fagocitirajo, so značilni še osteoklasti in histiociti;
- območje stimulacije: prisotni so aktivni fibroblasti in osteoblasti, ki gradijo novo vezivno tkivo in kost.

Rutinsko histološko barvanje s hematoksilinom in eozinom (HE) ne omogoča zanesljivega ločevanja med kroničnimi vnetnimi celicami, ki vključujejo predvsem limfocite, plazmatke in makrofage. Pri usmerjenih raziskavah so natančneje opredelili te celice, da bi zvedeli več o imunskem dogajanju v KPP. Preučevali so razmerje med številom makrofagov, limfocitov, plazmatk in nevtrofilnih granulocitov. Po novejših podatkih je to razmerje 50 do 60% limfocitov, 25 do 40% nevtrofilnih granulocitov ter skupno 10 do 15% makrofagov, plazmatk in blastnih celic (18). Leta 1982 so s poskusom tvorjenja rozet prvič ugotovili prevlado limfocitov T v KPP (19). Kasneje so z imunoperoksidazno tehniko dokazali večje število limfocitov T od limfocitov B (20). Odkrite so bile limfocitne podvrste in ugotovljena je bila prisotnost tako celic T pomagalk kot tudi citotoksičnih limfocitov T (21). Te ugotovitve so potrjevale hipotezo o pomenu imunoloških dejavnikov pri nastanku KPP.

Večjedrne celice velikanke se v KPP pojavljajo redko, njihovo prisotnost v KPP bi naj povzročalo draženje polnilnih materialov in medikamentov iz koreninskega kanala.

Russellova telesa so intracelularni eozinofilni delci v plazmatkah KPP in RC, ki se slabše prikažejo pri barvanju s HE (hematoksilinom in eozinom). Dokazano je, da so ti obarvani delci v plazmatkah skupki protiteles.

## **IMUNOLOŠKE ZNAČILNOSTI KRONIČNEGA PERIAPIKALNEGA PARODONTITISA**

Mešana bakterijska infekcija v KPP sproži nespecifični in specifični vnetni odziv. Specifični vnetni odziv so obrambni odzivi, ki nastanejo zaradi specifične interakcije z antigeni. Ločimo odziva humoralne in celične imunosti.

### **Antigeni**

Antigeni so lahko delci živih ali mrtvih bakterijskih celic, bakterijski fragmenti, toksini in drugi njihovi presnovni proizvodi. Nekrotizirana in spremenjena lastna tkiva (na primer nekrotizirana pulpa) lahko postanejo avtoantigeni. Kot hapteni lahko učinkujejo številna polnila in zdravila zobnega koreninskega kanala in korozivni proizvodi fiksno protetičnih nadomestkov.

### **Humoralna imunost v kroničnem periapikalnem parodontitisu**

Limfocite B privabljajo v KPP citokini, ki jih izločajo aktivirani makrofagi. Z antigensko aktivacijo limfocitov B nastanejo plazmatke, ki tvorijo specifična protitelesa proti antigenom v KPP. Največ je protiteles tipa IgG, sledijo protitelesa tipa IgA in IgM, malo pogosta so IgE in IgD (22). Plazmatke, ki tvorijo protitelesa IgE, z mastociti in imunskimi kompleksi v tkivu KPP najverjetneje povzročajo preobčutljivostno reakcijo tipa 1 (22).

Dokazano je, da v tkivu KPP prevladujejo plazmatke, v katerih nastajajo protitelesa IgG, in sicer predvsem tiste plazmatke, v katerih nastaja frakcija IgG1 (23). Vse te študije so temeljile na imunofluorescentnem dokazovanju protiteles.

Imunski kompleksi v KPP nastanejo, ko se antigeni vežejo s protitelesi IgG ali IgM. Ti kompleksi se nato vežejo na trombocite, kar povzroči sproščanje vazoaktivnih aminov. S tem se zveča prepustnost žil in kemotaktično privabljajo nevtrofilni granulociti (24). Imunske komplekse v KPP so preučevali tudi pri ljudeh. Z uporabo antikomplementne imunofluorescence so lokalizirali imunske komplekse v tkivu KPP, medtem ko jih v venski krvi niso dokazali (25). Pri akutnem PA

je prisotnost imunskih kompleksov večja lokalno v tkivu; prisotni so tudi sistemsko, v venski krvi (26). Potrjen je bil lokalni nastanek oligoklonalnih imunoglobulinov, medtem ko ustreznih homogenih verig v serumu niso našli (27).

