

Patološke promjene periapikalnog područja i njihovo cijeljenje

Nada Galić¹, Goranka Prpić-Mehičić¹, Silvana Krmek¹

[1] Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Periapikalne patološke promjene, kao vrlo česti nalaz u stomatoloških pacijenata, razlog su brojnih tegoba, a u uznapredovalim slučajevima mogu i vitalno ugroziti pacijenta. Najčešće nastaju kao posljedica prodora živih i neživih iritansa iz korijenskog kanala, nastalih uslijed patoloških promjena u zubnoj pulpi. Pored različitih mikroorganizama, gdje, uglavnom, dominiraju anaerobne bakterije (Gram-negativni anaerobni štapići), te poneki fakultativni anaerobi, gljivice i virusi, koji se smatraju živim iritansima, postoje i neživi, koji uključuju mehaničke, termičke i kemijske iritanse, kao i promijenjene antigene. Navedeni iritansi prodiru iz korijenskog kanala prema apikalno i izazivaju oštećenje tkiva i upalni odgovor. Početni upalni odgovor uključuje vazodilataciju, zastoj krvi i porast permeabilnosti krvnih žila, što vodi k ekstravazaciji sadržaja krvnih žila u okolna tkiva. Ove krvožilne promjene uzrokuju uobičajene upalne simptome: crvenilo,

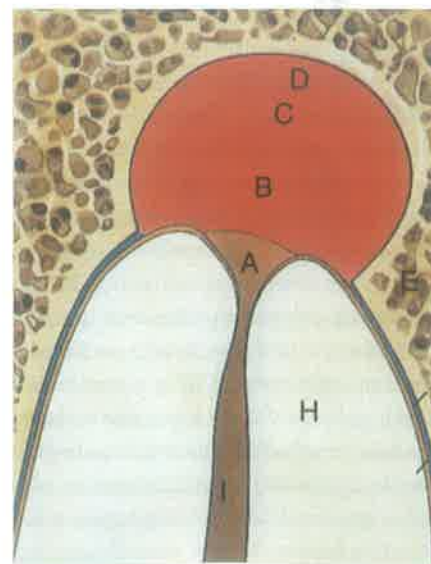
toplinu, otok i bol. U različitim stadijima upale sudjeluju brojne upalne stanice, koje uključuju trombocite, polimorfonuklearne leukocite (PMN), mastocite, makrofage, limfocite i dr. Sam upalni odgovor nije još u potpunosti razjašnjen, no brojne supstance se smatraju medijatorima upale. Među njih se ubrajaju: neuropeptidi (P supstance, genetski ovisan calcitonin peptid, dopamin hidrolaza, neuropeptidi Y i parasimpatički vazoaktivni crijevni polipeptidi), fibrinolitički peptidi, kinini, sustav komplementa (C3), derivati arahidonske kiseline (prostaglandini - PGE₂, PGE₂α, 6-keto-PGF₁α, leukotrieni (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄)), vazoaktivni amini (histamin, serotonin) lizosomalni enzimi, citokini (interleukini - IL6, IL-1, IL-1α, IL-1β, tumor nekroze izazivajući čimbenici - TNF-β, TNF-α), te medijatori imunoloških reakcija (IgE).

Klimički, reakcija periapikalnog tkiva može biti akutna i kronična, te postoji više podjela periapikalnih patoloških promjena. Jedna od njih je podjela na simptomatske, koji mogu biti popraćeni značajnim simptomima, kao što su bolovi i oticanje i asimptomatske upalne promjene, kod kojih postoje blagi upalni simptomi ili ih uopće nema. Simptomatske upalne promjene su: akutni apikalni parodontitis (početni i uznapredovali), akutni periapikalni absces (intermitentni, subakutni). Asimptomatske upalne promjene su: pulpo-osteoskleroza, kronični apikalni parodontitis (početni i uznapredovali), granulomatozni oblik, cista, kronični periapikalni absces. Parodontitis apicalis uglavnom predstavlja upalni odgovor periapikalnog tkiva na infekciju iz korijenskih kanala. Jačina podražaja iz inficiranog endodontskog prostora zavisi o virulenciji bakterija i njihovih proizvoda, odgovoru domaćina, pulpnoj cirkulaciji i mogućnosti drenaže. Prvi odgovor organizma na podražaje iz pulpe je nespecifični imunološki od-

