

# PERİAPİKAL GRANÜLOMLARDA İMMUNGLOBULİNLER

## IMMUNGLOBULINS IN PERIAPICAL GRANULOMAS

Prof. Dr. Neclâ TİMOÇİN<sup>(\*)</sup>, Prof. Dr. Feriha ÖZ<sup>(\*\*)</sup>, Y. Doç. Dr.-Bilgin ÖNER<sup>(\*)</sup>,

Doç. Dr. Osman Gümrü<sup>(\*)</sup>, Bio. Selda Gökçener URAZ<sup>(\*\*)</sup>

**Anahtar Sözcükler:** Periapikal granülom, immuglobulin.

Histopatolojik olarak apikal granülom varlığı saptanan 12 hastadan, materyaller diş çekimi veya cerrahi yolla elde edildi. Bu doku örnekleri, periapikal lezyonların patogeneğinde rol oynadığı düşünülen immunolojik olayları kanıtlayabilecek immunglobulinler yönünden incelendi. Sonuç olarak en fazla IgG daha az olmak üzere IgM saptandı.

**Key words:** Periapical granuloma, immunglobulin.

*From 12 patients who were found to be having apical granuloma determined by histopathological analysis, materials were obtained through surgery or tooth extraction. The materials were investigated from the view point of immunoglobulins which can prove the immunological incidents considered to be playing role in pathogenesis in periapical lesions. Consequently, in majority IgG and in lesser extent IgM have been identified.*

### GİRİŞ

Pulpal orijinli kronik periapikal lezyonlar, oral kavitenin en sık rastlanan hastalıklarından birisidir. Tedavi edilmemiş nekroze bir diş, tahriş edici kök kanal dolgu maddesi, hatta tahriş edici olmayan bir dolgu maddesinin fazla miktarda taşkın olması iltihabi granülasyon dokusunun başlıca nedenidir. Kök ucu etrafındaki dokuların yabancı maddelere karşı reaksiyonu akut, ya da kronik şekilde olur. Genellikle kök kanalında gelişen mikroorganizmaların toksik ürünleri periapikal dokulara ulaşır. Bunlar, kök ucu etrafındaki kemik matrisinde bozulmaya yol açar. Zararlı materyali osteoklastlar rezorbe eder. Bu rezorbsiyon nedeniyle meydana gelen boşluk, lökositler ve öteki mononükleer hücrelerle doldurulur. Pek çok olguda, lokal vücut savunması ile zararlı maddelerin etkisi arasında bir denge kurulur. Zararlı maddeler uzun zaman zarfında hafif bir şekilde etki ederken, vücut savunma sistemi de o bölgede olayın daha fazla ilerlemesinin önleyecek şekilde karşı koyar. Böylece granülom (kronik apikal periodontitis) oluşmayan başlar. Bazan zararlı elemanların sayısı, ya da virulansı artar veya vücuttan direnci azalır. Bu durumda kronik apikal periodontitis, cerahatli apikal periodontitis, dönüşür, toplana

nan cerahat ya kök kanalı yoluyla veya fistül ile dışarıya boşalır. Periapikal bölgede Hertwig epitel kalıntıları, lezyonun etkisiyle olaya karışmış ve çoğalmaya başlamışsa apikal kist oluşur (1, 6, 11, 16).

Granülomun mikroskopik incelemesinde ortadan çevreye doğru gevşek hücreleri, ara madde, ince bağ dokusu lifleri, kapillerler ve en dışta da fibröz bir kapsül görülür. Gevşek bağ dokusu içinde lenfositler, plazma hücreleri, nötrofil polimorflar, mast hücreleri, makrofajlar ve yabancı cisim dev hücreleri vardır. Yeni oluşmuş granülomlarda bu hücreler fazla, eski granülomlarda ise hücreler daha az, bağ dokusu lifleri daha yoğundur (7, 11, 20).

Kronik olan ve akut iltihap içermeyen kist ya da granülomların steril olduğunu, ancak klinik ve histopatolojik belirtiler gösteren akut iltihaplarda bakterilerin varlığını savunan çalışmalar mevcuttur (2, 7, 16).

Bu sonuç granülomun bakterileri tahriş eden bir savunma dokusu olduğu fikrini destekler.

