



**Универзитет “Св.Кирил и Методиј”,
Стоматолошки Факултет
Катедра за Орална Хирургија**

**ВЛИЈАНИЕТО НА ОДОНТОГЕНИТЕ
ИНФЛАМАТОРНИ ЦИСТИ ВРЗ ЛОКАЛНИОТ И
СИСТЕМСКИОТ ИМУН ОДГОВОР НА
ОРГАНИЗМОТ ПРЕД И ПО НИВНАТА ХИРУРШКА
ТЕРАПИЈА**

Докторска дисертација

Кандидат:

Д-р Ирена Стојанова

Ментор:

Проф. Д-р Оливер Димитровски

Скопје, 2023

АПСТРАКТ

Одонтогените инфламаторни цисти се најчесто застапени одонтогени цисти во клиничката пракса и можат да завршат со компликации поради нивната дијагностика, ненавремена или неадекватна терапија и истите може да претставуваат потенцијални фокални жаришта со влијание врз други органи и системи во организмот. Имунопатолошките реакции заземаат доминатна улога во нивната етиопатогенеза.

Цел на ова истражување беше преку рендегенолошка, хистопатолошка, имунохистохемиска анализа на застапеноста и дистрибуција на Т и В лимфоцитите и имунолошка анализа преку верификација на вредностите на имуноглобулините IgA, IgG и IgM во серумот пред и еден месец по хируршка терапија кај пациенти со одонтогени инфламаторни цисти да се докаже влијанието на нивното присуство врз локалниот и системскиот имун одговор.

Применети научни методи и начин на работа: Во студијата беа вклучени 63 пациенти од двата пола со дијагноза на одонтогени инфламаторни радикуларни цисти поделени во три групи (Група 1-пациенти со радикуларни цисти-23, Група 2-пациенти со резидуални цист-20 и, Група 3-пациенти со пародонтални цисти-20). Направени беа имунолошки анализи на крвта со цел одредување на вредностите на имуноглобулините IgA, IgG и Ig M пред хируршката интервенција на Клиниката за клиничка биохемија. Оперативна интервенција со енуклеација на цистата *in toto*-Cystaectomy (Partch II) беше изведена на Клиниката за орална хирургија. Хистопатолошка и имунохистохемиска анализа на CD3, CD4, CD8, CD20 и CD68 markerите беше спроведена преку Dako EnVision Flex системот за детекција на Институтот за патолошка анатомија. Имунолошки анализи на крвта беа направени и еден месец по хируршката интервенција во апаратот Cobas 6000 model c501 (Roche, Germany).

Резултати: Добиените наоди од рендгенолошките иследувања го потврдија присуството на инфламаторните цисти во двете вилици. Преку хистопатолошките анализи се постави дијагнозата на сите три вида на одонтогени инфламаторни радикуларни цисти со присутен повеќеслоен плочест епител, присутни холестрински кристали и преовладуваше мешан тип на воспалителен инфилтрат.

Со имунохистохемиските иследувања се дефинираше доминантното присуството на Т лимфоцити (CD3) кај радикуларните цисти - $60,87 \pm 20,59\%$,



резидуалните цисти – $69,50 \pm 10,99\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $53 \pm 5,71\%$ и беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD3-T лимфоцити за ($p=0,0001$). Се потврди присуството на суппопулациите на Т лимфоцитите, доминантно застапените CD4-помошните хелпер лимфоцити кај радикуларните цисти - $61,74 \pm 21,19\%$, резидуалните цисти - $73,25 \pm 12,59\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $52,50 \pm 5,50\%$ и утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD4-T лимфоцити за ($p=0,00001$) наспроти CD8- цитотоксичните Т лимфоцити кај радикуларните цисти - $12,17 \pm 5,39\%$, резидуалните цисти - $15,90 \pm 9,11\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $6,65 \pm 3,03\%$ и утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD8-T цитотоксични лимфоцити за ($p=0,0001$). Се дефинираше присуството на CD20 - В лимфоцитите кај радикуларните цисти - $26,59 \pm 12,57\%$, резидуалните цисти - $22,25 \pm 10,32\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $45,50 \pm 6,05\%$ и утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD20-В лимфоцити за ($p=0,00001$). CD68-макрофагите беа застапени кај радикуларните цисти - $14,26 \pm 15,89\%$, резидуалните цисти - $15,75 \pm 13,59\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $4,8 \pm 1,88\%$ и утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD68 за ($p=0,00001$). За сите три испитувани параметри на хуморалниот имунитет (IgA, IgG и IgM во серум), кај пациентите согледана беше сигнификантна разлика во прилог на намалување на нивните вредности 1 месец после оперативната интервенција споредено со пред интервенција. За група 1 радикуларни цисти имаше сигнификантно повисоко ниво на сите три вида имуноглобулини и тоа за IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата за ($p=0,0001$), за IgG за ($p=0,00004$) и за IgM за ($p=0,0093$). За група 2 резидуални цисти имаше сигнификантно повисоко ниво на сите три вида имуноглобулини и тоа за IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата за ($p=0,0005$), за IgG за ($p=0,00009$) и за IgM за ($p=0,0004$). За група 3 пародонтални цисти имаше сигнификантно повисоко ниво на сите три вида имуноглобулини и тоа за IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата за ($p=0,00008$), за IgG за ($p=0,0002$) и за IgM за ($p=0,00009$). Во меѓугрупната споредба кај трите групи (радикуларни, резидуални, пародонтални) во однос на секој од анализираните имуноглобулини IgA, IgG и IgM во серумот, имаше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти само во однос на нивото на IgM во серум пред операција за ($p=0,0006$) и еден месец по терапијата и тоа кај пародонталните латерални цисти споредено со радикуларните цисти за ($p=0,0039$)



и споредено со резидуалните цисти за ($p=0,0007$).

Заклучок: Со употреба на хистопатолошка и имунохистохемиска анализа се докажа присуството на локалниот (целуларниот и хуморалниот) имун одговор и нивната улога во етиопатогенезата и развој на цистата, додека со имунолошките анализи преку разликите во вредностите на серумските имуноглобулините се потврди присуството на хуморалниот имун одговор на системско ниво, а сето тоа укажува од важноста на раната детекција и терапискиот пристап на одонтогените инфламаторни цисти.

Клучни зборови: Одонтогени инфламаторни цисти, Т и В лимфоцити, хистопатолошка, имунохистохемиска, имунолошка анализа, локален, системски, хуморален, целуларен имун одговор, имуноглобулини IgA IgG и, IgM.



ABSTRACT

Odontogenic inflammatory cysts are the most common odontogenic cysts in clinical practice and can often end in complications due to their diagnosis, untimely or inadequate treatment, and they can represent potential focal points with an impact on other organs and systems in the human body. Immunopathological reactions play a dominant role in their etiopathogenesis.

The aim of this research was through x-ray, histopathological, immunohistochemical analysis of the representation and distribution of T and B lymphocytes and immunological analysis of verification the level of immunoglobulins IgA, IgG and IgM in the serum before and one month after surgical therapy in patients with odontogenic inflammatory cysts to prove the influence of their presence on the local and systemic immune response.

Applied scientific methods and method of work: The study included 63 patients of both sexes with a diagnosis of odontogenic inflammatory radicular cysts divided into three groups (Group 1-patients with radicular cysts-23, Group 2-patients with residual cysts-20 and Group 3-patients with periodontal cysts-20). Immunological analyzes of the blood were performed in order to determine the values of immunoglobulins IgA, IgG and Ig M before the surgical intervention at the Clinic for Clinical Biochemistry. Surgical intervention with enucleation of the cyst in toto-Cystaectomy (Partch II) was done at the Clinic for Oral Surgery. Histopathological and immunohistochemical analysis of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 markers were done using the Dako EnVision Flex detection system at the Institute of Pathological Anatomy. Immunological analyzes of the blood were performed one month after the surgical intervention in the Cobas 6000 model c501 device (Roche, Germany).

Results: The findings obtained from the X-ray examinations confirmed the presence of inflammatory cysts in both jaws. Histopathological analyzes established the diagnosis of all three types of odontogenic inflammatory radicular cysts with the presence of multilayered squamous epithelium, cholesterol crystals and a predominant mixed type of inflammatory infiltrate. Immunohistochemical studies defined the dominant presence of T lymphocytes (CD3) in radicular cysts - $60.87 \pm 20.59\%$, residual cysts - $69.50 \pm 10.99\%$ and in periodontal



lateral cysts - $53 \pm 5.71\%$ and a significant difference was determined between the three types of odontogenic cysts regarding the level of CD3-T lymphocytes ($p=0.0001$).

The presence of subpopulations of T lymphocytes was confirmed, the predominantly represented CD4 helper lymphocytes in radicular cysts - $61.74 \pm 21.19\%$, residual cysts - $73.25 \pm 12.59\%$ and in periodontal lateral cysts - $52.50 \pm 5.50\%$ and a significant difference was determined between the three types of odontogenic cysts in terms of the level of CD4-T lymphocytes ($p=0.00001$) versus CD8- cytotoxic T lymphocytes found in radicular cysts - $12.17 \pm 5.39\%$. residual cysts - $15.90 \pm 9.11\%$ and in periodontal lateral cysts - $6.65 \pm 3.03\%$ and a significant difference was determined between the three types of odontogenic cysts regarding the level of CD8-T cytotoxic lymphocytes for ($p= 0.0001$). The presence of CD20 - B lymphocytes in radicular cysts - $26.59 \pm 12.57\%$, residual cysts - $22.25 \pm 10.32\%$ and in periodontal lateral cysts - $45.50 \pm 6.05\%$ was determined and a significant difference between the three types of odontogenic cysts regarding the level of CD20-B lymphocytes by ($p=0.00001$). CD68-macrophages were represented in radicular cysts - $14.26 \pm 15.89\%$, residual cysts - $15.75 \pm 13.59\%$ and in periodontal lateral cysts - $4.8 \pm 1.88\%$ and a significant difference was determined between the three types of odontogenic cysts in relation to the level of CD68 for ($p=0.00001$). For all three investigated parameters of humoral immunity (IgA, IgG and IgM in serum), a significant difference was observed in the patients in addition to a decrease in their values 1 month after the surgical intervention compared to before the intervention. For group 1 radicular cysts, there was a significantly higher level of all three types of immunoglobulins, for IgA in serum before the intervention compared to 1 month after it for ($p=0.0001$), for IgG for ($p=0.00004$) and for IgM for ($r=0,0093$). For group 2 residual cysts, there was a significantly higher level of all three types of immunoglobulins, for IgA in serum before the intervention compared to 1 month after it for ($p=0.0005$), for IgG for ($p=0.00009$) and for IgM for ($r=0,0004$). For group 3 periodontal cysts, there was a significantly higher level of all three types of immunoglobulins, for IgA in serum before the intervention compared to 1 month after it for ($p=0.00008$), for IgG for ($p=0.0002$) and for IgM for ($r=0,00009$). In the intergroup comparasion the three groups of odontogenic inflammatory cysts (radicular, residual, periodontal) in relation to each of the analyzed immunoglobulins IgA, IgG and IgM in serum, there was a significant difference between the three types of odontogenic cysts only in relation to the level of IgM in serum before surgery for ($p=0.0006$) and one month after therapy for periodontal lateral cysts compared to radicular cysts for ($p=0.0039$) and compared to residual cysts for ($p=0.0007$).



Conclusion: With the use of histopathological and immunohistochemical analyses, the presence of the local (cellular and humoral) immune response and their role in the etiopathogenesis and development of the cyst was proven, while the presence of the humoral immune response to the systemic immune response was confirmed by immunological analyzes through the differences in the values of serum immunoglobulins levels. All of this indicate the importance of early detection and therapeutic approach to odontogenic inflammatory cysts.

Key words: Odontogenic inflammatory cysts, T and B lymphocytes, histopathological, immunohistochemical, immunological analysis, local, systemic, humoral, cellular immune response, immunoglobulins IgA IgG and, IgM.



СОДРЖИНА

1. ВОВЕД

2. ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

3. ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ

4. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА

5. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ

6. ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ

7. ЗАКЛУЧОК

8. СПИСОК НА КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА И ДРУГИ ИЗВОРИ

9. ПРИЛОЗИ

10. АВТОРЕЗИМЕ



СПИСОК НА КРАТЕНИЦИ

Rtg – Рендген

CBCT - Cone Beam Computed Tomography (Компјутеризирана Томографија со Конусен Зрак)

H&E- Hematoxylin Eosin (HE) боење

IHC - Имунохистохемија

CD - The cluster of differentiation (CD)-Број на диференцијација

CD3- Т лимфоцити

CD4- помошници-хелпер Т лимфоцити

CD8-цитотоксични Т лимфоцити

CD20- В лимфоцити

CD68- Макрофаги

Ig- Имуноглобулини



1. ВОВЕД

Одонтогените инфламаторни цисти се патолошки промени коишто често се застапени во клиничката пракса и можат да завршат со компликации поради нивната дијагностика, нивната ненавремена или неадекватна терапија, штетното влијание врз општата здравствена состојба како и можноста да претставуваат потенцијални фокални жаришта со влијание врз други органи и системи во организмот.

Актуелноста на изучувањето на овие патолошки лезии е се поголема поради барањето одговори на многубројните контроверзии и енигми кои ги следат сложените и недоволно разјаснети етиопатогенетски промени коишто настануваат при нивното формирање, раст и нивната перзистенција во усната празнина.

Цистите претставуваат ќесести формации кои се изградени од сврзоткивна обвивка чија внатрешна површина е обложена со епителна мембрана.

