УДК : 616.314 – 006.2 –097

ИМУНОЛОШКИ ПРОМЕНИ КАЈ ИНФЛАМАТОРНИТЕ ЦИСТИ

Димитровски О.

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ- Скопје, Клиника за орална хирургија

Цел на овој труд е да се утврдат евентуалните сличности и разлики во имунолошкиот одговор меѓу радикуларните, резидуалните и пародонталните цисти.

Се испитуваа вкупно 150 пациенти со клинички поставена дијагноза инфламаторни цисти и контролна група која брои 35 испитаници. Сите испитувани групи имаа по 50 испитаници. Кај сите, поединечно, беа спроведени одредени лабораториски и клинички испитувања.

Сите добиени резултати од испитуваната група на оваа експериментална студија се споредуваа со тие на контролната група - пред и по терапијата од имунолошки аспект.

Имунолошкиот статус кај сите испитаници од трите испитувани групи и од контролната група е регистриран преку квантитативната и квалитативната проценка на хуморалниот имунитет. Испитувања на хуморалниот имунитет беа извршени преку крвни анализи на имуноглобулините пред хируршката интервенција и еден месец по неа.

Разликата на просечните вредности на имуноглобулините пред терапијата и просечните вредности на имуноглобулините во контролната група беа статистички сигнификантни само во групата со резидуални и пародонтални цисти, и тоа за IgG и IgM. Разликата на просечните вредности на имуноглобулините (IgG, IgA и IgM) во групата со радикуларни цисти пред и по еден месец од терапијата беше статистички несигнификантна (p=0,1042; p=0,6284; p=0,1982).

Разликата на просечните вредности на имуноглобулините (IgG, IgA и IgM) во групата со резидуални цисти пред и по еден месец од терапијата беше статистички сигнификантна (p=0,0000; p=0,0371; p=0,0276).

Разликата на просечните вредности на имуноглобулините (IgG,IgA и IgM) во групата со пародонтални цисти пред и по еден месец од терапијата беше статистички несигнификантна (p=0,0647; p=0,1966; p=0,1237).

Разликата регистрирана меѓу просечните вредности на имуноглобулините пред и по еден месец од терапијата, во трите испитувани групи, беше статистички несигнификантна. Тоа се должеше на случајност во нашиот примерок. Сигнификантната разлика единствено беше регистрирана за IgA по еден месец од хируршката интервенција меѓу трите испитувани групи.

Анализата на варијансата меѓу трите групи еден месец по применетата терапија не покажа сигнификантни разлики кај вредностите на IgG и IgM, освен кај IgA. Ова може да се објасни со случајност на испитуваните примероци крв од испитаниците со екстремни вредности на имуноглобулините.

Клучни зборови: орална хирургија, вилични цисти, инфламаторни, хуморален имунитет

Инфламаторните цисти се последица на повеќе комплексни патогенетски механизми, во кои најчесто се спомнува патогенетскиот ефект на предизвикувачот и намалената имунолошка одбрана, локално во ткивото, но и пошироко, на ниво на организмот. Специфичното настанување, независниот раст и сложеноста на случувањата во

цистичната обвивка беа и се предмет на голем број испитувања. Во последно време голем број клинички, микробиолошки, исто така, и имунопатолошки испитувања придонесоа за разбирање на некои закономерности на настанувањето и растот на овие лезии. Од друга страна, пак, поголем број нови технолошки можности и развојот на биохемиските методи придонесоа да се предложат нови хипотези за појавата и за еволуцијата на цистичните лезии.

И покрај сите истражувања сепак постојат голем број нерешени прашања во поглед на иницијалниот стимулус, кој до денес не е во целост објаснет и за кој постојат контроверзи околу овие случувања.

Последниве години доминантната улога во патогенезата на цистите им припадна на имунопатолошките реакции. Голем број автори, меѓу кои и Dolby (2), докажале дека појавата и развојот на инфламаторните цисти се условени од имунопатолошките реакции. Ова сознание не ја исклучува можноста дека механизмите на развој на орофацијалните цисти во основа се слични, но како одговорни фактори се спомнуваат некои други, кои се различни за секоја циста поединечно.