Günümüzde periapikal bölgedeki lezyonlara neden olabilecek immunolojik reaksiyonların primer etyolojik faktörlerinin, kök kanal içindeki bakteriler, bak-

(\*) İ. Ü. Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerrahisi Anabilim Dalı.

(\*\*) İ. Ü. CUerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

teriyel enzim ve toksinler ile öteki kimyasal, fiziksel, termik ve mekanik faktörlerin etkisi ile değişen pulpa dokusunun otoantijenik özellik kazandığı ileri sürülmektedir(2, 12).

Bilindiği gibi immun olay, birbiri ile ilişkili iki sistemde gerçekleşir bunlar, non-spesifik immun sistemi ve spesifik immun sistemdir.

Nonspesifik savunma sistemi, doğal savunma mekanizmalarından oluşur vesistemin savunma elemanları olan makrofajlar, nötrofiller ile kompleman sistemi, mikroorganizmalara ve doku zararına karşı oluşan lokal inflamasyonda ve immunolojik reaksiyonlarda rol oynarlar.

Spesifik savunma sisteminde ise immun yanıtın oluşmasında humoral ve sellüler immunité rol oynar. Humoral immunité, B lenfositleri tarafından sentezlenen ve salgılanan immunglobulinlerin antijene karşı reaksiyonlarını ifade eder. Sellüler immunité spesifik olarak duyarılılaşmış T lenfositleri aracılığı ile oluşan veya salgıladıkları lenfokinlerin etkinliği ile gerçekleşen reaksiyonlardır(5, 20).

İmmun cevabı koruyucu bir fenomen olmasına rağmen antijenik uyarının şiddeti ve sürekliliğine bağlı olarak doku zararına neden olduğu ve inflamatuvar değişikliklerin eşlik ettiği immunopatolojik reaksiyonların ortaya çıkışı ile de sonuçlanabildiği bilinmektedir(20).

İmmunolojinin gelişmesi ile periapikal lezyonlarda da, immunolojik çalışmalar yapılmış, granülomun patogenezinine ilişkin bilgiler verilmiştir(13, 15, 18, 25, 26).

Literatüre göre periapikal lezyonlardaki spesifik immun reaksiyonlar; IgE aracılığıyla oluşan anafilaktik reaksiyonlar, IgG, IgM ve C3'ün neden olduğu sitotoksik reaksiyonlar, immun kompleks reaksiyonları ve gecikmiş hücresele reaksiyonlardır(2, 3, 5, 11, 12, 18, 23).

Granülom dokusunda, bir kompleman sistemi üyesi olan C3'ün gösterilmesi, Mast hücrelerinin varlığı nedeniyle, periapikal granülomun çeşitli immun olaylarla meydana geldiğini düşündürmüştür(4, 8, 16, 18, 22, 25, 26j).

Çalışmamızda yukarıda belirttiğimiz immun olayların birer göstergesi olan bazı immunglobulinleri hücre düzeyinde araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ-YÖNTEM

İ. Ü. Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuranlardan seçilen 13 hasta materyalimizi oluşturmaktadır. bu hastaların yaşları 15-70 arasındaydı. Klinik ve radyolojik olarak saptanan bu lezyonlar, ya mukoza flebi altından cerrahi yolla veya diş çekimlerinden elde edildi. örnekler %10'luk formalin solüsyonunda fikse edildi. Histopatolojik tanıları ve immunglobulin tayini İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı.

Biopsi materyalleri ortalama 0, 3-0, 6 cm çapında idi. Fikse dokular rutin yöntemle parafine gömüldü. Parafin bloklardan yapılan ortalama 5 u'luk kesitlere Mayer-Hematoksilen boyası yapıp diğer lamalar IgG, IgM ve IgA olarak kullanıldı.

İmmunglobulinler için doku boyamaları PAP (Peroxidase-antiperoxidase) immunperoksidaz yöntemine göre yapıldı. Preparatlar deparafinize edilip suya indirildikten sonra endojen peroksidaz aktivitesinin bloke etmek için % 30 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve saf methanol'de 30 dakika inkübe edilip PBS (ph=7,4) ile yıkandı. 15 dakika oda ısısında nemli ortamda Trisbuffer (pH=7,6) ile 1/20 oranında sulandırılmış normal swine serum (DAKO Co.) ile inkübe edildi. Primer antikolar IgG, IgM ve IgA tris buffer (Ph=7,6) ile 1/200 oranında dilüe edildi. 30 dakikalık inkubasyondan sonra SWAR 1/60 ardından PAP 1/100 ile muamele edildi. Renk reaksiyonu için kesitler DAB (diaminobenzidin) ile 15 dakika inkübe edilip, karşıt boya olarak Mayer-Hematoksilen uygulandı.