Внатрешниот епителен слој ја ограничува нејзината празнина и на тој начин прави близок контакт со цистичната содржина.

Надворешната обвивка на цистата налегнува на околната коска и со тоа се отстварува тесна врска помеѓу различни видови на ткива од каде произлегува фактот дека не се отстварува само механичка, туку и хуморална врска бидејќи на неа се одигруваат низа имунопатолошки збиднувања.

Вообичаено цистите се последица на повеќе комплексни патогенетски механизми во кои најчесто се споменува влијанието на патогенетскиот ефект на предизвикувачот и намалената имунолошка одбрана локално во ткивото, но и пошироко во организмот. [1]

Специфичното настанување, независниот и прогредиентен раст и сложеноста на случувањата во цистичната обвивка се предмет на многубројни клинички, микробиолошки, хистопатолошки и имунолошки испитувања што допринесуваат за разбирање на некои закономерности на настанувањето и растот на овие лезии. Од друга страна употребата на голем број на нови технолошки можности и развојот на биохемиските методи придонесуваат да се предложат нови хипотези за појавата и еволуцијата на цистичните лезии

Тоа претставува и своевиден доказ на актуелноста на овој проблем, не само од гледна точка на патогенеза, туку и од гледна точка од можните дијагностичко-терапевски проблеми како и последиците од нивното постоење.

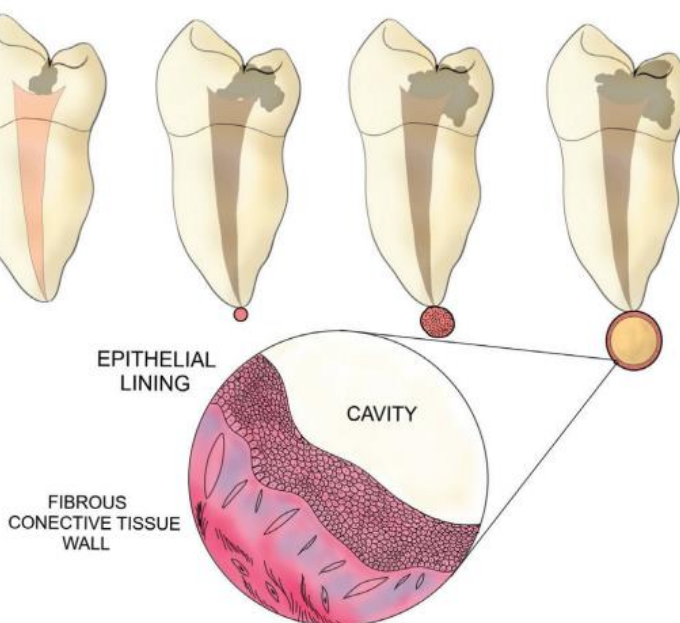


И покрај бројните разидувања меѓу авторите во однос на механизмот на раст на цистите, постојат истомисленици кои сметаат дека епителот за одонтогените инфламаторни цисти потекнува од остатоците на Хертвинг-овата мембрана кои се наоѓаат во периодонциумот на забите, а се последица на нејзината потполна дезинтеграција.[2]

Овие насобири на епител се нарекуваат Маласезови епителни островца и се наоѓаат во состојба на мирување се додека некој стимулус не делува врз нив.

Под влијание на бактериите и нивните продукти или под дејство на некои други фактори (механички, хемиски и антигени) се менува метаболичката активност на овие клетки и почнува нивната пролиферација. Освен Маласезовите клетки, извор на епителни клетки можат да бидат и епителните клетки на синусот, фистулозен канал и цервикуларни епителни клетки. [3]

Оттука произлегува дека основниот предуслов за појавата на инфламаторните цисти е претходно присуство на епител (Слика 1) на местото на развој на цистата и инфламаторен стимулус. [4]



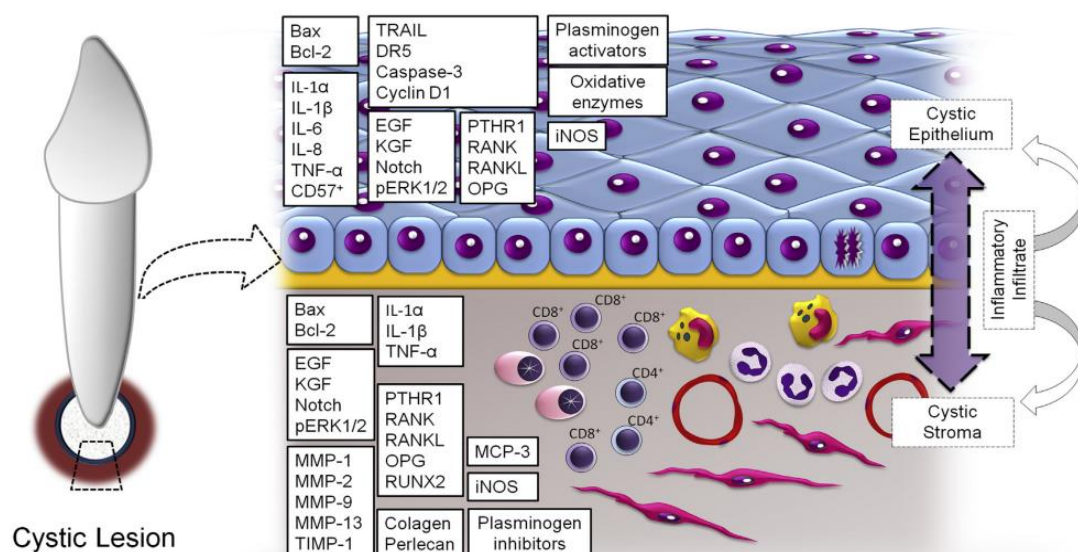
Слика 1 Шематски приказ на настанување на циста

<https://www.intechopen.com/chapters/63320>



Во услови на присутна инфламација, бројот на епителни клетки расте, се зголемува бројот на Маласезови или други епителни клетки, се зголемува локалниот метаболизам, факторите на иритација придонесуваат епителните клетки да пролиферираат и на тој начин ја отежнуваат исхраната на оние клетки кои лежат во меѓуепителните слоеви, за да на крајот истата биде оневозможена и клетките подлежат на масна и хидроскопна дегенерација. (Слика 2)

Како резултат на сето ова настануваат празни простори кои низ продолжена пролиферација на периферните и дегенерација на епителните маси стануваат се поголеми, конфлуираат меѓу себе се до моментот на формирање на празнина ограничена со епител која всушност е циста.[5]



Слика 2. Шематски приказ на биолошките фактори поврзани со патогенезата на радикуларните цисти изразена во епителот и сврзното ткиво

www.jendodon.com

Многу автори се обидуваат да одговорат на прашањето за патогенезата на вистинските цисти.

Во процесот на развој на цистичната формација евидентирани се три фази: фаза на иницијација (епителна пролиферација), фаза на формирање на микропукнатина обложена со епител и фаза на зголемување на обемот на цистата.[6]



Во првата фаза започнува пролиферација на епителот. Со делување на стимулусите најчесто од инфективна природа доаѓа до пролиферација на епителните клетки.

Опишани се три основи начини на кои микроорганизмите допринесуваат за ширење на инфламацијата во периапикалното ткиво.

Првиот начин е преку секреција на протеолитички ензими (хијалуронидаза, колагеназа, протеаза, фибринолизини) кои го разградуваат окоlnото ткиво.

Другиот начин е преку ослободување на одредени продукти (LPS-липополисахарид, токсини, ензими) кои ги стимулираат клетките на домаќинот да излучуваат ензими кои имаат способност за дегенерација на ткивото.

Третиот начин на кој бактериите делуваат е преку активација на имуните клетки на домаќинот кои излучуваат цитокини кои се најмоќни стимулатори на пролиферација.

Втората развојна фаза е создавањето на микропукнатина која од патогенетски аспект претставува критична фаза кога почнува создавањето на цистичната формација која продолжува со својот независен раст кој е условен од различни фактори. Во втората фаза епителот го обложува оформениот цистичен кавитет.

Во оваа фаза постојат две хипотези [7]

1. Хипотезата на нутритивен дефицит се базира на претпоставката според која централните клетки се способни да го одделат епителното ткиво од нутритивниот извор што условува негова некроза и дегенеративна коликвација.

Вака добиениот некротичен супстрат привлекува неутрофили и гранулоцити, формира микрокавитети кои содржат епителни клетки, инфилтрати од леукоцити, ткиво со присутен ексудат, ограничено со напластен сквамозен епител.

2. Хипотезата на абсцесен кавитет го застапува гледиштето според кое пролиферацијата на епителот го опкружува секундарниот абсцес, а тоа е цистата. Во тие околности на сврзно ткиво и деловите на микрокавитетите се покриваат со епителни клетки.

Завршната (третата) фаза започнува со зголемување на обемот на цистата и можно е да влијае врз големината на цистата, поради што истата може енорно да порасне, да ги загрози соседните коскени структури или да биде место за развој на акутна инфекција. Сеуште е недоволно разјаснет процесот на зголемување на цистата.[8, 9]

Проследувајќи го патот на етиопатогенезата на одонтогените инфламаторни



цисти, во својата конечна форма истите го потврдуваат општиот поим на циста, која од патоанатомски аспект претставува празнина обложена со епител, ограничена од околината со фиброзно ткиво и исполнета со течност.

Одонтогените инфламаторни цисти можат да се развијат во акутна и хронична форма во зависност од должината на траењето на иритацијата, бројот и вирулентноста на микроорганизмите, степенот на нивната вируленција, како и одбрамбените механизми на организмот -домаќин.

Од исклучителна важност е особината на одонтогените инфламаторни цисти да перзистираат долго време, дури и повеќе години без никакви симптоми, без клинички манифестации, како резултат на поставената рамнотежа помеѓу одбрамбените реакции на организмот и агенсите присутни на местото на појавување на цистичната лезија.[10]

Во последните години се смета дека доминатна улога во патогенезата на цистите заземаат имунопатолошките реакции.

Piatelli et al. сметаат дека појавувањето и развојот на инфламаторните цисти е условено од имунолошките реакции. [11]

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

Гледано од тој аспект бројни се теориите што произлегуваат од многу истражувања чија проблематика е поврзана токму со имунолошките збиднувања во пародонтално ткивниот комплекс. [12]

Современите сознанија за природата на имунолошките реакции се големи, но сепак не е можно нивните принципи да се дефинираат во целост.

Имено, на дразбата од туѓите антигени организмот може да одговори со создавање на специфични антитела (хуморален имун одговор) или со активација на сензибилизирани Тлимфоцити (целуларен имун одговор). [13]

Во хуморалниот имун одговор посредуваат антителата кои се краен продукт на плазма клетките, а претставуваат завршен облик во диференцијацијата на В-лимфоцитите.

Кога солубилните антигени ќе навлезат во лимфниот систем (обично преку лимфните јазли) истите се препознаени од антиген презентирачките клетки (APC) како макфофагите и дендритичните клетки. Антигените се презентираат во комплекс со HLA Class-II молекулите на Т лимфоцитите што содржат CD4 рецептори познати како 'helper cells', помошни клетки.



Активираниите хелпер клетки секретираат цитокини како интерлеукин IL-4 кој ги стимулира В лимфоцитите кои се диференцираат во плазмацити (плазма клетки) и мемориски В клетки.

Плазмацитите иницијално продуцираат IgM антитела. Интеракцијата со другите рецептори презентирани на В лимфоцитите со Т лимфоцитите и нивните рецептори индуцира продукција на IgG антитела.

Јачината на имуниот одговор е регулирана од Т helper (Т лимфоцити кои имаат CD4 рецептори) и Т suppressor (Т лимфоцити кои имаат CD8 рецептори).

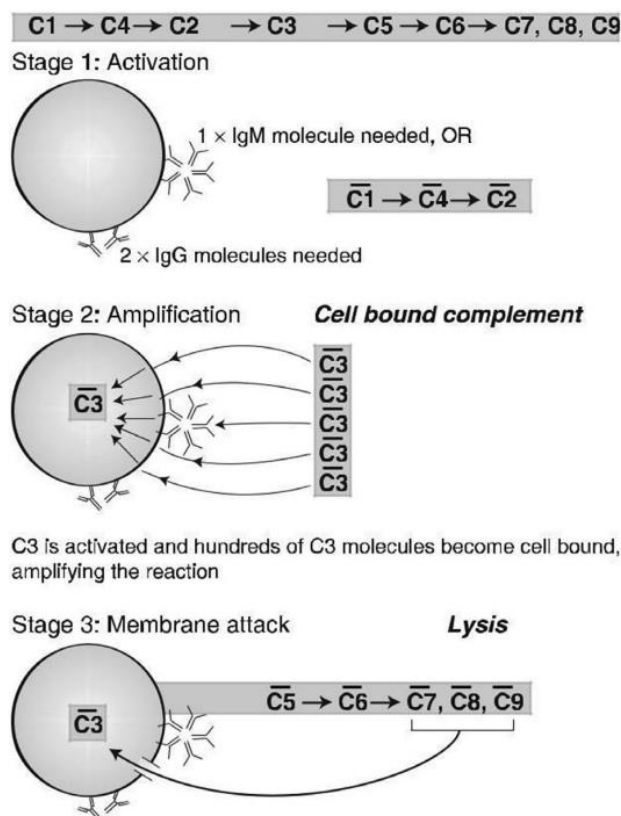
Хелпер помошните клетките го зголемуваат имуниот одговор, а супресорните клетки го стопираат имуниот одговор или ја регулираат продукцијата на антитела.