govor, pri čemu, kemotaksijom privučeni, u upalno područje dolaze polimorfonuklearni makrofagi, te fagocitiraju bakterije i njihove proizvode. Kao posljedica fagocitoze, polimorfonuklearni oslobađaju sadržaj lizosoma (lizozim, kolagenaza, katepsin), a makrofagi brojne medijatore upale (interleukine, interferone, prostaglandine, leukotriene). Kao i općenito u organizmu, tako i u pulpi, nakon nespecifičnog, slijedi specifični imunološki odgovor angažiranjem limfocita, plazma stanica i makrofaga. U zbivanjima upalnog odgovora periapikalnog tkiva na podražaje iz endodontskog prostora najvažniju ulogu imaju makrofagi i T-limfociti. Zanimljivo je da makrofagi imaju značajnu ulogu i u patogenezi i u cijeljenju periapikalne lezije. U patogenezi sudjeluju lučenjem proteaza i medijatora upale, čime pospješuju patološke upalne promjene, a u cijeljenju fagocitiranjem nekrotičnog sadržaja i stranih tijela, te lučenjem inhibitora proteaza i citokina. Prodor mikroorganiza-



Slika 1. Resorpcija periapikalnog područja



Slika 2. Zone kronične periapikalne lezije

ma sa svojim antigenima, toksinima i ostalim proizvodima, zajedno s upalnim medijatorima iz endodontskog prostora u periapikalno tkivo izaziva upalni odgovor tkiva u periapeksu i može prouzročiti destrukciju parodontnog ligamenta, resorpciju cementa na korijenu zuba i resorpciju alveolarne kosti. Zavisno od virulencije uzročnika i obrambenih snaga organizma domaćina, reakcija periapikalnog tkiva može biti akutna i kronična. Kod akutne reakcije, uslijed djelovanja intracelularnih enzima iz oštećenih stanica i upalnih medijatora (histamin iz mastocita, bradikinin iz plazme i metaboliti arahidonske kiseline iz upalnih stanica), nastaju mikrocirkulacijske promjene. One obuhvaćaju klasičnu upalnu reakciju eksudacijskog tipa: vazodilataciju, krvnu stazu, povećanu propusnost krvnih žila, eksudaciju plazme, ekstravazaciju polimorfonukleara i monocita iz kapilara u okolno vezivno tkivo. Navedene stanice fagocitiraju štetne antigene, pri čemu otpuštaju lizosomske enzime, koji oštećuju okolna tkiva. Ovakve upalne promjene tijekom akutnog apikalnog parodontitisa, prouzrokuju povišeni tlak u tkivu parodontnog ligamenta, koji mehanički tlačí živčane završetke, a što izaziva jake pulsirajuće boli. Na radiološkom nalazu se najčešće nalaze proširene luke oko vrška korijena, no radiološki nalaz može biti i uredan. Uslijed upalnog srca obrambenih stanica organizma domaćina s mikroorganizmima i njihovim proizvodima, nastaje gnoj koji izaziva lokalno ili difuzno oticanje, a koje je uglavnom popraćeno jakim bolovima i općim lošim stanjem. Ako je odnos između virulencije uzročnika i obrambenih snaga domaćina uravnotežen, nastaje u periapikalnom području kronična reakcija proliferacijskog karaktera, na podražaje iz endodontskog prostora. Analiza upalnih stanica i medijatora ukazuje na nazočnost humoralne (makrofagi, plazma-stanice, imunoglobulini IgG, IgA, IgM, IgE) i stanično posredovane (T-limfociti) imunosti. Iako se i ovdje događaju krvotokne promjene i nakupljanje imunoloških stanica, temeljno obilježje kroničnog apikalnog parodontitisa je kronična upalna reakcija, destrukcija parodontnog ligamenta, resorpcija alveolarnog grebena i resorpcija cementa korijena zuba (slika 1). Resorpciju kosti u fiziološkim i patološkim uvjetima obavljaju osteoklasti. Poznato je da su oste-