Во потесна смисла, имуните механизми се базираат на дејството на специфичниот и неспецифичниот имунитет, преку активноста на хуморалниот и на целуларниот имун одговор.

Гледано од тој аспект бројни се теориите кои произлегуваат од многу истражувања од светски признати имиња, чија проблематика е поврзана токму со имунолошките случувања во пародонтално-ткивниот комплекс. Експерименталните докажувања на имуните компоненти во периапикалните лезии за Torabinajaed (16) се причина за коскената деструкција. Тој претпоставил дека губењето на коската се должи на присуството на комплементарните каскади, простагландинската синтеза и многубројните неутрофилни гранулоцити. Иако патогенезата на хроничните пародонтити не е до крај разјаснета, тој сепак верува дека во патогенезата свое влијание имаат и хидролитичките ензими, кои ги помагаат деструктивните процеси.

Современите сознанија за природата на имунолошките реакции се многу поголеми и подетаљни, но сепак не е можно нивните принципи да се дефинираат во целост. Имено, на дразбата од туѓите антигени организмот може да одговори со создавање специфични антитела (хуморален имун одговор) или со активирање на сензибилизираните Т-лимфоцити (целуларен имун одговор).

За дефинитивен одговор околу улогата и важноста на сложените имуни реакции кај овие заболувања битни се параметрите кои произлегуваат од анализата на воспалителниот клеточен инфилтрат во периапикалните лезии и неговата најблиска околина. Денес, за овие прашања наодите од литературата се дијаметрално различни, иако во одделни параметри постојат одредени совпаѓања од кои може да произлезат делумни сознанија.

Некаде застапеноста на Б-клетките превалира над вредностите на Т-лимфоцитите. Во одделни студии податоците се обратни, па Т-клеточната популација е доминантна. Ваквите и слични наоди отвораат нови полиња за размислување и за истражување во овие сè уште до крај неразјаснети области. Базирајќи се на досегашните практични искуства и на литературните податоци ја оформивме целта на овој труд: да ги проследиме промените на хуморалниот имунитет кај инфламаторните цисти пред и по терапијата.

Материјал и метод

За реализација на поставената цел беа испитани вкупно 150 пациенти со клинички поставена дијагноза инфламаторни цисти. Сите пациенти кои беа вклучени во оваа студија клинички се проследени на Клиниката за орална хирургија при Стоматолошкиот клинички центар „Св. Пантелејмон“ во Скопје.

Дел од поставените испитувања се спроведени во Републичкиот завод за трансфузиологија при Медицинскиот факултет во

Скопје. За остварување на истражувачките цели испитаниците беа поделени во две групи: испитувана која брои 150 испитаници и контролна која брои 35 испитаници.

Испитуваната група од 150 пациенти ја сочинуваат испитаници со поставена дијагноза инфламаторни цисти. Според поставената дијагноза сите испитаници се поделени во три групи:

- група А - пациенти кај кои е евидентирано присуство на радикуларни цисти;
- група Б - пациенти кај кои се пронајдени резидуални цисти
- група В - кај кои се откриени пародонтални цисти.

Сите испитувани групи бројат по 50 испитаници. Кај сите, поединечно, беа спроведени одредени лабораториски и клинички испитувања.

Проценката на добиените резултати беше извршена врз база на клинички, лабораториски и статистички испитувања.

Сите добиени резултати од испитуваната група на оваа експериментална студија беа споредувани со:

- контролната група;
- пред и по терапијата од имунолошки аспект.

Имунолошки испитувања. Имунолошкиот статус кај сите испитаници од трите испитувани групи и од контролната група е регистриран преку квантитативната и квалитативната проценка на хуморалниот имунитет (во крв).

Хуморален имун одговор

Хуморалниот имун одговор се проследуваше преку одредувањето на имуноглобулините во серум, според методот на Rook & Cameron, Engvall and Ulman.