Hazırlanan preparatlar alkol, aseton ve ksilenden geçirilerek kapatma vasatı ile kapatıldı, ışık mikroskopunda incelendi.

## BULGULAR

Pulpal kaynaklı periapikal lezyon saptanan 7'si kadın, 6'sı erkek 13 hasta materyal olarak seçildi. Lezyonların histopatolojik incelemesinde 12 apikal granülom ve 1 apikal kist saptandı. Ancak kist olgusunda hücre boyanamadığı için değerlendirmeye alınmadı (Tablo 1). 12 apikal granülom materyali, lenfosit ve özellikle plazmositlerden zengin, eskiyen bir iltihabi granülasyon dokusu özelliğindedeydi. Polimorflar azdı, abseleşme yoktu.

**TABLO 1**  
Apikal Granülomların, Yaş, Cinsiyet ve Lokalizasyona Göre Dağılımı

Hasta sayısı	Yaş	Cinsiyet	Üst çene	Alt çene
1	17	0	-	1 1
2	15	0+	1	--
3	25	0	-	1 12
4	46	0	3	-
5	44	0+	2	-
6	26	0	1	-
7	25	0+	234	-
8	70	0+	-	65
9	21	0	1	-
10	14	0+	-	1 1
11	22	0	-	6
12	48	0+	-	5

İmmunglobulinleri saptamak üzere yapılan PAP tekniği ile Tablo 2'deki özellikler görüldü. Plazmosit sitoplazmalarında granüller halinde immunglobulin toplulukları vardı. Olguların hepsinde immunglobulin varlığı saptandı. Çoğunda IgG üstünlükte idi. IgM daha az miktarlarda olup + veya == değerleri gösterdi. IgA için yapılan boyamada başarılı bir boyanma sağlanamadı. Bu nedenle IgA tartışmaya alınmadı.

Plazmositlerdeki boyanma sitoplazmayı tıkabasa doldurmuş şekilde ise (++++) olarak değerlendirildi. Bunun en zayıf şekil (+), diğerleri (++) yada (+++) olarak işaretlendi Boyanmanın olmadığı plazmositler de mevcuttu. Bu plazmositte antikorun iyi tespit edilemediği nedeniyledir. Antikor olduğu halde boyamada teknik başarılı olmamak doğaldır.

### TARTIŞMA

Araştırmacılar, periapikal lezyonların pulpal hastalığın derecesine bağlı olarak akut veya kronik başlanabileceğini bildirmişlerdir(11, 16, 26).

**TABLO 2**  
Apikal granülomlarda saptanan IgG ve IgM Değerleri

Hasta Sayısı	IgG	IgM
1	+	-
2	+++	+
3	++	+
4	+	+
5	++	-
6	+	-
7	++++	+
8	++++	++
9	+	+
10	++	++
11	+	-
12	++++	++

İmmunglobulinlerle ilgili çalışmalarda birkaç tip immunolojik reaksiyonun, periapikal granülomun iltihabi olayları sırasında potansiyel olarak rol oynadığı gösterilmiştir(6, 17, 19, 21, 22).

Periapikal granülomlarda immunglobulinlerin, immunglobulin meydana getiren lenfoplazmositer hücrelerin, immun komplekslerinin bulunduğu ve farklı tipte inflamatuvar ve immunolojik reaksiyonların meydana geldiğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır(4, 13, 14, 15, 17, 18, 22).

Malmström(10), 22 dental periapikal lezyonda bulunan Ig sınıflarını ayırtmak ve 36 romatoid hastasının periapikal lezyonlarıyla karşılaştırmak amacıyla yaptığı çalışmada IgG ağırlıklı olmak üzere, IgA ve IgM'nin de bulunduğunu ve iki grup arasında bu oranlarda fark olmadığını bildirmiştir.