Плазмацитите продолжуваат да секретираат антитела неколку недели по нивната активација. Мемориските В клетки остануваат во организмот многу години и покажуваат висок афинитет кон антогенот кој ја стимулирал нивната активација.

Антителата припаѓаат на групата на специфично реактивни имуноглобулини чија структурна карактеристика е специфична бифункционална молекула. Нивната основна функција е во спречување на пробивањето на антигените и нивно отстранување од имуниот систем.

Хуморалниот имунитет учествува во заштита од екстрацелуларните микроорганизми преку неутрализација на микроорганизмите и нивните токсини. Посредници во хуморалниот имун одговор се групата протеини кои спаѓаат во комплемент системот. (Слика 3)





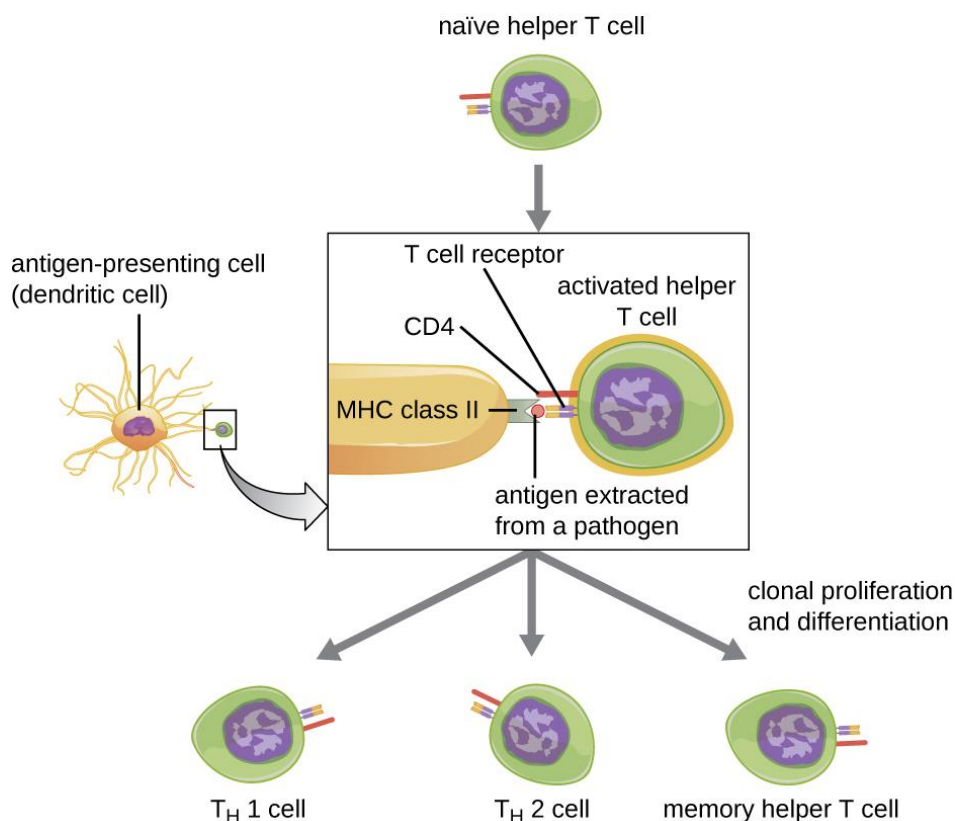
Слика 3. Класичен пат на активација на комплемент системот

[Introduction to Blood Transfusion: From Donor to Recipient: ISBT Science Series: Vol 15, No S1 \(wiley.com\)](#)

Носители на целуларниот имун одговор се Т лимфоцитите. Нивната улога се манифестира преку способноста на специфичен имун одговор на организмот кон туѓите антигени.

Целуларниот (клеточен) имунитет учествува во одбрана на организмот од интрацелуларни микроорганизми (бактерии, протозои, габи, вируси) кои се фагоцитирани, но резистентни на протеолитичките ензими или излегле од фагозомите, преживуваат и се умножуваат во цитоплазмата на воспалените клетки.





Слика 4. Шематски приказ на Т лимфоцити и клеточен имун одговор

https://ecampusontario.pressbooks.pub/app/uploads/sites/159/2018/07/OSC_Microbio_18_03_Tcellact.jpg

Настанувањето на ефекторните Т лимфоцити е низ неколку фази. Антигенската стимулација предизвикува активација на Т лимфоцитите преку препознавање на антигените, активирање на Т лимфоцитите преку производство на цитокини кои стимулираат пролиферација на Т лимфоцити специфични за дадениот антиген.

Настанува бластна трансформација на Т лимфоцитите и создавање на ефекторни Т лимфоцити кои го напуштаат периферното лимфно ткиво, мигрираат до местото во органирот кое е инфицирано и ги отстрануваат микроорганизмите, а потоа умираат и мемориски Т лимфоцити кои функционално се неактивни, долго живеат (неколку месеци, години) и циркулираат низ организмот и се спремни брзо да реагираат при повторна средба со истиот микроорганизам.

Докажано е дека за различни активности на Т лимфоцитите постојат посебни суппопулации.



Откривањето на моноклоналните антители и нивната примена во имунохистохемиската дијагностичка постапка [14] има сериозна партиципација во откривањето на одредени поткласи на Т лимфоцити како Т Лимфоцити помошници, индусери кои продуцираат цитокини кои од своја страна ги стимулираат В лимфоцитите, цитотоксични-супресорни Т лимфоцити кои вршат цитолиза на целни клетки и др.

The cluster of differentiation (CD) е протокол за идентификација на површинските молекули на клетката кои овозможуваат таргетирање на различни видови на фенотипови на клетките.

За дефинитивен одговор околу улогата на сложените имуни реакции кај овие заболувања битни се параметрите кои произлегуваат од хистопатолошката анализа и дистрибуцијата на клетките кои се присутни во воспалителниот инфилтрат во цистичните лезии и неговата најблиска околина.

Се смета дека конзистенцијата на цистичната содржина е променлива и често варира од жолта течност до полусиреста маса во која можат да се најдат воспалителни и епителни клетки, бактерии, холестерински кристали и белковини.

Прифатено е мислењето дека присуството на холестерински кристали е карактеристично за одонтогените инфламаторни цисти.

Имуноглобулините претставуваат составен дел од цистичниот флуид. Различните фракции на имуноглобулини демонстрираат различна застапеност, (IgA 488,9 mg/100ml, IgG 2,535mg/100ml и Ig M 135,6mg/100ml). Цистичните протеини делумно потекнуваат од серумот и за разлика од него содржат повеќе солубилни протеини (помалку албумини, повеќе бета и гама глобулини).

Во однос на дистрибуцијата на клетките во воспалителниот инфилтрат, некаде застапеноста на В клетките превалира над вредностите на Т лимфоцитите. Во одделни студии податоците се обратни, односно Т клеточната популација е доминантна. Ваквите и слични наоди отвараат нови полиња на истражување во овие сеуште до крај неразјаснети области. [15]

Одонтогените инфламаторни цисти се одликуваат со голема разновидност од што произлегуваат различните морфолошки карактеристики меѓу нив.

Според последната ревизија на Класификацијата на Светската Здравствена Организација (WHO) на одонтогените инфламаторни цисти од 2017 година [16, 17] истите се поделени во две големи групи:



- Радикуларни (апикални цисти, резидуални, пародонтални-латерални) и
- Колатерални инфламаторни цисти.

Радикуларните цисти се најчесто застапени цисти во вилиците и нивното инфламаторно потекло е асоцирано со присуство на авитален заб.

Овие цисти се развиваат од Маласезовите епителни островца локализирани во периодонталниот простор и најверојатно се последица на некој иритирачки фактор.

Во оваа група се спомнуваат резидуалните цисти останати во вилиците после екстракција на афектираните заби. Тие настануваат со пролиферација на епителни клетки од коскното ткиво по тераписки третман. Најчесто се последица на неправилна и нецелосна киретажа на периапикални процеси по екстракција на забите или се резултат на заостанат дел на веќе постоечки висти кои не се потполно енуклеирани при хируршка терапија.

Пародонталните радикуларни цисти се развиваат во латералниот пародонциум под цервикалниот припој од епителни клетки на париодонциумот или од припојниот епител. Овие цисти обично се асоцирани со латерален коренски канал на зафатените забите.

Останатите инфламаторни цисти се сместени во втората група под терминот инфламаторни колатерални цисти којшто за прв пат се употребува во Класификацијата.

Тоа се парадентални цисти што произлегуваат од долните трети молари и мандибуларни букални бифуркациони цисти коишто настануваат на букалната површина при ерупција на долните први и втори молари. [18] Етиопатогенезата на овие патолошки лезии е сеуште потполно непозната, иако се верува дека тие би можеле да потекнуваат од редуцираниот епител на емајлот или од сулкусниот епител.

Овие цисти се сретнуваат во литературата под терминологијата инфламаторни парадентални цисти кои се интерпретираат како парарадикуларни цисти асоцирани со витален заб кој е делумно или целосно еруптиран и е диференцијално дијагностички знак од латералните радикуларни цисти каде афектираниот заб е авитален.

Се смета дека токму преку имунохистохемиски анализи со употреба на имунохистохемиски маркери се овозможува поуниформен пристап кон поставување на дијагнозата и истите се индикатори во прогнозата на патологијата на одонтогените инфламаторни цисти. [19] Независно на која група и припаѓаат, одонтогените инфламаторни цисти се недоволно истражени од етиопатогенетски аспект.



Дијагностиката и терапијата на одонтогените инфламаторни цисти претставува предизвик поради нивната честа застапеност во орофацијалната регија. Нивната еволуција е спора и се карактеризира со бавен, експанзивен и неинфилтриран раст. Тоа упатува кон доказот на нивната бенигна биолошка природа која може да достигне сериозни димензии доколку истите не се дијагностицираат на време или доколку истите неадекватно се третираат.

Растот на радикуларните цисти не е секогаш пратен со присуство на клиничка симптоматологија, што зависи од етиолошкиот фактор на настанување на периапикалните лезии.

Кај радикуларните цисти кои настануваат како резултат на кариес или некроза, односно хронична инфекција на коренскиот канал присутни се знаци на хронична или акутна инфламација, додека кај периапикалните лезии кај кои етиолошки фактор не е кариес и настануваат како резултат на траума, термички или хемиски дразби, потенцијалното настанување и раст е спор и без акутна егзацербација.

Клиничките наод на инфламаторните цисти се поврзува со нивниот прогресиентен раст и истите формираат промени на коската, даваат безболен оток кој обично не е пратен со симптоми се додека не дојде до инфекција. На почетокот отокот е тврд, а подоцна доаѓа до истенчување на коската и ресорпција на коскениот сид што на палпација се чувствува како флукуација, може да постои променет колоритет на меките ткива (слузокожата е плавичасто обоена.), присутен феномен на флукуација или феномен на Дипитрен пратен со незначителна болка и присуство на интраорална фистула. Забот на кој се развива цистата е авитален, обично пребоен и има зголемен степен на мобилност. Потребно е да се направи тест за испитување на вителитетот на забите опфатени со цистичната лезија. Болка се јавува како знак на акутна инфламација.

Дијагнозата на цистичните лезии обично не претставува проблем, кога се има предвид локализацијата на процесот, нивниот раст, како и присутната клиничка симптоматологија, иако голем број од овие лезии се откриваат случајно при рутински радиографски преглед во текот на различни стоматолошки интервенции.

Рендген анализите не се патогномичен знак за присуството на циста. Тоа зависи не само од тоа на која категорија припаѓаат, туку од времетраењето на постоењето на цистата, локализацијата и степенот на експанзија како и присуството и отсуство на инфекција. Употребувани се интраорални рентген снимки за помали лезии, меѓутоа екстраоралните панорамски-ортопантомограмски и Cone Beam CT ни даваат подетални информации со што се овозможува дефинирање на големината, обликот и



границите на лезијата.

Цистичните промени во својот цистичен стадиум многу често се дијагностираат преку рутински снимања на вилиците при лекување на забите и околните забни ткива, во случај кога не се следени со акутни компликации или инфекции.

Во овие случаи рендгенолошкото прикажување на цистичната лезија се опишува како добро дефинирано хомогено просветлување на коската ограничено од околното ткиво и обрабено со тенка зона на кондензирана коска.

Друг метод на дијагноза е аспирација на цистичната содржина од цистичната празнина која може да има различна конзистенција, боја и содржина на протеини која помага при дефинирањето на видот на цистичната лезија. Аспирационата биопсија е норматив кај поставување на иницијалната дијагноза на цистите. Постоперативната дијагностика се темели на хистопатолошки анализи (боење со хематоксилин еозин и имунохистохемија).

За поставување на дефинитивната дијагноза неопходна е биопсија кога постои дилема во однос на диференцијалната дијагноза со други патолошки формации, додека хистопатолошката верификација на цистата постоперативно претставува златен стандард во дијагностиката на одонтогените инфламаторни цисти.

Со хистопатолошката анализа на одонтогените инфламаторни цисти се запознаваме со епителниот слој и неговите карактеристики како типот, дебелината и хомогеноста кои зависат во голема мера од видот на цистата и од степенот на инфламаторните промени настанати во сидот на цистата.

Типот на епителот не е патогномичен знак кој го одредува видот на цистата, Кај одонтогените цисти тој е повеќеслоен плочест, но опишани се случаи на присуство на радикуларни инфламаторни цисти во горната вилица со епител кој е псеудослоевит или цилиндричен бидејќи истите биле во контакт со слузокожата на максиларниот синус или носната слузокожа. Кај инфламаторните цисти дебелината на епителниот слој е поголема од одонтогените развојни цисти, изграден е од повеќеслоен полчест епител каде неговата базална мембрана е инвагинирана кон сврзоткивниот слој.