Slika 3. Cijeljenje periapikalne lezije



oklasti velike stanice koje mogu imati 5-500 jezgara. Prianjajući na nabranu membranu kosti pečate ju, pri čemu dolazi do pada pH i otapanja minerala kao anorganskog dijela. Organski dio razgrađuju djelovanjem svojih proteolitičkih enzima (tartarat-rezistentna kiselina fosfataza). Citokini i derivati arahidonske kiseline smatraju se presudnima za nastanak koštane resorpcije. Najznačajniji od citokina je IL β (drži se da je odgovoran za više od 50% resorpcije). Pored njega, IL α , te TNF α i TNF β također značajno stimuliraju koštanu resorpciju. Neka istraživanja ukazuju kako učinkovitost TNF na koštanu resorpciju zavisi od prostaglandina, među kojima je najvažniji PGE 2 , za koji se predmnijeva da izaziva jaku koštanu resorpciju i progresiju periapikalnih patoloških promjena. Općenito, svi navedeni medijatori upale potiču proliferaciju stanica iz kojih se razvijaju osteoklasti, te njihovu fuziju. Pored osteoklasta, u resorpciji koštanog tkiva sudjeluju i matriksne metaloproteinaze, koje izlučuju mikroorganizmi, no i stanice domaćina (polimorfonukleari, fibroblasti, makrofagi, plazma-stanice) pod utjecajem dugotrajnog kroničnog podražaja upalnih medijatora, naročito citokina. Jedan od najčešćih oblika kroničnog periapikalnog procesa je parodontitis apicalis chronica granulomatosa. U njemu, prema Fish-u, postoje četiri zone (slika 2):

1. Zona infekcije se nalazi u središtu lezije, a u njoj se nalaze mikroorganizmi i njihovi proizvodi, te neutrofil.

2. Zona kontaminacije sadrži mnoštvo limfocita.
3. Zona iritacije sadrži makrofage i osteoklaste.
4. Zona stimulacije se nalazi na periferiji periapikalne lezije, prema zdravom tkivu, a u njoj se nalaze fibroblasti, kolagen, osteoblasti, angioblasti i novostvorena kost. Ako se poremete odnosi ravnoteže između virulencije iritansa i obrambenih snaga domaćina u korist iritansa, doći će do akutne egzacerbacije kronične periapikalne lezije, što se u literaturi zna nazivati "feniks apsces". Drži se kako resorpcija periapikalnih tkiva kod kroničnih periapikalnih lezija nije stalan proces, nego se izmjenjuju razdoblja aktivnosti i mirovanja, što zavisi od nakupljanja upalnih medijatora. Tako se povremeno, uslijed neaktivnosti osteoklasta, a aktivacijom osteoblasta s visokom razinom alkalne fosfataze, izluče male količine osteoida na pojedinim područjima resorbirane kosti, što ukazuje na mogućnost cijeljenja takvih lezija.

Kako bi se omogućilo cijeljenje periapikalne lezije, potrebno je učiniti endodontsko liječenje, koje uključuje uobičajeni endodontski postupak. Prije svega, na temelju brojnih dijagnostičkih postupaka (anamnestičkih, kliničkih, radioloških i dr.), treba postaviti dijagnozu. Nakon utvrđene dijagnoze, endodontsko liječenje se provodi ručnim ili strojnim tehnikama instrumen-

tacije korijenskih kanala, te punjenjem kanala hladnim ili toplim tehnikama. Ako je prisutan apsces ili je celulitični oblik upale, potrebna je, uz endodontsku instrumentaciju, incizija i drenaža, uz primjenu odgovarajuće antibiotske terapije.

Cijeljenje periapikalne lezije

Cijeljenje oštećenog područja uključuje razgradnju ("čišćenje") upalnog, nekrotičnog i raspadnutog tkiva iz oštećenog područja), regeneraciju (obnavljanje) i reparaciju (nadoknadu izgubljenog tkiva).

Razgradnja uključuje uklanjanje upalnih elemenata iz tkiva ili organa u svrhu vraćanja normalne građe i funkcije. To uključuje:

1. Nestanak vazodilatacije i porasta vaskularne permeabilnosti
2. Potpuno uklanjanje upalnog eksudata i mrtvih stanica
3. Regeneraciju tkivnih stanica

Razgradnja se može dogoditi jedino onda kada destrukcija nije preopsežna i kada su se postojeće stanice kadre regenerirati.