Morton ve arkadaşları(13), çenelerin yaygın iltihabi reaksiyonlarından biri olan ve kemik kaybı görülen periapikal lezyonların, progresif ve kronik seyirini

immünojik mekanizmalarla açıklamak amacıyla 26 periapikal lezyondan aldıkları doku örneklerini incelemişler ve hepsinde IgG olduğunu IgM'nin % 70, IgA'nın % 80, C<sub>3</sub>'ün % 50 oranında bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca enflamatuar elemanlar kadar bol plazma hücresi de saptamışlardır.

Pulver ve arkadaşları (18), periapikal granülom ve radiküler kistlerin patogeneğinde, birkaç tip immünojik reaksiyonun potansiyel rol oynadığını gösteren IgG, IgA ve IgM'yi 12 periapikal lezyonda incelemişlerdir. 10'u granülom, 2'si kist olan bu doku örneklerinden % 70 IgG, % 14 IgA, % 4 IgM saptamışlardır.

Jones(4), 5 hastanın periapikal lezyonlarını incelediğinde, fazla miktarda IgG bunu takiben IgA, az miktarda da IgM saptamıştır. IgG izotipinin fazlalığını ilk antijenik uyarının özelliğinden ziyade lezyonun kronikliğine bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.

Torabinejad ve arkadaşları(23), 17 granülom, 10 periodontal kist olmak üzere 27 periapikal lezyonun hepsinde IgG için pozitif duyarlı çok sayıda plazma hücresi varlığı, kanaldan çıkan antijene primer antikor cevabının IgG olduğunu gösterdiğini savunmuşlardır.

Yine Torabinejad ve arkadaşları(24), periapikal lezyonu olan 30 hastanın dolaşım immün kompleksleri ile immünglobulin serum konsantrasyonları, periapikal lezyonu olmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığını, ancak romatoid artritli hastalarla kontrol grubu hastaların serum immün kompleks düzeyleri arasında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir. Bu da kronik periapikal lezyonlarda oluşan immün

kompleksinin lezyonla sınırlandığını ve sistemik dolaşıma geçmediğini, ya da dolaşıma geçen miktarın C3 düzeyinde bir değişmeye neden olmayacak kadar küçük olduğunu ve konak fagositik sistemi tarafından hızla elimine edildiğini göstermektedir.

Kop(7), immünglobulin içeren plazma hücreleri bakımından incelediği 7 granülom, 5 kist olmak üzere 12 apikal lezyon materyalinde, % 68 IgG, % 10 IgM saptamıştır

Yanagisawa(26), incelendiği 26 periapikal granülom kesitlerinin hemen hepsinde IgG, IgA ve IgM görüldüğünü bildirmiştir.

Biz de yaptığımız çalışmada plazmositlerde immünglobulin G ve M'nin varlığını saptadık. bunlar sitoplazma içinde granül şeklindeydi. Bu granüllerin bolluğuna dayanarak yaptığımız değerlendirmede (Tablo 1) immünglobulin G taşıyan hücrelerin daha fazla olduğunu ve plazmositlerdeki en bol immünglobulinin de G olduğunu saptadık. Vakaların çoğunda immünglobulin (++) ve (++++) pozitiflik gösterdi. 4 vakada (+) idi. IgM ise ancak 8 vakada en çok (++) pozitiflik gösterdi.

Bizim bu bulgularımız IgG üstünlüğünü belirten yazarların, görüşleriyle aynı doğrultudadır.

Sonuç olarak patolojik periapikal değişimlerin çoğunun bakterilerin direkt etkilerinden çok, konak dokunun savunma reaksiyonlarının indirekt etkisi sonucu oluştuğunu daha iyi kanıtlayabilmek için bu çalışmaların sürdürülmesinin faydalı olacağı inancındayız.