Кај одонтогените инфламаторни цисти се забележува присуство на кристали на холестерин во цистичната обвивка. Се смета дека тие можат да бидат последица на акумулација на циркулирачки плазма липиди кај единките со потенцирана атеросклероза. Оттаму произлегува поврзаноста помеѓу нивното присуство и наодот на присуство на макрофаги со хемосидерин. [20]



Во последните години се употребуваат имунохистохемиските методи кои се базираат на откривање на одредени супстрати во клетките и ткивата, преку утврдување на нивните антигени особини. За докажување на антигените се користат моноклонални антитела кои се врзуваат со антигенот и на тој начин го докажуваат нивното присуство. преку систем на визуелизација на одредени броеви на диференцијација (CD) на антителата.

Технологијата и науката на овој план би можеле да допринесат во давањето одговори во однос на етиопатогенезата на одонтогените инфламаторни цисти.

Врз основа на сопствениот интерес, богатата литература и анализите на оваа тема оформени се **целите** на ова истражување:

1. Да се утврди преваленцата кај сите три групи на цисти по однос на пол, возраст и локализација (горна и долна вилица).
2. Да се определат сличностите и разликите помеѓу радикуларните, резидуалните и пародонталните цисти од патохистолошки и имунохистохемиски аспект.
3. Да се утврди можната примена на релевантна имунохистохемиска метода кај пациенти со одонтогени инфламаторни цисти со цел да се проучи нивното настанување, развој и клиничка слика.
4. Да се утврди присуството на фенотипскиот профил на клетките присутни во хуморалниот и целуларниот имун одговор во воспалителниот инфилтрат на одонтогените радикуларни цисти.
5. Да се одреди застапеноста, дистрибуцијата и меѓусебниот сооднос на имунокомпетентните клетки од двете групи (В и Т лимфоцитите), како и соодносот помеѓу различни суппопулации на Т лимфоцити (CD4, CD8)
6. Да се детерминира присуството на предоминантните клеточни популации во воспалителниот инфилтрат што ќе допринесе за подобро разбирање на природата на настанување на цистите
7. Да се одговори дали присуството на локалната цистична лезија има влијание врз системскиот имун одговор преку верификација на промените на



имуноглобулините во серумот кај пациенти пред и еден месец по хируршката терапија.

8. Да се евидентира евентуалната разлика во текот и квалитетот на коскено то зараснување кај сите три групи цисти во зависност од етиопатогенетскиот фактор.



2. ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

Посебен предизвик за изучување се заболувањата со непозната етиопатогенеза во кои спаѓаат одонтогените инфламаторни цисти.

Во стручната литература објавени се повеќе стручни и научни публикации кои ја потврдуваат асоцијацијата на овие заболувања со хистопатолошкиот наод, а во поново време и имунохистохемските анализи спроведени на цистичните лезии со што се потенцира нарушениот имун одговор поврзувајќи ги овие лезии со промените во хуморалниот и целуларниот имунитет.

Во студијата на A. Zizzi et al. [21] евалуирано е присуството на фенотиповите на лимфоцитите во инфламаторниот инфилтрат кај радикуларни цисти со употреба на имунохистохемски маркери за В лимфоцитите (CD20) и Т лимфоцитите (CD3), Т-помошници (CD4) и Т цистотоксичните/супресорни (CD8) лимфоцити, нивниот сооднос CD4/ CD8 како и ендотелијалниот маркер CD34 со што студијата демонстрира дека инфламаторниот инфилтрат се состои од Т и В лимфоцити кои имаат важна улога во поттикнување на неоангиогенезата и последователно настанување и развој на радикуларни цисти. Ова укажува на тоа дека и двата, хуморалните и целуларните имуни реакции учествуваат во комплексните збиднувања на ткивна деструкција во периапикалната регија. Пронајдени се поголем процент на Т лимфоцити во споредба со В лимфоцитите и во епителот и во фиброзната капсула.

Дистрибуцијата на CD8 и CD20 лимфоцити кај хроничните периапикални инфламаторни лезии е опишана во студијата на Christine Kalvelage et al. [22] каде се идентификува присуството на CD8 и CD20 лимфоцитите во периапикалните инфламаторни лезии со епителијална пролиферација и супурација и се опишува нивната рамка на дистрибуција. Преку употреба на имунохистохемски маркери за В и Т лимфоцитите се дефинира присуството на CD8 клетките кои се дистрибуираат дифузно и CD20 лимфоцитите кои се дистрибуираат фокално во повеќето инфламирани цисти со што заклучиле дека дистрибуцијата на лимфоцитите е примарно поврзана со динамиката на присуството на антигените стимулуси, со цел да ги неутрализираат и уништат антигените, а секундарно поврзана со пролиферација на епител.



Преку имунохистохемиска студија на S. Liapatas et al. [23] со употреба на моноклонални антитела CD4, CD8, CD3, CD20 и CD68 се потврдува присуството на В и Т лимфоцитите и макрофагите кои го сочинуваат најголемиот дел од инфламаторниот инфилтрат. Нивното присуство заедно со присуството на плазма клетките и лесните синџири на имуноглобулините укажуваат на присуството на хуморалните и клеточните имуни реакции во перирадикуларните лезии потенцирајќи на тоа дека перирадикуларните грануломи и цисти претставуваат два различни стадиуми во развојот на перирадикуларната патологија настанати како резултат на процесите на имуните реакции кои не можат да бидат инхибирани.

Присуството на макрофагите и нивните субпопулации во хроничните периапикални лезии во однос на нивните клинички и морфолошки аспекти се проучувани во студијата на Gloria Maria de Franca et al. [24] во која се потврдува имунолошката теорија на настанување на инфламаторните цисти како реакција на антигените преку улогата на антителата, комплемент системот, NK клетките, цитотоксичните Т лимфоцити и макрофагите чие присуство се детектира преку употреба на имунохистохемиска метода со употреба на антитела CD68. Макрофагите партиципираат во имуниот одговор преку својата комплексна улога во процесот на фагоцитоза и продукција на инфламаторни медијатори со кои настанува активирање на хуморалниот и клеточен имун одговор и учествуваат како антиген презентирачки клетки. Тие се во директна интеракција со епителот на цистата преку испуштање на цитокини како TNF -alfa кој го регулира коскениот раст и ресорпција. Поради таа нивна улога може да се објасни имунолошката теорија во настанувањето на инфламаторните цисти. Имуноекспресија на CD68 маркерот е умерено поврзан со големината на цистичната лезија. Повисока имуноекспресија е забележана во помалите цисти, додека во поголемите цисти е присутна помала имуноекспресија. Овие откритија укажуваат дека макрофагите учествуваат во етиопатогенезата, објаснувајќи го формирањето, развојот и зголемувањето на радикуларните инфламаторни цисти.

Во ревијалниот труд на Lisiane Bernardi et al. [25] опфатени се 12 објавени студии во период од 1979 до 2011 година во кои се опишува пролиферативниот епител во периапикалниот простор на грануломите кои се подложени на цистична трансформација покажуваат повисока инциденца на CD8 клетки споредено со CD4 клетките во дифузниот инфилтрат. В лимфоцитите се помалку присутни укажуваат на фактот дека реакциите асоцирани со антитела не се вклучени во иницијалната фаза во развојот на периапикалната цистична лезија. Во пролиферативниот епител е присутна



инфилтрација на полиморфонуклеарни клетки.

Клетките кои се инфилтрирани во периапикалните инфламаторни лезии се опишани од Kontiainen et al. [26] кои преку употреба на моноклонални антители докажуваат присуство на мултипли имуни реакции како продукција на антители, присуство на NK клетки и цитотоксични Т клетки може да се вклучени во патогенезата на периапикалните лезии. Овие реакции можат да инволвираат и други клетки како моноцити/макрофаги кои можат примарно да бидат вклучени и заедно со маст клетките и неутрофилите како и компонентите на компленет системот да произведат супстанции кои ќе учествуваат во инфламаторната реакција во периапикалните лезии.

Идентификација и одредување на релативните концентрации на В и Т лимфоцитите во хроничните периапикални лезии се спомнуваат и во студијата на M.Tornabijedat et al. [27] каде преку имунолошките реакции од двата типа-хуморален и целуларен и присуството на бројни Т клетки во периапикалните лезии укажува на фактот дека имуните реакции учествуваат во патогенезата на цистичните лезии.

Споредбена имунохистохемиска и квантитативна анализа на клетките на воспалителниот инфилтрат кај симптоматски и асимптоматски периапикални лезии со во истражувањето на A. Lukik et al. [28] со примена на панел од моноклонални антители CD3, CD4, CD8, CD19, CD38, CD14, CD83, CD80, CD86 и CD83 со употреба на релевантни имунохистохемиски методи потврдуваат присуството на В, Т лимфоцити и макрофаги во инфламаторниот инфилтрат на денталните грануломи.

Да се истражи влијанието на одонтогените инфламаторни цисти врз имуниот систем цел на трудот на M.Rahnama et al. [29] кои преку салива и употреба на flow цитометрија докажуваат сигнифичантно поголем број на Т лимфоцити во радикуларните цисти во споредба со фоликуларните цисти. Во студијата го докажале присуството и улогата на Т клетките во процесот на создавање на одонтогените цисти и укажуваат колку е битна брзата детекција и третман на цистите кои предизвикуваат не само локални, туку и системски компликации. Нивните резултати го потврдуваат сигнификантниот импакт на присуството на одонтогените цисти врз имуниот систем на организмот.

Во студијата на O.Dimitrovski et al. [30] се изведени испитувања на хуморалниот имунитет преку крвни анализи на имуноглобулините пред хируршката интервенција и еден месец после неа. Нивото на серумските имуноглобулини IgG и IgM биле зголемени кај пародонталните и резидуалните цисти пред хируршката терапија и сигнификантно намалени еден месец после енуклеација на цистата. Студијата ја потенцира важната улога на имуноглобулините во процесот на создавање, развој и перзистенција на цистичната лезија.



Студијата на S.Rodini et al. [31] преку имунохистохемски анализи ја демонстрира разликата меѓу периапикалните грануломи и цистите со сигнификантна преминација на CD8 T лимфоцитите во периапикалните цисти во споредба со периапикалните грануломи. Најголеми концентрации на CD68 клетки биле забележани во близина на цистичниот епител и во областа на активна инфламација. Со нивното присуство се потврдува теоријата на присуство на неспецифичните имуни реакции во патогенезата на периапикалните лезии.

Анализа на присуството и локализацијата на маст клетките во периапикалните цисти и периапикалните грануломи е опишана во студијата на E. Nogueira et al. [32] во која присуството на маст клетките е поголемо во периапикалните цисти, особено во капсулата. Тоа би можело да го објасни поголемиот потенцијал на раст присутен во цистите во споредба со периапикалните грануломи.

Во студијата на B. Alcantara et al. [33] опишана е корелацијата помеѓу инфламаторниот инфилтрат и епителот кај 214 случаи на периапикални цисти. Во поголем број, случаите се асимптоматски, хронични лезии со присуство на атрофичен повеќеслоен плочест епител со умерен мононуклеарен инфламаторен инфилтрат со дифузна локализација и предоминантно составен од лимфоцити, плазма клетки и макрофаги. Присуството на неутрофили е во цистичната капсула е асоцирано со конгестија и хиперемични крвни садови. Забележано е присуство на холестерински кристали во 13,6 % од лезиите.

P Jeyaraj [34] во својот труд ја користи имунохистохемијата како метода заедно со хистопатолошката анализа при што испитувал 25 случаи на деструктивни максиларни патолошки творби кај детската популација меѓу кои и одонтогени инфламаторни цисти. Добиените резултати покажале колку е важна употребата на имунохистохемијата во дијагностиката и нејзината примена како индикатор во прогнозата на патологијата на максиларните патолошки лезии.

S.Anil и соработниците [35] во своето истражување на 45 пациенти со присутни периапикални лезии од кои 24 со периапикални грануломи и 21 пациенти со радикуларни цисти со употреба на Polyethylene glycol преципитирачки метод на детекција, утврдиле покачување на вредностите на циркулирачките имуните комплекси (CIC) присутни во серумот на пациентите споредено со контролната група пациенти. Со нивните добиени резултати се укажува на тоа дека колку вредностите на CIC се зголемени, толку е поголема веројатноста да бидат причина за појава на системски промени во имунитетот кај одредени индивидуи со присутни периапикални цисти. Кај истите потребно е да се елиминира изворот на антиген со цел да се спречи појавата на системски компликации.



M.Weber и соработниците [36] во својата клиничка студија преку употреба на имунохистохемиска метода ја испитувале поларизацијата на макрофагите кај 41 апикален гранулом, 23 радикуларни цисти и 23 дентигерозни цисти каде ткивото се дигитализира и експресијата на макрофагите (CD68) се изразува квантитативно. Сигнификантно била присутна поголема поларизација на макрофагите кај радикуларните цисти во споредба со апикалните грануломи, а најмала поларизација е присутна кај дентигерозните цисти. Преку нивната студија заклучуваме дека развојот на апикалниот периодонтитис во апикален гранулом или радикуларна циста може да биде во директна корелација со поларизација на макрофагите чиј тригер е присуство на бактериски антиген. Потребна е ефикасна ендодонска обработка и чистење на коренските канали на забите да се превенира можна пролиферација на макрофаги стимулирани од антиген со цел да се спречи создавање на радикуларна циста.