### **Celična imunost v kroničnem periapikalnem parodontitisu**

V KPP prevladujejo mononuklearni fagociti nad drugimi imunskimi celicami. Na mestu okužbe obstajajo tkivni makrofagi. Njim se postopno pridružujejo še monociti, ki zaradi aktivacije z antigeni zorijo v makrofage. Nepretrgana monocitna infiltracija in njihovo zorenje vodita v združevanje makrofagov v skupke in njihovo nadaljnje zorenje v epiteloidne celice in celice velikanke.

Neaktivni limfociti B imajo na svoji površini receptorje za prepoznavo specifičnih antigenov, imunoglobuline tipa M in D. Ob prepoznavi antigena se limfociti B aktivirajo, kar vodi v njihovo razmnoževanje in zorenje v plazmatke. Ko celice T pomagalko prepoznajo antigen, tvorijo citokine, s katerimi aktivirajo limfocite B. Vezava protiteles IgG na antigene omogoči, da fagocitne celice prepoznajo antigene in da se komplement aktivira po klasični poti.

Limfociti B lahko učinkujejo kot antigen predstavitevne celice (APC). Antigene lahko predelajo v krajše peptide in te vgradijo na svoji površini v molekule MHC II (major histocompatibility complex, poglaviti kompleks tkivne skladnosti). Tako predstavljene peptide prepoznajo specifične celice T pomagalko, ki limfocitom B pošiljajo dodatne dražljaje.

Limfocite T delimo na podvrste glede na različne vloge v imunskem odzivu v celice T pomagalko in citotoksične T limfocite. Celice T pomagalko sodelujejo pri aktivaciji imunskega odziva z izločanjem citokinov, glede na vrsto antigena se diferencirajo na dve podvrsti, limfocite Th 1 in Th 2. Ti podvrsti s svojim citotoksičnim profilom določata smer imunskega odziva. Limfociti Th 0 izločajo manj opredeljene citokine in so verjetno prekurzorji za limfocite Th 1 in Th 2. Dejavniki, ki usmerijo počivajoče limfocite Th 0 v preoblikovanje v podvrsti Th 1 in Th 2 zrelih limfocitov, še niso povsem poznani.

Zanesljivo sta pomembna citokinsko okolje, v katerem se limfocit aktivira, in APC, ki limfocitu predstavijo antigen.

Limfociti Th 1 izločajo IL-1 (interleukin, IL-2, IFN-gama in TNF-beta (tumor necrosis factor, dejavnik tumorske nekroze). Limfociti Th 1 pomagajo pri aktivaciji makrofagov, posredujejo pri odzivih celične imunosti in spodbujajo tvorbo protiteles tipa IgG 2a. Posledica razvoja podvrste Th 1 je lahko preobčutljivostna reakcija tipa 4 (pozna preobčutljivost). Pomembni so predvsem pri obrambi pred znotrajceličnimi mikroorganizmi.

Limfociti Th 2 tvorijo IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 in IL-13. Pomagajo pri sintezi protiteles tipa IgE in IgG<sub>1</sub> in s tem posredujejo pri odzivih humoralne imunosti. Z izločanjem protiteles IgE se v prisotnosti alergenov, mastocitov in eozinofilcev omogoči razvoj preobčutljivostne reakcije tipa 1 (28).

Citotoksični limfociti T izločajo ob prepoznavi citotoksične molekule perforine, ki uničujejo okužene celice. Patogene mikroorganizme prepoznavajo prek molekul specifičnih receptorjev MHC I na površini okuženih celic.

Za uspešno delovanje imunskega odziva je potrebno ravnotežje med odzivom limfocitov Th 1 in Th 2, ki ga uravnavajo citokini, ki jih izločajo limfociti T, APC, granulociti in mastociti. Razvoj celic T pomagalk v podvrsto Th 1 usmerjata IFN-gama in IL-12, medtem ko razvoj podvrste Th 2 spodbuja IL-4. IFN-gama, ki ga izločajo limfociti Th 1, zavira razvoj podvrste Th 2, limfociti Th 2 pa s sproščanjem IL-10 zavirajo razvoj podvrste Th 1. Pri prevladi limfocitov Th 1 porušenje ravnotežja med odzivoma povezujejo s preobčutljivostno reakcijo tipa 4, pri prevladi limfocitov Th 2 pa z razvojem preobčutljivostne reakcije tipa 1.