Cijeljenje može biti u potpunosti (restitutio ad integrum), ožiljkasto ili može izostati cijeljenje, što se smatra neuspjehom endodontskom terapijom, a za što postoje brojni razlozi.

Regeneracija (restitutio ad integrum)

Regeneracija obuhvaća zamjenu uništenog tkiva istovrsnim novostvorenim tkivom. Općenito, što je tkivo više specijalizirano, to je slabija njegova sposobnost za obnavljanje (regeneraciju).

Regeneracija tkiva periapikalnog područja podrazumijeva ponovno stvaranje alveolarne kosti, cementa i obnavljanje parodontnog ligamenta, pri čemu se navedena tkiva u potpunosti obnavljaju u cjelovito stanje kakvo je bilo prije resorpcije tkiva (slika 3). Kako bi došlo do potpunog obnavljanja tkiva i povrata prvobitne uloge, potrebni su određeni preduvjeti: uklanjanje uzroka upale i regeneracijski potencijal okolnog tkiva. Kao što je rečeno, tzv. granulacijsko tkivo (slika 4), koje sadrži fibroblaste, osteoblaste, angioblaste, kolagena vlakna, te brojne krvne žile, nositelj je potencijala cijeljenja, tako da cijeljenje započinje od periferije prema središtu. U svrhu nastajanja regene-

racije, stanice moraju zadržati sposobnost mitotskog dijeljenja. Prema sposobnosti regeneracije postoji tri tipa stanica. Stanice koje se trajno umnažaju tijekom života naj-sposobnije su za regeneraciju. Takve stanice sadrži površina epitela, tkiva koja stvaraju krvne stanice i limfoidna tkiva. Drugi tip stanica su one koje se ne dijele neprekidno, no, imaju pričuvne sposobnosti dijeljenja. Primjer su mezenhimske stanice (fibroblasti, osteoblasti). Treći tip stanica su one koje gube sposobnost dijeljenja i nemaju snage za regeneraciju (npr. stanice poprečno-prugastih mišića, neurona). Drži se da cijeli proces cijeljenja zavisi o citokinima i čimbenicima rasta koji aktiviraju sve navedene stanice na periferiji periapikalne lezije. Prema jednoj od hipoteza cijeljenja, drži se da se cijeljenje odvija tijekom nekoliko uzastopnih zbivanja, koji se međusobno nadopunjuju. U samom početku cijeljenja se, uslijed velikog pritjecanja krvi, stvara hematoma. Pritom aktivirani trombociti izlučuju u fibrinsku mrežicu čimbenike rasta, aktivirane fragmente sustava komplementa, trombocitni faktor i enzime. Nakon navedenih zbivanja, a uslijed lokalne hipoksije i acidoze dolazi do stvaranja i izlučivanja čimbenika rasta i proteina kolagena. Potom na mjesto hematoma bivaju kemotaksijom privučeni monociti, odnosno, makrofagi, limfociti i polimorfonukleari. Pristigli monociti, odnosno makrofagi razgrađuju nekrotično tkivo i odstranjuju krvne stanične elemente. Oslobođene matriksne metalo-proteinaze istovremeno razgrađuju vezivno tkivo, čime omogućuju remodelaciju koštanog tkiva. Kao što je poznato, remodelacija koštanog tkiva je fiziološko zbivanje stalnog odlaganja i resorpcije koštanog tkiva, kojim se kosti nastoje prilagoditi svim promjenama kojima su izložene. U fiziološkim uvjetima, proces resorpcije kosti popraćen je odlaganjem nove kosti. Drži se da osteoklasti izlučuju kemotaktične tvari i čimbenike rasta u svrhu aktiviranja osteoblasta. U promijenjenim uvjetima, uslijed kronične upale, stvaranje kosti nije dovoljno, jer upalni medijatori (citokini i prostaglandini) inhibiraju osteoblaste, a potiču osteoklaste i resorpciju. Također inhibiraju i sintezu matriksnih metaloproteinaza i aktivnost alkalne fosfataze. Općenito se predmnijeva da cijeljenje periapikalnog područja potiču i reguliraju citokini i čimbenici ra-

sta: BMP-i (Bone Morphogenic Proteins), PDGF (Platelet Derived Growth Factor), IGF (Insulin-like Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor), EGF (Epithelial Growth Factor), VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), TGF α (Transforming Growth Factor-Alpha), TGF β (Transforming Growth Factor β), i interleukini IL1, IL6 i IL11.