Tek et al. [37] преку своето истражување демонстрираат различност во присуството на анаеробна и факултативно анаеробна флора во радикуларните цисти. Сите изолирани микроорганизми често се присутни во оралната флора. Предоминантно присутни биле *Streptococcus spp.bacteria* (47,5%) особено *Streptococcus constellatus* (SMG) во 23,8%.

Предмет на истражување на цистите и псеудокистите во оралната празнина е на D.Manditti et al. [38] кои со употреба на имунохистохемија и имунохистохемиски маркери за експресија на цитокератините (Cytokeratins CKs) кои се специфични епителни маркери за диференцијација ги детерминираат радикуларните цисти од други патолошки лезии и на тој начин учествуваат во утврдување на диференцијална дијагноза помеѓу радикуларни цисти и кератоцисти, уницистичен амелобластом и дентигерозни цисти.

Juliana R.B et at. [39] во својот труд ги обработувале различните субпопулации на Т лимфоцити, CD4 и CD8+ Т лимфоцити, макрофаги, плазма клетки, еозинофили, различни типови на цитокини (interleukin [IL]-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, interferon (IFN)-g, tumor necrosis factor [TNF]-a, transforming growth factor [TGF]-β, и granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) присутни во радикуларните цисти и периапикалните грануломи и со докажување на нивното присуство во воспалителниот инфилтрат ја потенцирале улогата на целуларниот имун одговор во модулацијата на инфламаторниот процес и коскената ресорпција.

Од патогенетски аспект кај одонтогените инфламаторни цисти постои воспаление, но во поширока смисла на зборот, како и од причина што воспалителниот процес претставува сложена нервно-рефлекторна и нервно-хуморална општа и



локална реакција на организмот како одговор на надворешни и внатрешни агенси, пациентите со присуство на одонтогени инфламаторни цисти не треба да ги перцепираме само како болни со заболени заби со присутни цисти, туку како пациенти чиј организам е засегнат во целост.

Од приложената литература може да се заклучи колку е голема потребата од долгорочни клинички студии со хистолошка, имунохистохемиска и имунолошка евалуација на резултатите за подобро разјаснување на патогенетските случувања во појавата на одонтогените инфламаторни цисти.



3. ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ

Хипотеза 1

Присуството на хуморален и целуларен имун одговор го потврдува концептот на имуни реакции во етиопатогенезата на одонтогените инфламаторни цисти.

Хипотеза 2

Присуството на одонтогени инфламаторни цисти влијае врз локалниот (хуморален и целуларен) имун одговор на организмот преку евалуација на CD3, CD4, CD8, CD20 и CD68 маркерите при имунохистохемиска анализа.

Хипотеза 3

Присуството на одонтогени инфламаторни цисти влијае врз системскиот имун одговор на организмот со утврдување на разликите на вредностите на серумските IgA, IgG и IgM пред и по нивната хируршка терапија (енуклеација in toto).



4. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА

За реализација на поставената цел се спроведе истражување на

- Стоматолошки Клинички Центар “Св. Пантелејмон”- Клиника за Орална хирургија- Скопје
- Институт за Патолошка анатомија-Скопје
- ЈЗУ Универзитетски институт за Клиничка Биохемија-Скопје

Во оваа студија беа вклучени 63 системски здрави пациенти, од двата пола на возраст од 18 до 65 години со клинички поставена дијагноза на одонтогени радикуларни инфламаторни цисти.

Испитуваната група од 63 пациенти беше поделена во три групи:

- Група 1-пациенти кај кои беше евидентирано присуство на радикуларни цисти
- Група 2-пациенти кај кои беа пронајдени резидуални цисти
- Група 3-пациенти кај кои беа откриени пародонтални цисти

Кај сите испитаници поединечно беа изведени клинички и параклинички иследувања.

Инклузиони критериуми кај испитуваната група беше присуство на одонтогена инфламаторна циста во вилиците (радикуларна, резидуална или пародонтална), пациенти од двата пола (м/ж), пациенти во добра здравствена состојба, без акутни заболувања (ASA I класификација), кои се совесни, го разбираат значењето на интервенцијата и кои можат да одговараат на последователните контролни иследувања.

Ексклузиони критериуми за припадниците на испитуваната група претставуваа пациенти со дијагноза на одонтогени инфламаторни цисти кои биле на антиинфламаторна и антибиотска терапија 4-6 недели пред хируршката интервенција, пациенти со кардиоваскуларни заболувања, пациенти со хепатални нарушувања, малигнитети, пациенти на бисфосфонатна терапија, хемотерапија, бремени жени и жени доилки.



Добиените вредности на испитувана група беа споредени:

-понеѓу себе (трите видови на инфламаторни цисти) од хистопатолошки и имунохистохемиски аспект

-пред и по терапија-од имунолошки и рендгенолошки аспект.

Учесниците од трите групи потпишаа Информирана согласност пред почетокот на испитувањето.

Истражувањето беше одобрено од Етичката Комисија на Стоматолошкиот Факултет со број 02-3152/3 на 23.12.2021 година.

АНКЕТЕН ПРАШАЛНИК

- | | | | |
|----|------------------|--------------|--------|
| 1. | ИМЕ И ПРЕЗИМЕ: | <hr/> | |
| 2. | ПОЛ: | машки | женски |
| 3. | ВОЗРАСТ: | _____ години | |
| 4. | Адреса: | <hr/> | |
| 5. | Контакт телефон: | <hr/> | |
| 6. | Е-mail адреса: | <hr/> | |
| 7. | Професија: | <hr/> | |
| 8. | АМБУЛАНТЕН БРОЈ: | <hr/> | |



Имунохистохемиски испитувања

Имунолошки испитувања(IgA ,IgG, IgM)

-пред интервенција

-еден месец по хируршка интервенција

СОГЛАСНОСТ

Јас, _____ давам полноправна согласност за користење на личните податоци, клиничките и параклиничките параметри добиени при орално-хируршката интервенција во научно-истражувачки цели, согласно со потребите на др. Ирена Стојанова при изработка на нејзиниот докторски труд на Стоматолошкиот факултет во Скопје.

Дата

Потпис



Научни методи на работа

Како методи на работа во текот на истражувањето беа употребени:

1. детална анамнеза од испитаниците;
2. клинички преглед;
3. параклинички испитувања.

1. Анамнеза

Анамнестичките податоци беа добиени лично од пациентите и вклучуваа:

1. генералии (име и презиме, година на раѓање, пол и место на раѓање);
2. главни тегоби и сегашна болест;
3. лична анамнеза за сегашни и минати заболувања на пациентите вклучувајќи ги и алергиите;
4. фамилијарна анамнеза.

2. Клинички преглед

Клиничкиот преглед ги опфаќаше:

- status localis extraoralis;
- status localis intraoralis;
- status localis dentalis.

Преку status localis extraoralis ги евидентиравме екстраоралните промени, додека status localis intraoralis ги опфаќаше промените интраорално. Со Status localis dentalis беше направен осврт во однос на санираноста на забалото (Слика 5, 6,7). Детално прегледот се вршеше со инспекција и палпација, перкусија (хоризонтална и вертикална) и се одредуваше виталитетот на афектираните заби.





Слика 5



Слика 6



Слика 7

Слика 5, 6, 7. Интраорален клинички преглед

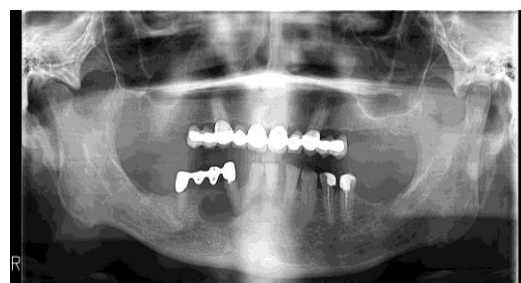
3. Во параклиничките иследувања беа вклучени следните:

- рендгенолошки
- хистопатолошки
- имунохистохемиски
- имунолошки

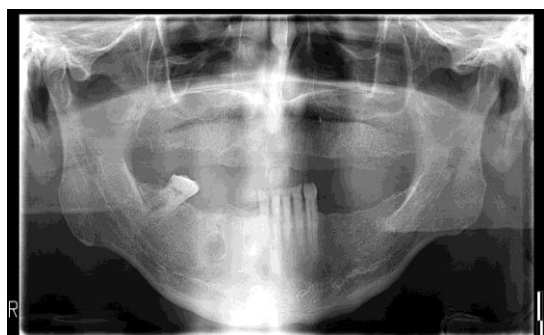
Рендгенолошките испитувања се спроведоа на Стоматолошкиот Клинички Центар Св Пантелејмон на апаратот Owandy Radiology 3D I-max за 2D Panoramix снимки. (Слика 8, 9, 10,11)



Слика 8. Ртг на радикуларна циста



Слика 9. Ртг на пародонтална циста



Слика 10. Ртг на резидуална циста

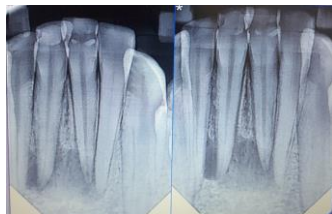


Слика 11. Ртг на радикуларни цисти

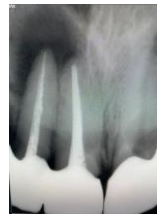


Ретроалвеоларни снимки (Слики 12, 13, 14) беа направени на апаратот Codak 2200. Снимките се изведуваа на пациентите со цел да се утврди присутното просветлување, зоната на кондензација, големината и локализацијата на патолошката лезија и зафатеноста на околните анатомоморфолошки структури. Радиографската слика на радикуларните цисти се карактеризира со јасно изразено унилокуларно просветлување, ограничено со зона на коскена демаркација локализирано во вилиците. Доколку станува збор за апикални радикуларни цисти, апексот на забот проминира во цистичната шуплина, разградена е периодонтална мембрана и ламина дура.

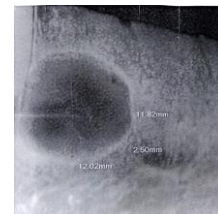
Кај резидуланите цисти просветлувањето е ограничено со јасна коскена демаркација во беззаба вилица.



Слика 12



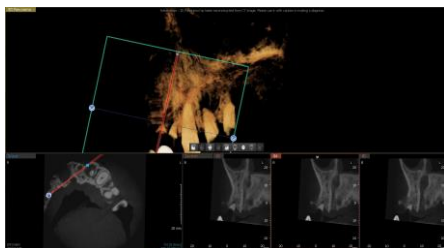
Слика 13



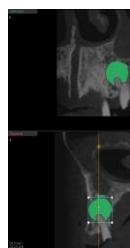
Слика 14

Слика 12, 13, 14. Ретроалвеоларни снимки на радикуларна циста

Рендгенолошка анализа преку СВСТ (Слика 15, 16, 17) беше користена за проценка на степенот на деструктивни процеси на алвеоларната коска изразени во милиметри (mm). Со оваа револуционерна технологија се добива увид во коскената загуба при постењето на цистичните лезии во вилиците и истата се мери со таканаречена мерна дистанца. Се мери во милиметри автоматски- компјутерски, директно се мери должината, ширината и дебелината на цистичната лезија.



Слика 15



Слика 16



Слика 17

Слика 15, 16, 17. 3D рендгенолошка анализа на радикуларна циста



Рендгенолошките испитувања беа извршени пред и после 6 месеци по хируршката терапија.

На основа на клиничките симптоми и радиографскиот наод може да се постави прелиминарна дијагноза, клиничката дијагноза се поставува за време на оперативниот третман, додека за дефинитивна дијагноза секогаш е потребен и е неопходен патохистолошки наод.

Хируршката интервенција беше изведена на Клиниката за орална хирургија.

Хируршката постапка започна со дезинфекција на оперативното поле со 1% раствор на Betadine (providon -iodine), а потоа следуваа апликација на анестезија со мепивикаин (Scandonest 3%) за обезболување на оперативното поле.

Оперативната постапка започнуваа со инцизија (Слика 18) и формирање на мукопериостален флап (Слика 19) со цел да се добие визуелна контрола на оперативното поле. Со распаториум се подигнуваа мукопериосталното ламбо во цела дебелина, се остеотомираа со цел да се експонира цистичниот сакус.



Слика 18. хируршки рез

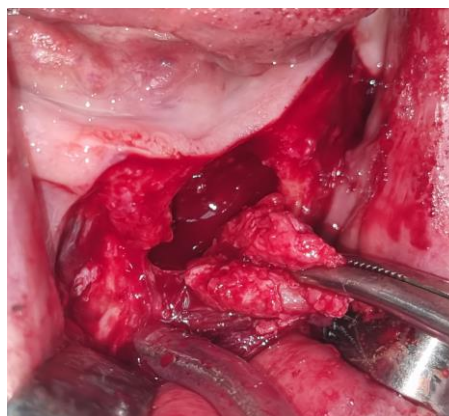
Слика 19. Експонирање на цистичен сакус

Се пристапуваа кон енуклеација на цистите in toto- Cystaectomy (Partch II), (Слика 20, 21). Доколку забот се зачувуваше во усната празнина истиот се апикотомираше преку ресекција на коренот на забот кај хируршко-ендодонтски терапевски постапки со примена на ортоградно полнење или со употреба на ретроградно полнење со цел да се обезбеди ретроградна (апикална) херметска канална оптурација. Кога афектираниот заб или заби имаа лоша прогноза истите се екстрахираа.





Слика 20. Киретажа на циста



Слика 21. Енуклеација на циста in toto

Постоперативната контрола се состоеше во прв контролен преглед кој беше наредниот ден, а потоа 7 дена после хируршката интервенција.