Prisotnost in relativne vsebnosti limfocitov T in B so določali s posredno imunoperoksidazno metodo. Tako so ugotavljali prevlado limfocitov T nad limfociti B (16) in dokazali citotoksične celice T in celice T pomagalko (29). Razmerje med tema podvrstama limfocitov T se je spreminjalo glede na stopnjo razvoja vnetne spremembe pri razvijajoči se periapikalni leziji pri podganah, medtem ko so v kronični fazi prevladovali citotoksični limfociti T (30). To bi lahko razlagali s sodelovanjem celic T

pomagalk pri nastajanju periapikalne lezije in nato zmanjšanju imunske odzivnosti s citotoksičnimi limfociti T in s tem umiritvijo rasti periapikalne lezije.

### Citokini

Citokini so topni, hormonom podobni glikoproteini, ki so ključnega pomena za prenos sporočil med celicami. Izločajo jih skoraj vse celice v telesu, predvsem pa levkociti. Citokini uravnavajo imunski odziv od začetka do efektorske faze.

- A) Dejavnik tumorske nekroze (TNF) je citokin, ki ima številne naloge v obrambi proti tumorjem in patogenim dejavnikom, tako zaščitno vlogo pri reparaciji tkiv, vendar povzroča tudi škodo. TNF aktivira osteoklaste, hkrati tudi inhibira sintezo kostnega kolagena, kar je pomembno v patogenezi KPP (31).
- B) Interlevkin 1 (IL-1) je ključni posrednik številnih imunskih in vnetnih odzivov. Imunski odgovor pojača s spodbujanjem proliferacije limfocitov T, aktivacijo limfocitov B, tvorbo prostaglandinov in drugih encimov v vezivnem tkivu, spodbujanjem nevtrofilije in s povišanjem telesne temperature. Nastaja v monocitih in makrofagih, kasneje pa so odkrili tudi znatno tvorbo v nevtrofilnih granulocitih, kar je dokazano tudi v nevtrofilnih granulocitih v KPP (32). Učinkovanje IL-1 je povezano z resorpcijo kosti; pokazali so, da je faktor aktivacije osteoklastov identičen z beta obliko IL-1. IL-1 so dokazali v zobni pulpi (56) in je gotovo povezan s patogenezo vnetja v njej in v periradikalarnih tkivih. Beta oblike IL-1 v pulpi niso mogli dokazati, a je značilna v periapikalni leziji (33). Obe obliki IL-1 so dokazali v KPP v periapikalnega eksudatu; IL-1 je več v akutni fazi vnetja in pri manjših periapikalnih spremembah (34).
- C) Interlevkin 2 (IL-2) vpliva na rast, razmnoževanje in diferenciacijo vseh imunskih celic, ki imajo na površini IL-2R (limfociti T in B, celice NK in mononuklearni fagociti). Največ ga izločajo aktivirani limfociti Th 1, nekaj pa tudi limfociti B in citotoksični limfociti T. Naravne celice ubijalke (NK), ki jih je spodbudil IL-2, začnejo izločati IFN-gama.

- D) Interlevkin 4 (IL-4) tvorijo predvsem limfociti Th 2 in mastociti ter nekateri kloni citotoksičnih limfocitov T, eozinofilnih in bazofilnih granulocitov. IL-4 spodbuja razmnoževanje limfocitov T in B ter mastocitov in poveča pojavljanje molekul MHC II in IgG na limfocitih B ter molekul MHC II na makrofagih. IL-4 spodbuja tvorbo protiteles IgG<sub>1</sub> in IgE in zavira tvorbo protiteles IgM, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>2a</sub> in IgG<sub>2b</sub>. Povečana tvorba protiteles IgE in rast mastocitov kažeta na to, da IL-4 sodeluje pri razvoju alergijskih odzivov. IL-4 je pomemben za razvoj podvrst celic T pomagalk. Predvidevajo, da je odločilen dejavnik pri razvoju limfocitov Th 0 v limfocite Th 2. Učinkovanje IL-4 izniči IFN-gama, ki ga tvorijo limfociti Th 1.
- E) Interferon gama (IFN-gama) izločajo limfociti Th 1 in citotoksični limfociti T, naravne celice ubijalke in limfociti B. Limfocite Th 0 usmeri v podvrsto Th 1 in hkrati zavira razvoj podvrste Th 2. Onemogoča delovanje IL-4, ki sodeluje pri nastanku humoralne imunosti s protitelesi IgG<sub>1</sub> in IgE. Pomemben je pri obrambi pred znotrajceličnimi mikroorganizmi, ker okrepi funkcijo celic NK in citotoksičnih limfocitov T.