Статистичка обработка

Статистичката обработка на податоците опфати обработка на резултатите од клиничките, лабораториските и другите испитувања.

Добиените резултати од клиничките и од другите испитувања кај испитуваната и кај контролната група статистички беа обработени со аналитички и дескриптивни постапки, односно методи.

Резултати

Резултатите и податоците се прикажани на фотографии, статистички се обработени и презентирани во табели и графички прикази.

ТАБЕЛА 1. *ПРИКАЗ НА ПРОСЕЧНИТЕ ВРЕДНОСТИ НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ ПРЕД ХИРУРШКАТА ИНТЕРВЕНЦИЈА ВО ТРИТЕ ИСПИТУВАНИ ГРУПИ И ВО КОНТРОЛНАТА ГРУПА*

	Контролна група			Радикуларни цисти		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
Просек	2,28	12,39	1,20	6,5	15,6	5,1
СД	1,019	3,96	0,35	19,8	8,8	14,1
P=				0,2920	0,0872	0,1779
	Контролна група			Резидуални цисти		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
Просек	2,28	12,39	1,20	2,5	15,2	2,8
СД	1,019	3,96	0,35	0,9	1,4	1,3
P=				0,3429	0.0000	0.0000
	Контролна група			Пародонтални цисти		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
Просек	2,28	12,39	1,20	2,5	15,3	3,2
СД	1,019	3,96	0,35	1,1	7,0	1,7
P=				0,4058	0,05	0,0000

***ТАБЕЛА 2.** ПРИКАЗ НА ПРОСЕЧНИТЕ ВРЕДНОСТИ НА ИМУНОГЛОБУЛИНИТЕ ПРЕД И ЕДЕН МЕСЕЦ ПО ТЕРАПИЈАТА ВО ТРИТЕ ИСПИТУВАНИ ГРУПИ*

	Број	Просек	Минимум	Максимум	СД
Радикуларни цисти					
IgA-пред	50	6,44960	0,250000	103,0000	19,83398
IgG-пред	50	15,56420	1,600000	45,7300	8,84192
IgM-пред	50	5,10900	0,500000	102,0000	14,09074
IgA-по 1 м	50	1,95300	0,100000	4,7500	1,08098
IgG- по 1 м	50	14.96700	1.800000	42.7100	8.90236
IgM- по 1 м	50	2,51220	0,200000	7,8000	1,61098
Резидуални цисти					
IgA-пред	50	2,55100	1,140000	4,6000	0,93140
IgG-пред	50	15,15440	4,600000	102,0000	13,96158
IgM-пред	50	2,86360	1,200000	6,6000	1,29485
IgA-по 1 м	50	3,52120	1,800000	8,9000	1,19220
IgG- по 1 м	50	13,27040	2,100000	33,2000	6,17416
IgM- по 1 м	50	2,29600	0,700000	4,6000	0,89768
Пародонтални цисти					
IgA-пред	50	2,54780	0,200000	4,7000	1,08287
IgG-пред	50	15,35840	1,500000	35,9000	7,04143
IgM-пред	50	3,20920	0,400000	7,9000	1,71278
IgA-по 1 м	50	2,06000	0,100000	4,7000	1,04335
IgG- по 1 м	50	13,39200	1,600000	41,6000	7,85264
IgM- по 1 м	50	2,26400	0,200000	6,8000	1,26568

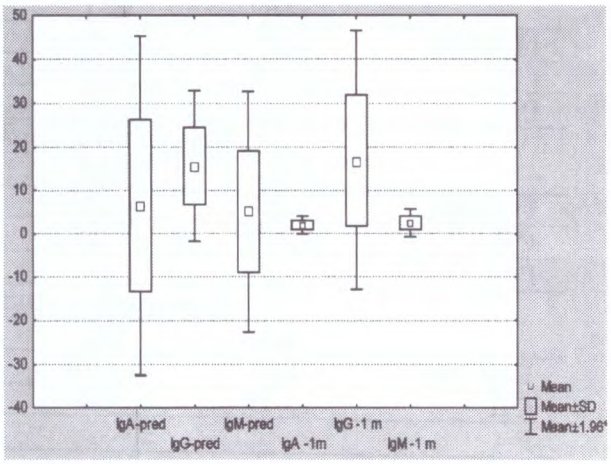
Имунолошките испитувања на хуморалниот имунитет беа извршени преку крвни анализи на имуноглобулините пред хируршката интервенција и еден месец по неа.