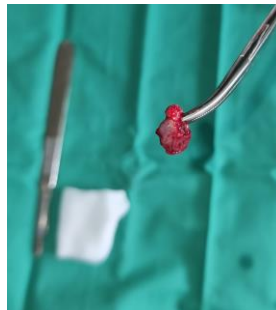
Раните зараснуваа со примарно зараснување (*sanatio per primam intentionem*) по пат на фибринско премостување во отсуство на инфекција и со добро адаптирани сутури. Пациентите добиваа инструкции за постоперативна нега во писмен облик. По потреба кај пациентите беше препорачан аналгин (Analgin a 500mg или Caffetin).

Локално пациентите беа инструирани да ја плакнат устата од наредниот ден по операцијата два до три пати на ден со локален антисептичен раствор. Конците беа отстранети по 7 дена.

Земениот материјал од патолошката лезија се аплицираше во стерилен шприц наполнет со физиолошки раствор на Клиниката за Орална Хирургија (Слика 22, 23, 24) и истиот беше транспортиран и анализиран на Институтот за патолошка анатомија.



Слика 22



Слика 23



Слика 24

Слики 22, 23, 24. Припрема на земениот материјал за хистопатолошко иследување



2. Хистопатолошки испитувања на цистичните промени беа реализирани на земен материјал од биопсија при хируршката терапија на енуклеација на цистата според методот на Hematoxylin Eosin (HE) боене.

Понатаму следеа постапките на припрема на материјалот за хистопатолошка анализа.

Патохистолошките иследувања се изработуваа според Протокол на работа на пропишани од Институтот за патолошка анатомија каде примерокот се става во 10 % формалин (формалдехид), ткивото се фиксира наредните 24 часа по што се процесира во автохникон од каде се носи во апаратот за калапење.

Пуфериран формалин

Цел:

Да се добие pH на фиксативот што поблизок до оној на ткивото за да не настанат радикални промени во ткивната структура. Непуферираниот концентриран формалин има pH во ранг од 3.0-4.0.

Процедура:

40gr.Natrium hydrogenphosphat-Monohydrat

65gr.Di-Natrium hydrogenphosphat (се раствора во 1l вода, постепено во водена бања)

9l проточна вода

1l формалин

Се додава од 160 до 210ml NaOH за да достигне pH 7,2

Фиксирање

Цел:

- да се зачува хистоморфолошката структура на доставеното ткиво за анализа
- да се овозможи успешна дисекција, процесирање и микроскопска анализа на дијагностичките хистопатолошки примероци

Бенефити:

- Овозможува тенки ткивни пресеци со втврдување на ткивото
- Спречува автолиза на ткивото и ги инактивира инфективните агенси (освен прионски)
- Ја подобрува клеточната способност за примање на специјални бојења



Процедура:

Примениот материјал за хистопатолошка обработка се фиксира:

1. Во денот на прием големиот оперативен материјал може да се расече и остави за фиксација 24 часа
2. Во денот на прием докторот може да го дисецира материјалот
3. Земените примероци се ставаат во хистокасети со соодветен број
4. Хистокасетите се фиксираат во формалин 24 часа
5. Следниот ден хистокасетите се пуштаат во автотехникон
6. Малите материјали може цели или веднаш по дисекција да се пуштат во автотехникон

Услови:

Собната температура е адекватна за повеќето цели, но кога се потребни молекуларни анализи ладна фиксација на 4°C подобро ја сочувува ДНК и РНК.

Калапење

Цел: После ткивното процесирање во автотехникон, примерокот е инфилтриран со восок и мора да биде формиран во блок, кој ќе се прицврсти за микротом за сечење на пресеците.

Најупотребувана восочна субстанца за калапење е парафинот. Тој е восочна субстанца сочинета од заситени јаглехидрати. Солиден е на собна температура, со точка на топење 40-70°C зависно од композитниот микс. Поцврст парафин на собна температура се топи на повисока температура.

Се спроведува во апарат за калапење

Процедура:

Хистокасетите на метален носач се носат од автотехникон до апаратот за калапење

1. Се отвараат по 5 хистокасети и се редат на топлата површина на апаратот
2. Се става парафин кој тече од апаратот во метални модли
3. Модлите се ставаат на ладната плоча
4. Се загрева пинцета на оган
5. Се вади ткивото од хистокасета со пинцетата
6. Се става ткивото во модлата со парафин
7. Со пинцетата се притиска ткивото, за да легне на дното на модлата
8. Модлата се поклопува со хистокасетата (се става хистокасетата врз модлата)
9. Се дополнува со парафин



10. Се става на ладната плоча (на -15°C)

11. Калапите се редат по број и листи

Услови:

Ткивото и парафинот прикачени за хистокасетата формираат блок. Ткивните блокови се складираат на собна температура и се спремни за сечење.

Од таму материјалот се калапеше во парафин и се сечеше со микротом со дебелина од 5микрометри.

Сечење

Цел:

Да се добијат цели и доволно тенки ткивни пресеци за адекватна микроскопска анализа.

Процедура:

1. Калапот се става на ладна плоча
2. Се става на микротом
3. Се тримува (израмнува)
4. Се прават резони дебели 3-5 μ
5. Ткивните пресеци се ставаат во водено купатило на $50-60^{\circ}\text{C}$
6. Се нанесуваат на предметно стакло
7. Стаклата на кои се нанесени ткивните пресеци се ставаат во стерилизаторот на $56 - 60^{\circ}\text{C}$ за да се депарафинираат додека не се стопи парафинот

Постапката продолжи со боене на материјалот со стандардна хистохемиска постапка по Hematoxylin Eosin(HE) боене.

Боене

На Институтот за патологија во дијагностички цели во хистолошката лабораторија сите ткивни пресеци добиени со обработка на примероците за анализа се бојат со стандардно боене Хемалаум-Еозин (Х.Е.)

Цел:

Хематоксилинот се користи за илустрација на нуклеарните детали во клетките. Јачината на бојата не зависи само од количината на ДНК во јадрото туку и од времето колку примерокот минува во хематоксилин.



Еозинот е најчестата пропратна боја која ги разликува цитоплазмата и јадрото на клетките. Типично е розева, со различни нијанси на розево за посебните видови на сврзно ткивни влакна.

Х.Е. боење - Рачно боење

Подготвените и депарафинирани предметни стакла откако ќе се извадат од термостат (стерилизатор), се редат на сталак за стакла.

Процесот на боење опфаќа:

1. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со неоклиар или ксилол, 3 x 1 мин
2. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со 100% алкохол, 3 x 1 мин
3. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со 96% алкохол, 2 x 1 мин
4. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со 75% алкохол, 1 мин
5. Сталакот со стакла се поминува низ проточна вода 1 мин
6. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со хематоксилин 3 x 1 мин
7. Вода 2x1 мин
8. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со 0.5% ацетик ацид 1 мин
9. Сталакот со стакла се поминува низ проточна вода 1 мин
10. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со еозин 2 x 1 мин
11. Сталакот со стакла се поминува низ проточна вода 1 мин
12. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со 96% алкохол, 2 x 1 мин
13. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со 100% алкохол, 3 x 1 мин
14. Сталакот со стакла се потопува во контејнер со неоклиар или ксилол, 3 x 1 мин
15. Стаклата се вадат од контејнерот и се редат на работна маса за покривање

Контролно ткиво: Кожа, црево

Х.Е. - Боење во апарат

Цел:

Хематоксилинот се користи за илустрација на нуклеарните детали во клетките. Јачината на бојата не зависи само од количината на ДНК во јадрото туку и од времето колку примерокот минува во хематоксилин.

Еозинот е најчестата пропратна боја која ги разликува цитоплазмата и јадрото на клетките. Типично е розева, со различни нијанси на розево за посебните видови на сврзно ткивни влакна.

Апаратот Leica за боење е соодветно програмиран и самиот процес на боење трае 30-40 мин. Депарафинираните стаклата се редат на соодветните носачи од



апаратот кои се редат во контејнер.

Процедура:

1. 4 контејнери се со неоклиар или ксилол, по 1мин
2. 3 контејнери со 100% алкохол, по 1мин
3. 2 контејнера со 96% алкохол, по 1мин
4. контејнер со 75% алкохол 1 мин
5. контејнер со проточна вода 1мин
6. 3 контејнери со хематоксилин, по 1мин
7. Контејнер со проточна вода 2 x 1 мин
8. контејнер со 0.5% ацетик ацид, 1мин
9. контејнер со проточна вода 1мин
10. 2 контејнера со еозин, по 1мин
11. контејнер со проточна вода 1мин
12. 2 контејнера со алкохол 96% , 1мин
13. 3 контејнера со алкохол 100%, по 1мин
14. 3 контејнера со неоклиар или ксилол, по 1мин

Контролно ткиво: Кожа, црево

Стаклото заедно со материјалот се покриваат со канада балзам или неомаунт и се препокриваат со покровно стакло

Покривање

Цел: да се фаворизираат условите за оптимален рефракторен индекс компатибилен со предметното стакло, избегнувајќи бледеење на бојата и зачувување на пресекот за долготрајна употреба. Покривањето следи по боењето:

Процедура:

1. Се вадат по 5 стакла од сталакот и се редат на работна површина препокриена со лигнин
2. Врз ткивниот пресек кој се ноѓа на стаклото се капнува 1-2 капки медиум (канада балзам или неомаунт)
3. Врз капката се поставува покровно стакло при што истото лесно се притиска за да се истисне воздухот
4. Така покриени предметните стакла се оставаат да се сушат на собна температура 5-10 мин



5. Стаклата се чистат со ксилол и алкохол
6. Готовите хистопатолошки препарати за одговорниот доктор се редат во папки по растечки реден број
7. Во папките се ставаат и упатните листи со захефтани “картони за следење” по растечки реден број, соодветно на хистопатолошките препарати

Понатаму материјалот се микроскопира со светлосен микроскоп Leitz со зголемување од 40-400 пати. [40]

Од исклучителна важност е да се знае дека со конвенционалните боења со Hematoxylin Eosin (HE) и со микроскопска егзаминација не е можно да се дефинира присуството на В и Т лимфоцитите присутни во воспалителниот инфилтрат бидејќи тие морфолошки се идентични и не можат да се разликуваат со овие боења.

Затоа со употреба на моноклонални антитела преку методата на имунохистохемија како дијагностичка постапка, присутните лимфоцити добиваат број на диференцијација наречен **CD(Cluster of differentiation)** број и на тој начин се маркираат различните видови на присутни лимфоцити. Се смета дека постојат повеќе од 380 Unique Clusters и subclusters.

Имунохистохемиска дијагностичка метода за ин-витро боење со антитела.

Имунохистохемијата [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 48] е лабораториска техника која се користи во секојдневната дијагностика како составен дел од хистопатолошката дијагноза, во класификацијата на туморите, како и во дефинирање на експресијата на маркери кои се поврзани со таргетирана терапија.

Методата се изведува на пресеци од ткиво кое е претходно фиксирано во формалин и вкалапено во парафин.

Овој систем користи примарно антитело (од стаорец или зајак), а реакцијата се визуелизира со Dako EnVision Flex системот за детекција. Се користат EnVision flex+mouse или EnVision flex+rabbit реагенси за амплификација на сигналот од примарното антитело соодветно од стаорец или зајак во крајниот резултат на боење со хромогенот. EnVision-flex реагенсите се наменети за употреба на ткива фиксирани во формалин и вкалапени во парафин.

Dako EnVision flex системот на детекција дава флексибилност и оптимално боење во автоматски апарати за боење и се употребува според протоколот кој што е препорачан од производителот.

Вид на примерок

- биоптичен или оперативен материјал



- клеточен блок од цитолошки примероци
Транспорт и чување на биоптичните примероци
- Ткивните примероци се фиксираат во 10% неутрален пуфериран формалин. Оптимално време на фиксација е 12 часа, но времето на фиксација може да варира во интервал не пократок од 6 часа и не подолг од 72 часа.
- Фиксацијата на примероците треба да започне најдоцна 1 час по нивно земање или најдоцна 6-12 часа доколку сеплираниот материјал се собира и се чува во фрижидер на температура од 4 °C.

Поробна опрема и реагенси

- Микротом
- Ладна плоча
- Водено купатило
- Полилизински стакла
- Покровни стакла
- Пипетор со стерилни типови (10µl, 100 µl, 1000µl)
- Стоперка
- Стаклени кивети
- Термостат
- Dako Pt Link апарат
- Autostainer Link 48
- BenchMark Gx
- Комплет на реагенси кој вклучува: примарно антитело, реагенси за амплификација на сигналот од примарното антитело, системот на детекција на сигналот, медиум за покривање
- Фрижидер за ладење со комора за антитела и реагенси
- Фрижидер за ладење за антитела и реагенси
- Светлосен микроскоп

Постапка на работа

Пресеците од ткивото фиксирано во формалин и вкалапено во парафин подлежат на претретман - постапка за депарафинизација и хидрација која што се врши во соодветен апарат за топлинско индуцирање за разоткривање на епитопите (HIER), на површината на целните клетки во фиксираното ткиво. Оваа постапка предизвикува боење со модификација на молекулата, конформација на таргет протеините преку експозиција на примерокот на ткиво нанесен на предметно стакло (пресек на ткиво или друга целуларна обработка) ставен во соодветен загреан пуфер



1. Парафинизираниите ткива, калапи кои претходно се фиксирани во формалин се сечат на микротом со дебелина од 5 микрони (максимум) и се ставаат на предметни (полилизински стакла) кои се користат специјално за имунохистохемиските боења.
2. За анализа може да се користат пресеци од парафински блокови не постари од 25 години и ткивни исечоци не постари од 6 дена, кои се чувани во соодветни услови.
3. Тенкиот пресек исечен на микротомот се става во врела вода на 59°C, плива на површината на врелата вода и со помош на стакленце се аплицира на неговата површина.
4. Веќе добиените стакла со парафинизирано ткиво се ставаат во термостат добро да се исушат и депарафинизираат, на температура од 59°C (59°C е точката на топење на парафинот) 20 часа (ден, пред да се започне со постапката на Dako EnVision методата за боење на ткивото.
5. Откако ќе се заврши со постапката на депарафинизација во термостат, стаклата се редат на соодветни држачи (дел од Dako Pt Link апаратот кој собира вкупно 48 стакла), и потоа се потопуваат во двете кадички на апаратот. Кадичките се исполнети со дестилирана вода во која се става Target Retrieval solution (low (ниска) pH или high (висока) pH, во зависност од антителата кои се аплицираат), кој се разрежува 50x.