### NAŠI IZSLEDKI PREUČEVANJA KRONIČNEGA PERIAPIKALNEGA PARODONTITISA

Namen našega raziskovanja je bil s preučevanjem lokalnega imunskega odziva poglobiti znanje o KPP. Med uporabljenimi preiskovalnimi metodami smo želeli osvetliti prednosti pretočne citometrije pred drugimi preiskovalnimi tehnikami. Vzorce tkiva 47 KPP smo sterilno jemali pri kirurškem posegu – apikotomiji. Pregledovali smo jih mikrobiološko, s standardno patohistološko metodo (HE) in s pretočno citometrijo. Patohistološka slika KPP je bil nespecifični kronični mononuklearni vnetni infiltrat v vezivnem tkivu. Sterilnih je bilo 12,8% KPP, pri ostalih smo izolirali tipične ustne anaerobne in aerobne bakterije. Analiza limfocitov T v KPP s pretočno citometrijo pa je pokazala, da se statistično značilno razlikujeta vnetna odziva (delež citotoksičnih limfocitov T-CD8, ki so izražali



receptorje za IL-2 in molekule HLA DR) glede na to, ali je bakterijski povzročitelj ustni anaerob ali obligatni anaerob (35). Večji delež limfocitov T-celic pomagalk je v anaerobno povzročenih vzorcih KPP tvoril interferon gama (36). Ugotavljali smo, da v KPP ustni streptokoki spodbujajo imunski odziv Th 2, anaerobne bakterije pa imunski odziv Th 1.

## IMUNSKA DOGAJANJA PRI KRONIČNEM PERIAPIKALNEM PARODONTITISU

Na nastanek in razvoj KPP vplivajo številni dejavniki. V začetnih spremembah sodelujejo odzivi imunskih kompleksov in odzivi, posredovani s protitelesi IgE. Za dokončen razvoj in stalnost te periapikalne spremembe je verjetno odločilnega pomena odziv kasne preobčutljivosti, ki pa ni edini (37).

Imunski odziv v KPP omogočajo predvsem tkivni makrofagi, ki fagocitirajo antigene

in jih na svoji površini predstavljajo še neaktivnim celicam T pomagalkam. Ob presežku antigenov tkivni makrofagi neučinkovito predstavljajo antigene celicam T pomagalkam in s svojimi citokini privabljajo nevrofilne granulocite in monocite na mesto okužbe. Celice T pomagalk se ob prepoznavi antigenov aktivirajo in usmerijo ostale imunske celice (limfocite B in citotoksične limfocite T) v specifični imunski odziv. S svojimi citokini hkrati privabljajo nove granulocite in monocite. Nevrofilni granulociti, monociti in tkivni makrofagi z intenzivno fagocitozo odstranijo večino antigenov iz tkiva. S predstavljanjem antigenov že senzibiliziranim celicam T pomagalkam se sproži preobčutljivostna reakcija tipa 4 (celične preobčutljivosti) in nastanek KPP. Ustni streptokoki razmeroma malo okvarjajo tkiva in spodbujajo imunski odziv Th 2, ki vodi v blag vnetni odgovor. Anaerobne bakterije spodbujajo imunski odziv Th 1, ki povzroča močno tkivno vnetje citotoksičnega tipa.

## LITERATURA

1. Makkes PC, Thoden van Velzen SK, Wesseling PR. Reactions of the living organism to dead and fixed dead tissue. *J Endod* 1978; 4: 17-21.
2. Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effects of surgical exposure of dental pulps in germ free and conventional laboratory rats. *Oral Surg* 1965; 20: 340-9.
3. Perez F, Calas P, De Falguerolles A, Maurette A. Migration of a *Streptococcus sanguis* strain through the root dentinal tubules. *J Endod* 1993; 19: 297-301.
4. Fabricius L, Dahlen G, Holm SE, Moller AJR. Influence of combinations of oral bacteria on periapical tissues of monkeys. *Scan J Dent Res* 1982; 90: 200-6.
5. Moller AJR, Fabricius L, Dahlen G, Ohman AE. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Scan J Dent Res* 1981; 89: 475-84.
6. Berg JO, Nord CE. A method for isolation of anaerobic bacteria from endodontic specimens. *Scan J Dent Res* 1973; 81: 163-6.
7. Kantz WE, Henry CA. Isolation and classification of anaerobic bacteria from intact pulp chambers of non vital teeth in man. *Archs Oral Biol* 1974; 19: 91-6.
8. Allard U, Stromberg T. Inflammatory reactions in the apical area of pulpectomized and sterile root canals in dogs. *Oral Surg* 1979; 48: 463-6.
9. Delivanis PD, Fan VSC. The localization of blood-borne bacteria in instrumented unfilled and overinstrumented canals. *J Endod* 1984; 10: 521-4.
10. Morse DR, Seltzer S, Sinai I, Biron G. Endodontic classification. *JADA* 1977; 94: 685-9.
11. Walsh LJ, Davis MF, Xu LJ, Savage NW. Relationship between mast cell degranulation and inflammation in the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 266-72.
12. McNicholas S, Torabinejad M, Blankenship J, Bakland L. The concentration of prostaglandin E2 in human periradicular lesions. *J Endod* 1991; 17: 97-100.
13. Schonfeld SE, Greening AB, Glick DH, Frank AL, Simon JH, Herles SM. Endotoxic activity in periapical lesions. *Oral Surg* 1982; 53: 82-7.
14. Miller GA, DeMayo T, Hutter JW. Production of Interleukin-1 by polymorphonuclear leukocytes resident in periradicular tissue. *J Endod* 1996; 22: 346-51.
15. Wang CY, Stashenko P. Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *J Endod* 1993; 19: 107-11.