Разликата на просечните вредности на имуноглобулините пред терапија и просечните вредности на имуноглобулините во контролната група беа статистички сигнификантни само во групата со резидуални и пародонтални цисти, и тоа за IgG и IgM (табела 1).

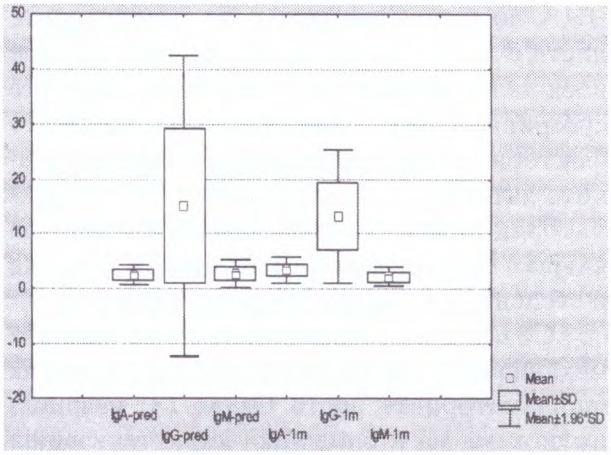
Разликата на просечните вредности на имуноглобулините (IgG, IgA и IgM) во групата со радикуларни цисти пред и еден месец по терапијата беше статистички несигнификантна (p=0,1042; p=0,6284; p=0,1982); (табела 2 и графикон 1).

Разликата на просечните вредности на имуноглобулините (IgG, IgA и IgM) во групата со резидуални цисти пред и еден месец по терапијата беше статистички сигнификантна (p=0,0000; p=0,0371; p=0,0276); (табела 2 и графикон 2).

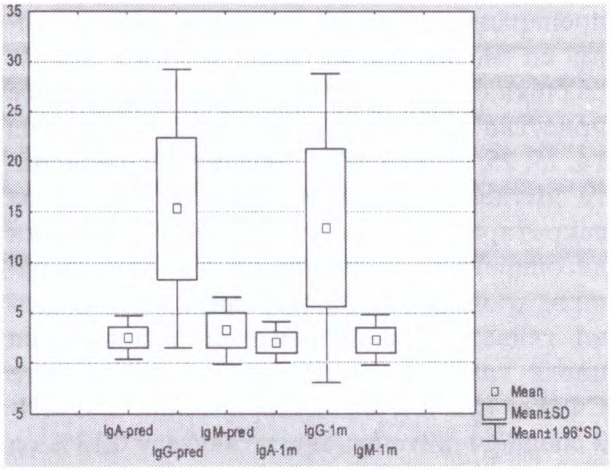
Разликата на просечните вредности на имуноглобулините (IgG,IgA и IgM) во



***Графикон 1.** Просечни вредности на имуноглобулините пред и еден месец по терапијата кај радикуларните цисти*



Графикон 2. *Просечни вредности на имуноглобулините пред и еден месец по терапијата кај резидуалните цисти*



Графикон 3. *Просечни вредности на имуноглобулините пред и еден месец по терапијата кај пародонталните цисти*

групата со пародонтални цисти пред и еден месец по терапијата е статистички несигнификантна (p=0,0647; p=0,1966; p=0,1237); (табела 2 и графикон 3).

Разликата на просечните вредности на имуноглобулините пред терапијата и просечните вредности на имуноглобулините во контролната група беа статистички сигнификантни само во групата со резидуални и пародонтални цисти, и тоа за IgG и IgM (табела 3).