Интерпретација

- Анализата се врши на светлосен микроскоп
- Се одредува локализацијата на позитивниот сигнал кој може да биде нуклеарен, цитоплазматски, мембрански
- Се проценува присуство на сигнал во нормално ткиво (доколку е присутно), кое служи како нормална внатрешна контрола
- Се цени интензитетот на сигналот (слаб, умерен и силен) и процентот на позитивни клетки

Причини за лажно позитивни, лажно негативни резултати и неспецифично боење

- Несоодветна контрола на ваијабли од преданалитичката фаза (време на ладна исхемија, фиксација, декалцификација, температура на парафин при калапење, сушење на примероци)
- Парафински калапи кои се чувани во несоодветни услови или ткивни пресеци кои се постари од 6 дена, несоодветно складирани
- Користење на невалидирани антитела, несоодветна концентрација на антителата, антитела кои не се чувани во соодветни услови (согласно препораките на производителот)

Резултати се издаваат најдоцна до 2 недели по приемот на примерокот за



анализа.

Постојат посебни протоколи за CD3, CD8, CD20, CD68 и CD4 клеточните маркери со цел визуелизација и маркирање на бараните антигени.

Протокол за CD3 -Т лимфоцити

1:100

- **Клиничка апликација:** за идентификација на Т клетките и нивните неоплазми како што се Т- и/или NK- cell лимфоми и mycosis fungoides.
- **Локализација на сигнал:** мембрана и цитоплазма.
- **Препорачана контрола :** Тонзили: сите Т клетки треба да покажат редоминантно мембрански и послаб цитоплазматски сигнал. Густо насобраните Т-клетки во Т- зоната како и дисперзните Т-клетки во герминалните центри треба да дадат умерен до силно изразен позитивен сигнал.
- **Диференцијална дијагноза:** Т- или NK- клеточни неоплазми / други неоплазми.

1.0 НАЧИН НА РАБОТА

За имунохистохемиска метода се користи ткивото фиксирано во формалин и

Чекор	Постапка	Времетраење
1.	Сечење на полилизински стакла (3-5µm)	
2.	Депарафинирање во термостат 58-60 °C	Најмалку 1h
3. (*)	Предтретман во PT Link апарат	80 минути
4. (**)	Wash buffer I-се потопува	5 минути
5.	EnVision FLEX Peroxidase-blocking reagent Ready-to-use-се капнува	5 минути
6. (***)	Wash buffer II-се потопува	5 минути
7. (** **)	Примарно антитело-CD3 - EnVision FLEX Antybody Diluent-се капнува	20 минути



8. (***)	Wash buffer II-се потопува	10 минути
9.	EnVision FLEX/HRP Ready-to-use-се капнува	20 минути
10. (***)	Wash buffer II-се потопува	3x5 минути
11. (** ***)	Substrate working mix (1капка DAB/ml)-се капнува	± 5 минути
12. (***)	Wash buffer II-се потопува	2 минути
13.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
14.	EnVision FLEX Hematoxylin-се капнува	5 минути
15.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
16.	96% алкохол-се потопува	2 минути
17.	100% алкохол-се потопува	2 минути
18.	Neoclear-се потопува	2 минути
19.	Покровен медиум- Neo mount	
20.	Ставање покровно стакло	
21.	Предавање	

Протокол за CD8 -Т цитотоксични/супресорни лимфоцити

1:50

- **Клиничка апликација:** за идентификација на цитотоксични/ супресорни Т клетки и нивните неопластични варијанти.
- **Локализација на сигнал:** мембрана и цитоплазма.
- **Препорачана контрола :** Тонзили: во интерфоликуларната зона, околу 30-40% од Т-клетките треба да дадат умерен до силен предоминантно мембрански сигнал.

Слезена: клетките на синусоидните прегради треба да дадат слаб до умерен сигнал.



- **Диференцијална дијагноза:** Т- клеточен лимфом/ Б- клеточен лимфом, Подтипови на Т-клеточни лимфоми.

1.0 НАЧИН НА РАБОТА

Чекор	Постапка	Времетраење
1.	Сечење на полилизински стакла (3-5µm)	
2.	Депарафинирање во термостат 58-60 °C	Најмалку 1h
3. (*)	Предтретман во PT Link апарат	80 минути
5. (**)	Wash buffer I-се потопува	5 минути
5.	EnVision FLEX Peroxidase-blocking reagent Ready-to-use-се капнува	5 минути
6. (***)	Wash buffer II-се потопува	5 минути
7. (** **)	Примарно антитело-CD8- EnVision FLEX Antybody Diluent-се капнува	20 минути
8. (***)	Wash buffer II-се потопува	10 минути
9.	EnVision FLEX/HRP Ready-to-use-се капнува	20 минути
10. (***)	Wash buffer II-се потопува	3x5 минути
11. (** ***)	Substrate working mix (1капка DAB/ml)-се капнува	± 5 минути
12. (***)	Wash buffer II-се потопува	2 минути
13.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
14.	EnVision FLEX Hematoxylin-се капнува	5 минути
15.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
16.	96% алкохол-се потопува	2 минути



17.	100% алкохол-се потопува	2 минути
18.	Neoclear-се потопува	2 минути
19.	Покровен медиум- Neo mount	
20.	Ставање покровно стакло	
21.	Предавање	

Протокол за CD20 -В лимфоцити

1:100

- **Клиничка апликација:** за идентификација на Б-клеточни неоплазми, обично не се користи за дијагноза на коскена срцевина инфилтрирана од Б-клеточна неоплазма.
- **Локализација на сигнал:** мембрана и цитоплазма.
- **Препорачана контрола :** Лимфни јазли, тонзили, слезена, тимус.

1.0 НАЧИН НА РАБОТА

Чекор	Постапка	Времетраење
1.	Сечење на полилизински стакла (3-5µm)	
2.	Депарафинирање во термостат 58-60°C	Најмалку 1h
3. (*)	Предтретман во PT Link апарат	80 минути
6. (**)	Wash buffer I-се потопува	5 минути
5.	EnVision FLEX Peroxidase-blocking reagent Ready-to-use-се капнува	5 минути
6. (***)	Wash buffer II-се потопува	5 минути
7. (** **)	Примарно антителио-CD20- EnVision FLEX Antibody Diluent-се капнува	20 минути
8. (***)	Wash buffer II-се потопува	10 минути



9.	EnVision FLEX/HRP Ready-to-use-се капнува	20 минути
10. (***)	Wash buffer II-се потопува	3x5 минути
11. (** ***)	Substrate working mix(1капка DAB/ml)-се капнува	± 5 минути
12. (***)	Wash buffer II-се потопува	2 минути
13.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
14.	EnVision FLEX Hematoxylin-се капнува	5 минути
15.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
16.	96% алкохол-се потопува	2 минути
17.	100% алкохол-се потопува	2 минути
18.	Neoclear-се потопува	2 минути
19.	Покровен медиум- Neo mount	
20.	Ставање покривно стакло	
21.	Предавање	

Протокол за CD68 -Макрофаги

1:100

- **Клиничка апликација:** за идентификација на макрофаги, други компоненти на моноклеарниот фагоцитен систем, миелоидни неоплазми и неоплазми од макрофагно/ моноцитно потекло.
- **Локализација на сигнал:** цитоплазма.
- **Препорачана контрола :** Тонзили, мозок.
- **Диференцијална дијагноза:** Хистиоцити/ Т-клеточен лимфом; Миелоидни неоплазми/ лимфоидни неоплазми ; акутна миелоидна леукемија/ акутна лимфобластна леукемија.



1.0 НАЧИН НА РАБОТА

Чекор	Постапка	Времетраење
1.	Сечење на полилизински стакла (3-5µm)	
2.	Депарафинирање во термостат 58-60 °C	Најмалку 1h
3. (*)	Предтретман во PT Link апарат	80 минути
7. (**)	Wash buffer I-се потопува	5 минути
5.	EnVision FLEX Peroxidase-blocking reagent Ready-to-use-се капнува	5 минути
6. (***)	Wash buffer II-се потопува	5 минути
7. (** ***)	Примарно антитело-CD68- EnVision FLEX Antyboby Diluent-се капнува	20 минути
8. (***)	Wash buffer II-се потопува	10 минути
9.	EnVision FLEX/HRP Ready-to-use-се капнува	20 минути
10. (***)	Wash buffer II-се потопува	3x5 минути
11. (** ***)	Substrate working mix(1капка DAB/ml)-се капнува	± 5 минути
12. (***)	Wash buffer II-се потопува	2 минути
13.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
14.	EnVision FLEX Hematoxylin-се капнува	5 минути
15.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
16.	96% алкохол-се потопува	2 минути
17.	100% алкохол-се потопува	2 минути



18.	Neoclear-се потопува	2 минути
19.	Покровен медиум- Neo mount	
20.	Ставање покровно стакло	
21.	Предавање	

CD 4-Хелпер Т лимфоцити

1:50

- **Клиничка апликација:** за идентификација на малигни лимфоми.
- **Локализација на сигнал:** цитоплазма.
- **Препорачана контрола : тонзили.**

1.0 НАЧИН НА РАБОТА

Чекор	Постапка	Времетраење
1.	Сечење на полилизински стакла (3-5µm)	
2.	Депарафинирање во термостат 58-60 °C	Најмалку 1h
3. (*)	Предтретман во PT Link апарат	80 минути
8. (**)	Wash buffer I-се потопува	5 минути
5.	EnVision FLEX Peroxidase-blocking reagent Ready-to-use-се капнува	5 минути
6. (***)	Wash buffer II-се потопува	5 минути
7. (** **)	Примарно антитело-CD 4 - EnVision FLEX Antyboby Diluent-се капнува	20 минути
8. (***)	Wash buffer II-се потопува	10 минути
9.	EnVision FLEX/HRP Ready-to-use-се капнува	20 минути



10. (***)	Wash buffer II-се потопува	3x5 минути
11. (** ***)	Substrate working mix (1капка DAB/ml)-се капнува	± 5 минути
12. (***)	Wash buffer II-се потопува	2 минути
13.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
14.	EnVision FLEX Hematoxylin-се капнува	5 минути
15.	Дестилирана вода-се потопува	5 минути
16.	96% алкохол-се потопува	2 минути
17.	100% алкохол-се потопува	2 минути
18.	Neoclear-се потопува	2 минути
19.	Покровен медиум- Neo mount	
20.	Ставање покровно стакло	
21.	Предавање	

3.Имунолошки иследувања

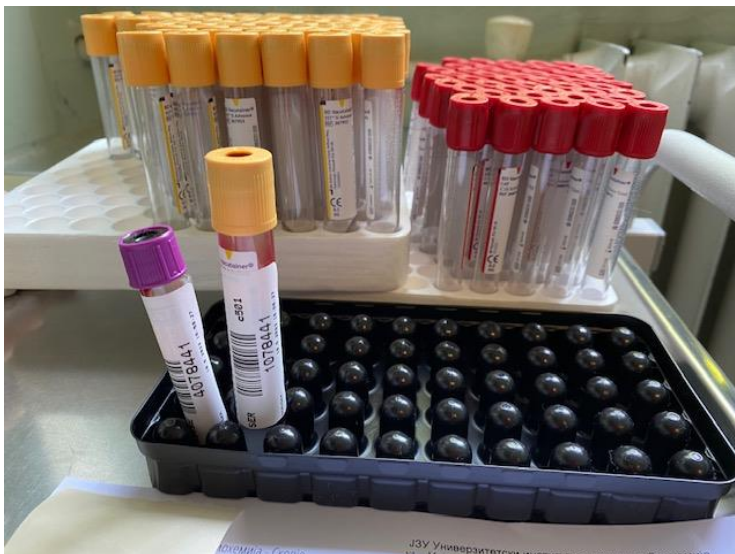
Имунолошкиот статус беше испитуван кај сите испитаници од трите испитувани групи и истиот се регистрираше како квантитативна и квалитативна проверка на хуморалниот имунитет во крвта.

Беа земени примероци од венска крв (9 мл) на Клиниката за клиничка биохемија по методот на венепункција по Вакутаинер (Слики 25, 26) по што се проследи присуството на хуморалниот имун одговор преку одредување на вредностите на имуноглобулините во серум.