Kada se čimbenici rasta (GF) vežu za svoj receptor, receptor kratkotrajno postaje aktiviran. Ova aktivacija prouzrokuje aktivaciju drugih proteina u svrhu poticanja rasta i stvaranja različitih malih regulacijskih molekula, koje se nazivaju sekundarni glasnici. Proteini rasta pretvaraju i integriraju vanjske signale za stanične sekundarne glasnike. Neki od tih glasnika se, nakon svega, prenose do jezgre, gdje potiču ekspresiju specifičnih gena. GF stimuliraju stanice tako što služe kao mitogeni u svrhu stimulacije proliferacije stanica, započinju diferencijaciju, pospješuju sintezu i sekreciju proteina, olakšavaju prikapčanje stanica, mijenjaju oblik stanica i stimuliraju stanice na migraciju.

Neki od najbolje proučenih čimbenika rasta su (Tablica 1):

PDGF se nalazi u granulama trombocita, a stvaraju ga i makrofagi, endotel, glatki mišići i neke tumorske stanice. On uzrokuje migraciju i proliferaciju fibroblasta, stanica glatkih mišića i monocita.

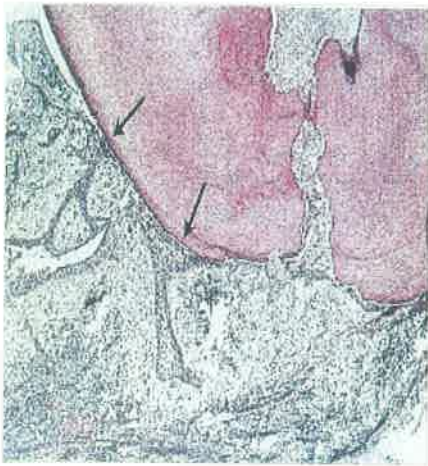
EGF ubrzava cijeljenje rana oštećenih područja u čovjeka. Imaju mitogeni učinak na epitelne stanice i fibroblaste.

FGFs su iz obitelji čimbenika rasta, a kadri su stimulirati kemotaksiju i mitogenezu fibroblasta, endotelnih stanica i stanica glatkih mišića. Temeljni FGF stvaraju aktivirani makrofagi i prisutan je u brojnim organima, dok je kiseli FGF pronađen u živčanom tkivu.

VEGF prouzročuje stvaranje novih krvnih žila. To uključuje razgradnju bazalne membrane, migraciju endotelnih stanica, te proliferaciju, diferencijaciju i stvaranje kapilarnih cijevi.

TGF α se veže na EGF receptore i stvara brojne biološke učinke iste kao i EGF (npr. ubrzanje epitelizacije).

TGF β mogu stvarati brojne stanice, među kojima su i endotelne, T-stanice, makrofagi i trombociti. On utječe (obično inhibira) na proliferaciju brojnih tipova stanica. Stimulira fibrogenezu induciranjem kemotaksije



Slika 4. Granulacijsko tkivo, nositelj potencijala cijeljenja.

fibroblasta, povećava stvaranje kolagena i fibronektina, a koči razgradnju kolagena.

IL-1 i TNF djeluju kemotaktično na fibroblaste i stimuliraju sintezu kolagena.