Разликата регистрирана меѓу просечните вредности на имуноглобулините пред и еден месец по терапијата, во трите испитуваните групи, беше статистички несигнификантна. Тоа се должеше на случајност во нашиот примерок. Меѓу трите испитувани групи сигнификантна разлика единствено беше регистрирана за IgA по еден месец од хируршката интервенција (табела 3).

Дискусија

Сè уште постојат дилеми околу можните етиопатогенетски механизми одговорни за појавата и за развојот на цистичните промени, кои се честа појава во усната празнина. Во литературата која ни е на дофат се спомнуваат многубројни потенцијални етиолошки причинители, меѓу кои се вбројуваат микробиолошките, алерголош-

ТАБЕЛА 3. *ПРИКАЗ НА ANALYSIS OF VARIENCE (АНАЛИЗА НА ВАРИЈАНСА) МЕЃУ ТРИТЕ ГРУПИ*

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
IgA-пред	507.0523	2	253.5261	19375.91	147	131.8089	1.92344	0,149763
IgG-пред	4.1984	2	2.0992	15811.66	147	107.5623	0.01952	0,980675
IgM-пред	146.1750	2	73.0875	9954.81	147	67.7198	1.07926	0,342523
IgA-1м	76.7634	2	38.3817	180.24	147	1.2261	31.30288	0,000000
IgG-1м	89.5644	2	44.7822	8772.77	147	59.6787	0,75039	0,473983
Igm-1м	1.8228	2	0,9114	245.15	147	1.6677	0,54652	0,580134

ките, имунолошките и др. Авторите велат дека сите овие фактори на сопствен и својствен начин партиципираат во експресијата и во еволуциониот развој на цистите без разлика на нивната природа, но на не многу убедлив начин ги поврзуваат со нив. Torebinejad (16) сметал дека епителните клетки, кои се присутни во цистата, може на својата површина да имаат неоантигени, па така да претставуваат еден вид изменети сопствени антигени. Автоимуниот процес може да почне како последица на вкрстена реакција меѓу антигените на каналот на коренот со мембраните на епителните клетки на Маласазовите епителни островца. Толкувањата за природата на цистите кои потекнуваат од литературата досега се неизедначени, контрадикторни и до крај недефинирани. Оттука, се покренува прашањето за имунолошките механизми како можни фактори во етиопатогенезата на овие промени. Имено, инфламаторниот инфилтрат составен од лимфоцити и плазма клетки, како и Раселови телца, претставува еден вид аморфно изменети плазмоцити преполнети со имуноглобулини. Ова нивно присуство наведува на мислење дека постојат имунопатолошки случувања во самиот ѕид на цистата. Добиените наоди од истражувањето се еден вид потврда на сознанијата на Петровиќ (9).

Поаѓајќи од овие сознанија Suzuki (13) спровел имунохистохемиска анализа на апоптоза-поврзаните фактори во епителијалната обвивка на радикуларните цисти. Авторот поаѓа од фактот дека одделни студии сугерираат дека апоптоза-поврзувачките фактори се инволвирани во инфламаторните процеси на маргиналните периодонтални лезии, чија улога во периапикалните инфламаторни лезии останува неразјаснета.

Резултатите добиени од спроведеното испитување покажале дека епителот на гингивата на радикуларните и резидуалните цисти покажува експресија на ДНА на единечната ДНА во супрабазалните и суперфицијалните епителни клетки и Ки 67 реактивност во базалните и во парабазалните клетки. Експресијата на Ки 67 и на единечната ДНА во радикуларните и во резидуалните цисти е лесно зголемена за разлика на овие вредности добиени од гингивата. Наодите сугерираат дека апоптоза-поврзувачките фактори се инволвирани во патофизиолошките активности на периапикалните инфламаторни лезии. На овие фактори можат да влијаат структурата на епителната обвивка и степенот на инфламаторните промени.

Со цел да се разјасни улогата на имуните механизми во патогенетските случувања на инфламаторните цисти Ogawa (8) извршил имунохемиска и биолошка карактеризација на надворешните мембрански протеини на *Porphyromonas endodontalis*.