## KAYNAKLAR

- 1- Bayırlı, G. : Endodonti. Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Merkezi Baskı Atölyesi, İstanbul, 1983.
- 2- Bergamini, M., Passeri, M. : Aspetti immunologici nella patogenesi delle lesioni infiammatorie periapicali. *Minerva Stomatol.*, 33:291-1984.
- 3- Bier, J. : Infektionsimmunologie. *Dtsch. Zahnarztl. Z.* 33: 742-751, 1978.
- 4- Jones, O. J., Laly, E. T. : Biosynthesis of immunglobulin isotypes in human periapical lesions. *J. Endod.*, 6:672-678, 1980.
- 5- Kızıl, Z. : Periapikal lezyonlardı, proteolitik aktivite regülasyonunda rol oynayan a1 antitripsin ve a2 makroglobulinin incelemesi. Doktora Tezi, İstanbul, 1988.
- 6- Kontiainen, S., Ranta, H., Lautenschlager, I. : Cells infiltrating human periapical inflammatory lesions. *J. Oral Pathol.*, 15:544,546, 1986.
- 7- Kopp, W. : Immunologische Prozesse im apikalen Granulationsgewebe. *Dtsch. Zahnarztl. Z.* 40:944-9-1985.
- 8- Kopp, W., Schwarting, R., Gerdes, J. : Immunologische Prozesse im apikalen Granulationsgewebe. *Dtsch. Zahnarztl. Z.* 42:841-846, 1987.
- 9- Kopp, W. : Identifizierung von proliferierenden und keratinproduzierenden Zellen im apikalen Granulationsgewebe mit monoklonalen Antikörpern. *Dtsch. Zahnarztl. Z.* 42:138-141, 1987.
- 10- Malmström, M. : Immunglobulin classes IgG, IgM, IgA, IgA and complement component C3 in dental periapical lesions of patients with rheumatoid disease. *Scand. J. Rheumatol.*, 4:57-64, 1975.
- 11- Matysiak, M. : Les Lériapicales Chroniques et leur Immunologie. *Actual odontostomatol.*, 140:597-615, 1982.
- 12- Mose, D. R. : Immunologic aspects of pulpal-periapical diseases. *Oral Surg.*, 43:436-451, 1977.
- 13- Morton, T. H., Clagett, J. A. ; Yovorsky, J. D. : Role of immune complexes in human periapical periodontitis. *J. Endod.*, 3:261-268, 1978.
- 14- Müller-ruchholtz, W., Matzen, U. : die Immunologie des sogenannten Herdgeschehens. *Dtsch. Zahnarztl. Z.* 42: 177-182,1987.
- 15- Naidorf, I. J. : Immunglobulins in periapical granulomas: a preliminary report. *J. endod.* 1:15-18, 1975.
- 16- Nair, P. N. R., Schroder, H. E. : Pathogenese periapikaler Lasionen. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.*, 93:935-952, 1983.
- 17- Nilsen, R., Johannessen, A. C., Skaug, N., Matre q, R. : In situ sharacterization of mononuclear cells in human dental periapical inflammatory lesions using monoclonal antibodies. *Oral Surg.*, 58:160-1984.
- 18- Pulver, W. H., Taubman, M. A., Smith, D. J. : Immune components in dental periapical lesions. *Arch. Oral Biol.*, 23:435-443, 1978.
- 19- Stern, M. H., Dreizen, S., Mackler, B. F., Levy, B. M. : Isolation and characterization of inflammatory cells from the human periapical granuloma. *J. Dent. Res.*, 61:1408-1412, 1982.
- 20- Tahsinoğlu, M., Çöloğlu, S., Erseven, G. : Genel Patoloji. İ. Ü. Fen Fak Prof. Dr. Nazım Terzioğlu Basım Atölyesi, İstanbul, 1984.
- 21- Torabinejad, M., Bakland, L. K. : Immunopathogenesis of chronic preipaical lesions. A review. *Oral Surg.*, 46:685-699, 1978.
- 22- Torabinejad, M., Kettering, J. D. : Detection of immune complexes in human dental periapical lesions by anti-complement immunofluorescence technique. *Oral surg.* 48:256-261, 1979.
- 23- Torabinejad, M., Kettering, J. D., Bakland, L. K. : Lokalizasyon of IgE immunglobulin in human dental periapical lesions by the peroxidase-antiperoxidase method. *Arch. Oral Biol.*, 26:677-681, 1981.
- 24- Torabinejad, M., Theofilopoulos, A. N., Ketering, J. D., Bakland, L. K. : Quantitation of circulating immune complexes, immunglobulins G and Mand C3 complement component in patients with large periapical lesions. *Oral Surg.*, 55(2) :186-190, 1983.
- 24- Yanagisawa, S. : Pathologic study of periapical lesions 1. Periapical granulomas:clinical, histopathologic and immunohistopathologic studies. *J. Oral Pathol.*, 9:288-300, 1980.

## YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Neclâ TİMOÇİN  
İ. Ü. DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
AĞIZ, DİŞ ve ÇENE HASTALIKLARI  
ve CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
34390 ÇAPA – İST.