Zajednički učinak svih navedenih čimbenika je resorpcija upalnog sadržaja, proliferacija krvožilnih elemenata, proliferacija živčanih vlakana, izlučivanje kolagenih vlakana, odlaganje osteoida i njegova mineralizacija u koštano tkivo, te odlaganje cementa na vršku korijena. Cijeljenje kosti započinje od periosta, a ako je tijekom patoloških zbivanja u periapikalnom području periost oštećen ili razoren, cijeljenje počinje od endosta. Stanice koje se diferenciraju u osteoblaste kemotaksijom dolaze na mjesto oštećenja. Prema jednoj teoriji, uslijed oštećenja koštanog tkiva dolazi do poremećaja protoka molekula i ekstracelularne tekućine, što ima za posljedicu privlačenje osteoblasta na mjesto oštećenja, dok druga teorija predmnijeva da osteoblaste na mjesto koštane resorpcije privlače kemotaktične tvari, odnosno, čimbenici rasta koje izlučuju osteoklasti tijekom resorpcije kosti. Osteoblasti su stanice mezenhinskog podrijetla, koje se mogu razviti u periostu, endostu i koštanoj srži. U aktivnoj fazi su kubičnog ili prizmatskog izgleda, bogati alkalnom fosfatazom i sintetiziraju organski matriks kosti: kolagen tip I, proteoglikane i glikoproteine. Inaktivni su spljošteni, gotovo bez alkalne fosfataze. Kao što je poznato, fiziološka pregradnja kosti, kao i cijeljenje kosti, odvija se zajedničkim djelovanjem

osteoblasta i osteoklasta. Nakon povlačenja osteoklasta, a prije dolaska osteoblasta, na površini resorbirane kosti može se naći sloj plosnatih stanica koje se nazivaju "mirujući osteoblasti" ili "površinski osteociti" (engl. bone lining). Drži se da su to stanice koje fagocitiraju sav preostali nekrotični sadržaj na površini resorbirane kosti. Nakon toga osteoblasti započinju uobičajenu remodelaciju kosti. Najprije se odlaze organski dio (kolagen), a potom se u njega (na osteonektin) odlaze kalcijeve soli. Mineralizirani koštani matriks ima značajnu ulogu u uspostavljanju ponovnih fizioloških uvjeta u koštano tkivo. Iz njega potječu čimbenici rasta (pogotovo TGF β), koji su neophodni za cijeljenje kosti, a u njemu se razvijaju nove krvne žile procesom angiogeneze. Vjerojatno je nekoliko čimbenika rasta (VEGF i FGF) uključeno u stvaranje novih krvnih žila, prema slijedu zbivanja:

1. Enzimska razgradnja bazalne membrane roditeljske krvne žile u neposrednoj blizini oštećenog tkiva, što omogućuje migraciju endotelnim stanicama.
2. Endotelne stanice migriraju u oštećenje tijekom drugog dana.
3. Proliferacija endotelnih stanica u svrhu zamjene onih koje su otišle u oštećeno područje.
4. Sazrijevanje endotelnih stanica.
5. Stvaranje novih kapilara, koje su u početku jako propusne.
6. Glatke mišićne stanice se počinju pojavljivati na arteriolama 2-3 dana nakon što arteriole započnu prenositi krv. Na koncu neuromotornički živci dosežu mišićne stanice.

Konačno, mineralizirani koštani matriks se sastoji od anorganskog (kristali hidrok-silapatita, amorfni Ca-fosfat, bikarbonati, citrati, Mg, K, Na) i organskog dijela (kolagen tipa I, V, VI, VIII, IX, amorfna osnovna tvar). Nakon fagocitoze resorpcijskog sadržaja i stvaranja alveolarne kosti dolazi do urastanja novostvorenih krvnih žila u područje parodontnog ligamenta, pri čemu dolazi do poticanja na aktivnost stanica vezivnog tkiva i cementoblasta. Fibroblasti iz susjednih neoštećenih tkiva mogu proliferirati i migrirati u oštećeno tkivo, tek nakon što makrofagi "očiste" upalno područje. Pored toga, makrofagi su i izvor fibronektina i čimbenika rasta za fibrobla-