Авторот укажал на фактот дека ОМП-1 препарацијата содржи најголем број протеини со молекуларна маса со кДа 31. За разлика од нив, во ОМП 2 препарацијата се присутни протеини со молекуларна маса од 14, 15, 25, 27 и 44 кДа. Антиген специфичните имуноглобулини М (IgM), IgG и IgA од секретирачките клетки (СФЦ), ензимски дисоцираат во единечни клетки суспендирани од хронично инфламираните периапикални ткива. Кај пациентите со радикуларни цисти главните изотипови на спонтаните СФЦ се IgG. Кај радикуларните цисти ОМП-2 специфичните IgG претставуваат 0,13% од тоталните IgG. Паралелно со овие наоди авторот потврдил дека ниту една од овие мононуклеарни клетки не продуцираат антитела специфични за ОМП - 1, или липосахариди за *Porphiromonas endodontalis*.

Нашите испитувања на состојбата на имуноглобулините кај трите испитувани групи покажаа определени промени. Пред спроведувањето на терапијата IgA покажа зголемени вредности кај испитаниците со радикуларни цисти, IgG имаше зголемувања кај сите групи, додека IgM имаше зголемени вредности само кај испитаниците со радикуларни цисти. Меѓутоа, статистички сигнификантни беа само наодите за IgG и IgM кај резидуалните и парадонталните цисти.

Наодите на имуноглобулините по применетата терапија и проценката на разликите на просечните вредности меѓу нивото на

имуноглобулините пред и еден месец по терапијата покажаа статистички значајни вредности само кај групата со резидуални цисти за сите три класи имуноглобулини.

Анализата на варијансата меѓу трите групи еден месец по применетата терапија не покажа сигнификантни разлики кај вредностите на IgG и IgM, освен кај IgA. Ова може да се објасни на случајност на испитуваните примероци крв од испитаниците со екстремни вредности на имуноглобулините.

До слични резултати дошле и други автори, како Browne (1), кој нашол највисоки вредности на имуноглобулините кај радикуларните цисти (IgA - 488,9mg/100ml, IgG - 2535,4 mg/100ml, IgM - 135,6mg/100ml), за разлика од фоликуларните (IgA-2308,4 mg/100ml, IgG-1618,2 mg/100ml, IgM-155,6mg/100ml) и особено одонтогените кератоцисти (IgA-135,6mg/100ml, IgG-491,9 mg/100ml, IgM-54,1mg/100ml).

Врз база на добиените наоди може да се заклучи дека кај пациентите со сите три типа инфламаторни цисти (пародонтални, резидуални и радикуларни) пред терапијата биле евидентирани промени во серумските имуноглобулини, кои сугерираат абериран имун одговор. По спроведената терапија вредностите на носителите на хуморалниот имунитет (IgA, IgG IgM) беа нормализирани кај испитуваната група. Сметаме дека екстирпацијата на инфламаторните цисти, кои на некој начин претставуваат континуирани хронични дразби, се вистински терапевски избор за подобрување на општиот имунолошки статус.

IMMUNOLOGIC ALTERATIONS AMONGST INFLAMMATORY CYSTS

Dimitrovski O.

Summary

The aim of this study is to verify eventual similarities and variations regarding the immune response amongst radicular, residual and periodontal cysts.

A group of 150 patients is examined with clinically verified diagnosis of inflammatory cyst and control group consisted of 35 individuals. Each consecutive group consisted of 50 subjects. Specific clinical and laboratory tests are completed on every single participant in this research.

All obtained results from the research groups of this experimental study are compared with: control group – prior and after the therapy from immunological aspect.

Immune status of every single participant in all three study groups and the control group are recorded through qualitative and quantitative assessments of humeral immunity. Humoral immunity trials are conducted through blood analysis of immunoglobulin levels prior the surgical intervention and one month after it.