16. Gao Z, Flaitz CM, Mackenzie IC. Expression of keratinocyte growth factor in periapical lesions. *J Dent Res* 1996; 75: 1658-63.
17. Fish EW. Bone infection. *JADA* 1939; 26: 691-712.
18. Min Yu S, Stashenko P. Identification of inflammatory cells in developing rat periapical lesions. *J Endod* 1987; 13: 535-40.
19. Takahashi K, MacDonald GD, Kinane DF. Detection of IgA subclasses and J chain mRNA bearing plasma cells in human dental periapical lesions by in situ hybridization. *J Endod* 1997; 23: 513-6.
20. Torabinejad M, Kettering JD. Identification and relative concentration of B and T lymphocytes in human chronic periapical lesions. *J Endod* 1985; 11: 122-5.
21. Barkhordar RA, Desouza YG. Human T-lymphocyte subpopulations in periapical lesions. *Oral Surg* 1988; 65: 763-6.
22. Matthews JB, Mason GI. Immunoglobulin producing cells in human periapical granulomas. *Br J Oral Surg* 1983; 21: 192-7.
23. Takahashi K, Lappin DF, MacDonald GD, Kinane DF. Relative distribution of plasma cells expressing immunoglobulin G subclass mRNA in human dental periapical lesions using in situ hybridization. *J Endod* 1998; 24: 164-7.
24. Torabinejad M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 511-21.
25. Torabinejad M, Theofilopoulos AN, Kettering JD, Bakland LK. Quantitation of circulating immune complexes, immunoglobulins G and M, and C3 complement in patients with large periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55: 186-90.
26. Kettering JD, Torabinejad M. Concentration of immune complexes, IgG, IgM, IgE, and C3 in patients with acute apical abscesses. *J Endod* 1984; 10: 417-21.
27. Matsumoto Y. Monoclonal and oligoclonal immunoglobulins localized in human dental periapical lesion. *Microbiol Immunol* 1985; 29: 751-7.
28. Kawakami K, Parker DC. Differences between T helper cell type (TH1) and TH2 cell lines in signaling pathways for induction of contact - dependent T cell help. *J Endod* 1992; 22: 85-93.
29. Cymerman JJ, Cymerman DH, Walters J, Nevins AJ. Human T lymphocyte subpopulations in chronic periapical lesions. *J Endod* 1984; 10: 9-11.
30. Stashenko P, Yu SM. T helper and T suppressor cell reversal during the development of induced rat periapical lesions. *J Dent Res* 1989; 68: 830-4.
31. Safavi KE, Rossomando EF. Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *J Endod* 1991; 17: 12-4.
32. D'Souza R, Brown LR, Newland JR, Levy BM, Lachman LB. Detection and characterization of interleukin-1 in human dental pulps. *Archs Oral Biol* 1989; 34: 307-13.
33. Barkhordar RA, Hussain MZ, Hayashi C. Detection of interleukin-1 beta in human periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 334-6.
34. Matsuo T, Ebisu S, Nakanishi T, Yonemura K, Harada Y, Okada H. Interleukin-1alpha and interleukin-1beta in periapical exudates of infected root canals: correlations with the clinical findings of the involved teeth. *J Endod* 1994; 20: 432-5.
35. Ihan Hren N, Gubina M, Ihan A. Cytotoxic T lymphocytes versus streptococcal colonisation in periapical granulomas. *J Endod* 1999; 25: 239-42.
36. Ihan Hren N, Gubina M, Ihan A. Cytotoxic T lymphocytes in periapical granulomas. *Anaerobe* 1999; 5: 247-9.
37. Wallstrom JB, Torabinejad M, Kettering J, McMillan P. Role of T cells in the pathogenesis of periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 213-8.

Prispelo 3. 5. 2000