ste i krvne stanice (PDGF, FGF, IL-1/TNF). Isto tako trombociti, osim što sudjeluju u stvaranju ugruška, omogućuju i kemotaktično privlačenje za fibroblaste. Oni, naime, degranuliraju u trenutku kada dođu, uslijed tkivnog oštećenja, u dodir s kolagenom ili trombinom. To dovodi do otpuštanja PDGF, koji prouzročuje migraciju i proliferaciju fibroblasta, glatkih mišićnih stanica i monocita. Trombociti otpuštaju i TGF- β . Brojni čimbenici rasta potiču fibroblaste na sekreciju kolagena. Fibroblasti stvaraju i otpuštaju prokolagen i proteoglikane, temeljne sastojke vezivnog tkiva, u kojemu se nalaze stanice i kolagene fibrile. Naime, kolagen se izlučuje u obliku tropokolagen-skih molekula. Nakon što se ove molekule otpuste iz stanica, one se nakupljaju u obliku kolagenih fibrila. Kada su stvorena vlakna, otpornost oštećenog područja na vlak raste. Fibroblasti ne funkcioniraju dobro ako nema dovoljno kisika (npr. hipoksija). U početnom stadiju cijeljenja, tlak kisika u središtu oštećenja može biti nizak, stoga se kolagena vlakna teže stvarati od periferije lezije prema središtu, sve dok se u središtu ne stvori dovoljno novih krvnih kapilara, koje će opskrbiti oštećeno tkivno područje s dovoljnom količinom kisika. Kolagena vlakna su vrlo čvrsta i otporna na digestiju. Ipak, kolagenaze, koje su nazočne u različitim stanicama, uključujući i fibroblaste, mogu rascijepiti kolagen u dijelove koje tada mogu razgraditi i druge proteaze. Stoga su kolagenaze iznimno važne u remodelaciji oštećenja.

Zaključno bi se moglo reći da se regeneracija resorbiranog periapikalnog područja odvija slijedećim redoslijedom: resorpcija upalnog sadržaja, proliferacija krvožilnih elemenata i dijelova živčanog sustava, stvaranje kolagenih vlakana, odlaganje osteoida, mineralizacija osteoida, odnosno, stvaranje koštanog tkiva, odlaganje celularnog cementa, te obnavljanje periodontalnog ligamenta.

Cijeljenje ožiljkom (reparacija)


Reparacija predstavlja nepotpuno cijeljenje, stoga što se resorbirano, izgubljeno tkivo, nadomješta vezivom, odnosno, ožiljkom. Radi se o nakupini gustog kolagenog tkiva bez upalnih stanica. Ožiljkasto cijeljenje nastaje kada se eksudat ne resorbira, nego se, uslijed urastanja granu-



Slika 5. Cijeljenje ožiljkom

lacijskog tkiva u njega, eksudat pretvara u nakupine vezivnog tkiva. Na histološkom nalazu prevladava kolagen u obliku gustih snopova s pokojim fibrocitom. Samo u ranim fazama cijeljenja mogu se naći makrofagi, fibroblasti i kapilare. Predmnijeva se da ožiljkasto cijeljenje mogu prouzročiti i nedovoljna prokrvljenost, strana tijela, te autoimune reakcije limfocita i monocita, što potpomaže stvaranje čimbenika rasta i fibrogenih citokina. Čini se da se reparacija odvija tako što najprije uslijed lokanog oštećenja tkiva dođe do krvarenja. Potom zgrušana krv koja je izašla iz krvnih žila dolazi u dodir s tkivnim prokoagulansima, primarnim tkivnim čimbenikom (tkivni tromboplastin). Drži se da je početno zgrušavanje gel koji se sastoji od fibrina, fibronektina i trombocita, koji privlače plazmu i krvne stanice. Najprije se fibronektin stvara iz seruma, no, kad jednom stanice uđu u oštećeno tkivno područje, on se proizvodi lokalno. Ugrušak koji puni ranu služi kao privremeno vezivo u koje doseljavaju neutrofil i makrofagi. Potom makrofagi fagocitiraju raspadnuti sadržaj i razgrađuju ugrušak. Neutrofil, pritom, uništavaju sve bakterije koje uđu u područje oštećenog tkiva. Nakon što je uklonjen raspadnuti sadržaj, nove krvne kapilare i fibroblasti ulaze u područje koje cijeli. Fibroblasti stvaraju i odlažu fibronektin, intersticijske kolagene i proteoglikane. Konačni ishod je stanično, edematozno tkivo prožeto brojnim krvnim žilama, koje zadržava ostatke izvornog fibrin-fibronektinskog gela. Ovakvo tkivo se naziva granulacijsko tkivo. Na koncu se granulacijsko tkivo mijenja tako što se većina krvnih žila resorbira, a većina fibroblasta iščezne. Krajnji ishod je ožiljak, koji je sastavljen, uglavnom, od gustog kolagena s pokojim