Variations of average values of immunoglobulines before therapy and average values of immunoglobulines in the control group are statistically significant only at the groups with residual and periodontal cysts, particularly, for IgG and IgM. Variation of average values of immunoglobulines (IgG, IgA and IgM) in the research group with radicular cysts prior and one month after the therapy is statistically insignificant (p=0,1042; p=0,6284; p=0,1982).

Variations of average values of immunoglobulines (IgG, IgA and IgM) in the research group with residual

cysts prior and after the therapy is statistically significant (p=0,0000; p=0,0371; p=0,0276).

Registered difference between average values of immunoglobulines prior and one month after the therapy, amongst three research groups, is statistically insignificant. This is due to our randomized sample. Significant discrepancy is registered for IgA one month after the surgical intervention between all three research groups. Variables analysis between all three groups one month after therapy administration does not demonstrate significant difference in levels of IgG and IgM, except for the IgA levels. This can be atributed to the randomized blood sample analysis of the participants with extreme immunoglobulin values.

Key words: oral surgery, jaw bone cysts, inflammatory, humoral immunity

Литература

1. Browne RM, Rippin JW. Autofluorescent granular cells in odontogenic cysts. Histopathology. 1984 Nov;8(6):937-45.
2. Dolby A.E, Walker D.M, Matthews N. Introduction to oral immunology. Eduard Arnold Publishing, London, 1981.
3. Gao Z, Mackenzie IC, Rittman BR, Korszun AK, Williams DM, Cruchley AT. Immunocytochemical examination of immune cells in periapical granulomata and odontogenic cysts. J Oral Pathol. 1988 Feb;17(2):84-90.
4. Harvey W, Gordon D, Sajeda M, Evans A, Harris M. Evidence for fibroblasts as the major surce of prostacyclin and prostaglandin synthesis in dental cyst in man. Arch Oral Biol 1984; 3:29.
5. Johannessen AC, Nilsen R, Skaug N. Enzyme histochemical characterization of mononuclear cells in human dental periapical chronic inflammatory lesions. Scand J Dent Res. 1984 Aug;92(4):325-33.
6. Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Quantification of PCNA+ cells within odontogenic jaw cyst epithelium. J Oral Pathol Med. 1994 Apr;23(4):184-9.
7. Li TJ, Browne RM, Prime SS, Paterson IC, Matthews JB. p53 expression in odontogenic keratocyst epithelium. J Oral Pathol Med. 1996 May;25(5):249-55.
8. Ogawa T, Kuribayashi S, Shimauchi H, Toda T, Hamada S. Immunochemical and biological characterization of outer membrane proteins of Porphyromonas endodontalis. Infect Immun. 1992 Nov;60(11):4528-33.
9. Petrovic V. Prostaglandin F2 alpha level in radicular cyst fluid Bull. Group. Int Res Sc Stom et Odont. 1986; 25:9.
10. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C. P53 protein expression in odontogenic cysts. J Endod. 2001 Jul;27(7):459-61.
11. Slootweg PJ. p53 protein and Ki-67 reactivity in epithelial odontogenic lesions. An immunohistochemical study. J Oral Pathol Med. 1995 Oct; 24(9):393-7.
12. Stoll C, Stollenwerk C, Riediger D, Mittermayer C, Alfer J. Cytokeratin expression patterns for distinction of odontogenic keratocysts from dentigerous and radicular cysts. J Oral Pathol Med. 2005 Oct;34(9):558-64.
13. Suzuki T, Kumamoto H, Kunimori K, Ooya K. Immunohistochemical analysis of apoptosis-related factors in lining epithelium of radicular cysts. J Oral Pathol Med. 2005 Jan;34(1):46-52.
14. Takahashi K, MacDonald DG, Kinane DF. Analysis of immunoglobulin-synthesizing cells in human dental periapical lesions by in situ hybridization and immunohistochemistry. J Oral Pathol Med. 1996 Jul;25(6):331-5.
15. 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 Aug;23(8):513-6.
16. Torabinejad M. The role of immunological reaction in apical cyst formation and fate of epithelial cells after root canal therapy: a theory. Int J Oral Surg. 1983 Feb;12(1):14-22.