jako udaljenim fibrocitom i pokojom krvnom žilom. Prema nekim istraživanjima cijeljenje ožiljkom nastaje vrlo rijetko, no, kad se pojavi, izaziva velike dvojbe glede procjene uspješnosti endodontskog zahvata i cijeljenja periapikalnog oštećenja. Naime, u periapikalnom području se na rtg-slici nalazi prosvjetljenje, odnosno, translucencija, što izgleda kao perzistirajuća apikalna lezija, odnosno, kao izostanak cijeljenja. Prema nekim teorijama drži se da je razlika između ožiljkastog cijeljenja i postojeće, aktivne patološke periapikalne lezije u tome što se unutar ožiljkastog prosvjetljenja nazire koštana struktura, što su rubni dijelovi lezije nepravilni, a tamo gdje je ožiljak uz korijen zuba, uočava se nepravilno odlaganje cementa (slika 5). Presudni u procjeni je li došlo do ožiljkastog cijeljenja ili je neuspjelo cijeljenje, jesu subjektivni i objektivni nalazi pri kliničkom pregledu pacijenta. Ako se pacijent ne tuži ni na kakve smetnje, te se to potvrdi objektivnim kliničkim nalazom, uz navedene nalaze na rtg-slici, može se zaključiti kako se radi o ožiljkastom cijeljenju. Naravno, navedeno periapikalno prosvjetljenje u pacijenta treba nastaviti pratiti tijekom redovitih kontrola.

Na kraju je važno napomenuti kako različite periapikalne patološke promjene, vjerojatno, imaju svoje posebnosti u načinu cijeljenja, tako da cijeljenje periapikalne lezije opisano u ovom radu možemo promatrati kao jedan od mogućih načina cijeljenja. 

LITERATURA

1. Jemt T, Lekholm U, Grondahl K. A 3-year follow-up study on early single implant restorations. Cohen S, Burns RC. Pathways of the pulp. St Louis, Missouri: Mosby Inc, 2002.
2. Walton RE, Torabinejad M. Principles and practice of endodontics. Toronto: WB Saunders Company, 2002.
3. Ingle JI, Bakland LK. Endodontics. London: Decker Inc, 2002.
4. Orstavik D, Pitt Ford TR. Essential Endodontology. Prevention and treatment of apical periodontitis. Edinburgh: Blackwell Munksgard, 2007.
5. Caviedes-Bucheli J, Munoz HR, Azuero-Holguin MM, Ulate E. Neuropeptides in dental pulp: the silent protagonists. J Endod. 2008;34(7):773-88.
6. De Rossi A, Rocha LB, Rossi MA. Interferon-gamma, interleukin-10, Intercellular adhesion molecule-1, and chemokine receptor 5, but not interleukin-4, attenuate the development of periapical lesions. J Endod. 2008;34(1):31-8.
7. Siqueira JF, Rocas IN. Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis. Braz Dent J. 2007;18:
8. Marton IJ. The influence of chronic apical periodontitis on oral general health. Fogorv Sz. 2007;100(5):193-209.
9. Saatchi M. Healing of large periapical lesion: a non-surgical treatment approach. Aust Endod J. 2007;33(3):131-5.
10. Garcia CC, Sempere FV, Diago MP, Bowen EM. The post-endodontic periapical lesion: histologic and etiopathogenic aspects. Med Oral Patol Cir Bucal. 2007;12(8):585-90.
11. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, urednici. Osnove patologije. 5. Izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 1994.
12. Trowbridge HO, Emling RC. Inflammation: a review of the process. Chicago Berlin London Tokyo Paris: Quintessence Publishing Co Inc, 1997.
13. Szcesny G. Molecular aspects of bone healing and remodelling. Pol J Pathol. 2002; 53:145-53.
14. Stashenko P. The role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesions. Endod Dent Traumatol. 1990;6:89-96.
15. Siqueira JF. Aetiology of root canal treatment failure: why well treated can fail. Int Endod J. 2001;34:1-10.
16. Stashenko P, Yu SM, Wang CY. Kinetics of immune cells and bone resorptive responses to endodontic infections. J Endod 1992;18:422-6.
17. Takahashi K. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. Int Endod J. 1998;31:311-25.
18. Shin SJ, Lee JI, Baek SH, Lim SS. Tissue levels of matrix metalloproteinases in pulps and periapical lesions. J Endod. 2002;28:313-5.