Слика 25. Венепункција

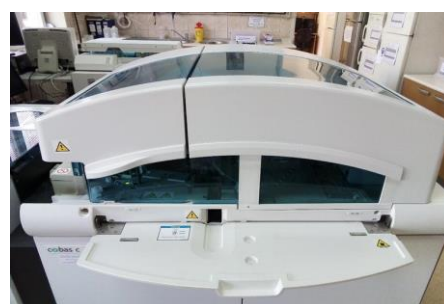


Слика 26. Припрема за имунолошко иследување

Имуноглобулините во серум се одредуваа во апаратот **Cobas 6000 model c501 (Roche, Germany)** којшто претставува биохемиски анализатор (Слики 27,28) на спектрофотометриска, имунотурбодиметриска и јон селективна метода на одредување на концентрациите на биохемиските аналити, во нашиот случај тоа е крвта. [49, 50, 51]



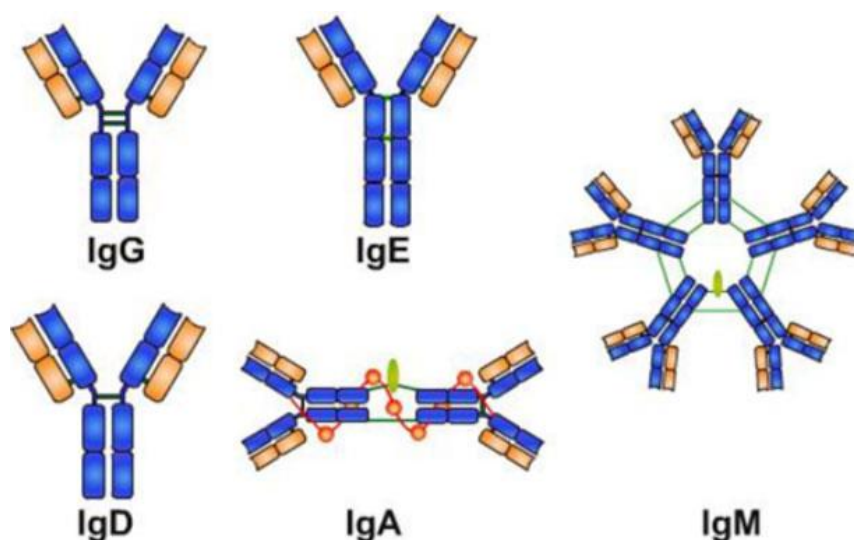
Слика 27. Апарат Cobas



Слика 28. Апарат Cobas



Имуноглобулини и нивните структури [52] (Слика 29)



Слика 29. Структура на имуноглобулини

www.hipro.us

1. Имуноглобулин A- IgA

Содржината на имуноглобулин A (IgA) во нормалниот човечки серум е на второ место, веднаш по IgG, што претставува 13-15% од серумот.

IgA има мономери, димери, тримери и мултимери. Според неговата имунолошка функција, таа е поделена на серотип и секреторен тип. Серотип IgA постои во серумот, а неговата содржина претставува околу 85% од вкупната IgA.

IgA постои во секрети, како што се плунка, солзи, колострум, назални и бронхијални секрети, гастроинтестинални течности, урина, пот и др. Секретираниот IgA е главното антители на мукозниот локален имунитет против инфекција. Затоа се нарекува и локално мукозно антители. IgA не може да помине низ плацентата. Во серумот за новороденчиња нема IgA антители, а секретираната IgA може да се добие од мајчиното млеко. За 4-6 месеци по раѓањето на новороденче, IgA се појавува во крвта и постепено се зголемува достигнувајќи врв во адолесценцијата.

2. Имуноглобулин G- IgG

Имуноглобулинот G е главната компонента на антители во серумот и опфаќа 80% од серумските имуноглобулини. Меѓу нив, 40-50% се распределени во серумот, а останатите се во ткивата.



IgG е единствениот имуноглобулин што може да помине низ плацентата. Функционалната улога на IgG главно е заштитна улога во имунитетот на телото, од кои повеќето се антибактериски и антивирусни. Неговите показатели се од значење за дијагноза на одредени болести.

3. Имуноглобулин М- IgM

Имуноглобулинот М е првиот тип на имуноглобулин синтетизиран од фетусот, сочинувајќи 5%-10% од вкупниот број серум имуноглобулини. Откривањето на IgM во серумот укажува на неодамнешна појава на инфекција и може да се користи за рана дијагноза на инфекција. IgM на површината на мембраната е главната компонента на рецепторите на антигенот на В -лимфоцитите.

Вредностите на IgA, IgM I IgG во сеумот на пациентите со одонтогени инфламаторни цисти се базира на принцип на имунолошка аглутинација со употреба на специфични антители -Anti-IgA, Anti-IgM и Anti-IgG кои реагираат со антигенот во примерокот и формираат антиген-антитело комплекс по што следи аглутинација што се мери турбидиметриски заедно со употреба на polyethylene glycol(PEG) кој ја зголемува и подобрува сензитивноста, точноста и прецизноста на методата.

Потребно е да се знае дека IgM е првото специфично антитело кое се појавува во серумот после присутна инфекција.

Системски информации за Cobas c 501 анализатор

IGA- 2 [53, 54, 55, 56, 57, 58, 59]

IGA-2: ACN 458 (Стандардна апликација)

Наменска употреба е за ин витро тест за квантитативно определување на IgA во човечки серум и плазма на Roche cobas c 501 системи.

IgA сочинува 13% од имуноглобулините во плазмата и служи за заштита на кожата и слузницата против микроорганизми. Тој е способен за врзување токсини, а во комбинација со лизозимот развива антибактериски и антивирусна активност.

IgA е доминантен имуноглобулин во телесните секрети како што се колострумот, плунката и потта. Секреторната IgA обезбедува одбрана против локални инфекции и е важен во врзувањето на антигените на храната во цревата.

Во серумот, IgA постои во мономерни, димерни и тримерни форми, додека во телесни секрети постои исклучиво во димерна форма со дополнителна синџир (секреторна компонента). Зголемени нивоа на поликлонални IgA може да се појават кај хронични заболувања на црниот дроб, хронични инфекции, автоимуни



нарушувања (ревматоиден артритис, системски лупус еритематоза), саркоидоза). Моноклонална IgA се зголемува кај IgA миелом.

Намалена синтеза на IgA е забележана кај стекнати и вродени болести на имунодефициенција како што е агамаглобулинемија од типот Брутон. Намалените нивоа на IgA може да бидат предизвикани од гастроентеропатии кои губат протеини и губење преку кожата од изгореници. Поради бавниот почеток на синтезата на IgA, концентрацијата на IgA во серумот на доенчињата е пониска отколку кај возрасните.

Употребата на специфични антитела за квантификација на серумските протеини стана значајна дијагностичка алатка.

Својствата за расејување на светлина на антиген/антитело агрегатите се користи за турбидиметриски мерења за квантифицирање на специфични протеини. Полимерно подобрување е добиено со полиетилен гликол (PEG) кој се додава за подобрување на чувствителност и зголемување на стапката на формирање комплекс антиген/антитела.

Roche IgA анализата се заснова на принципот на имунолошки аглутинација

Тест принцип е имунотурбидиметриска анализа

Анти-IgA антителата реагираат со антигенот во примерокот за да формираат комплекс антиген/антитела.

По аглутинација, ова се мери турбидиметриски. Додавањето на PEG овозможува реакцијата да напредува брзо до крајната точка, ја зголемува чувствителноста и го намалува ризикот од примероци кои содржат вишок антиген што произведува лажно негативни резултати.

Реагенси - работни раствори

R1 TRIS пуфер: 20 mmol/L, pH 8,0; NaCl: 200 mmol/L; полиетилен гликол: 3,6 %; конзерванс; стабилизатори R2 Анти-човечки IgA антитела (коза): зависи од титарот; TRIS бафер: 20 mmol/L, pH 8,0; NaCl: 150 mmol/L; конзерванс R1 е во позиција B, а R2 е во позиција C. за ин витро дијагностичка употреба.

Овој комплет содржи компоненти класифицирани како што следува во согласност со Регулатива (ЕЗ) бр. 1272/2008

Стандардна апликација на (IGA-2) е за серум, плазма: Ли-хепарин и K2-ЕДТА плазма

Очекувани вредности

Референтни вредности според CRM 470 Protein Standardization: 19,20

Возрасни 0,7-4 g/L 4,38-25,0 μ mol/L 70-400 mg/dL



IGG-2 [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71]

IGG-2: ACN 674 (Стандардна апликација за серум и плазма)

Наменска употреба е за ин витро тест за квантитативно определување на IgG во човечки серум, плазма, цереброспинална течност и урина на Roche cobas c 501 системите.

IgG молекулите се составени од два лесни синџири (капа или ламбда) и два гама тешки синџири. Приближно 80 % од серумскиот имуноглобулин е IgG;

Неговите главни задачи се одбрана од микроорганизми, директна неутрализација на токсини и индукција на фиксација на комплементот.

IgG е единствениот имуноглобулин кој може да ја премине плацентарната бариера и да обезбеди пасивен имунолошка заштита на фетусот и новороденчето. Оваа мајчинска заштита постепено опаѓа додека не почне да функционира сопствениот имунолошки систем на доенчето се развиваат (на околу шест месечна возраст). Нивоата на речиси возрасни во серумот/плазмата се достигнуваат на 18 месеци.

Поликлоналните зголемувања на IgG во серумот/плазмата може да бидат присутни во системски лупус еритематоза, хронични заболувања на црниот дроб (инфективен хепатитис и Лаенгес-ова цироза), заразни болести и цистична фиброза. Моноклонални IgG се зголемува кај IgG-миелом.

Намалена синтеза на IgG се наоѓа кај вродени и стекнати болести на имунодефициенција и селективни недостатоци на подкласата на IgG, како агамаглобулинемија од типот Брутон. Намалени концентрации на IgG кај серумот и плазмата се гледаат кај ентеропатија со губење на протеини, нефротски синдром и преку кожата од изгореници.

Зголемен метаболизам на IgG е пронајдени во синдромот Wiskott-Aldrich, миотоничната дистрофија и со анти-имуноглобулински антители.

IgG анализата се базира на принципот на имунолошки аглутинација.

Тест принцип

Имунотурбидиметриска анализа. Анти-IgG антителата реагираат со антигенот во примерокот за да формираат комплекс антиген/антитела. По аглутинација, ова се мери турбидиметриски. Додавањето на PEG овозможува реакцијата да напредува брзо до крајната точка, ја зголемува чувствителноста и го намалува ризикот од примероци кои содржат вишок антиген што произведува лажно негативни резултати.

Реагенси - работни раствори се R1 TRIS пуфер: 20 mmol/L, pH 8,0; NaCl: 200 mmol/L; полиетилен гликол: 3,6 %; конзерванс; стабилизатори R2 Анти-човечки IgG антитела (коза): ТРИСПуфер: 20 mmol/L, pH 8,0; NaCl: 150 mmol/L; конзерванс R1 е во позиција B, а R2 е во позиција C.



Овој комплет содржи компоненти и е класифициран како што следува во согласност со Регулатива (ЕЗ) бр. 1272/2008:

Апликација на серум/плазма (IGG-2)

Очекувани вредности според CRM 470 Protein Standardization:

Возрасни 16 7-16 g/L 46,7-107 $\mu\text{mol/L}$ 700-1600 mg/dL

IGM-2 [7 1, 72, 73]

IGM-2: ACN 465 (Стандардна апликација)

Наменска употреба е за ин витро тест за квантитативно определување на IgM во човечки серум и плазма на Roche cobas c 501 системи. IgM обично се состои од 10 тешки μ -синџири и 10 капа или ламбда тип лесни ланци кои се секогаш идентични во молекулата. Исто така постои и α J-синџир што ги поврзува сите μ -синџири заедно, односно IgM има пентамерна структура кога ќе се спореди со онаа на IgG. IgM е најголема молекула на имуноглобулин (MW = 970000), но сочинува само 6 % од плазма имуноглобулините.

IgM е првото специфично антители што се појавува во серумот по инфекцијата. Тој е способен да го активира комплементот, со што помага да неутрализираат бактериите.

По инфекцијата, нивото на IgM се намалува со релативно брза стапка во споредба со IgG. Овој факт се користи како предност во диференцијалната дијагноза на акутна и хронични инфекции со споредување на специфични IgM и IgG титри.

Ако IgM е преовладува инфекцијата е акутна, додека ако преовладува IgG инфекцијата е хронична.

Зголемени поликлонални нивоа на IgM се се наоѓа во вирусни, бактериски и паразитски инфекции, заболувања на црниот дроб, ревматоидни артритис, склеродермија, цистична фиброза и зависност од хероин. Моноклонален IgM е зголемена кај Waldenström-овата макроглобулинемија. Зголемено губење на IgM е пронајдени во ентеропатија кои губат протеини и во изгореници. Намалена синтеза на IgM се јавува кај синдроми на вродена и стекната имунодефициенција и се должи до бавниот почеток на синтезата на IgM, концентрацијата на IgM во серумот од доенчињата е пониска отколку кај возрасните.

Употребата на специфични антители за квантификација на серумските протеини стана значајна дијагностичка алатка..

Roche IgM анализата се заснова на принципот на имунолошка аглутинација.

Имунотурбидиметриска анализа. Анти-IgM антители реагираат со антигенот во примерокот за да формираат комплекс антиген/антитела. По аглутинација, ова се



мери турбидиметриски. Додавањето на PEG овозможува реакцијата да напредува брзо до крајната точка, ја зголемува чувствителноста и го намалува ризикот од примероци кои содржат вишок антиген што произведува лажно негативни резултати за ин витро дијагностичка употреба.

Овој комплет содржи компоненти класифицирани и е во согласност со Регулатива (ЕЗ) бр. 1272/2008:

Стандардна апликација (IGM-2): е за серум, плазма, Ли-хепарин и К2-ЕДТА плазма

Очекувани вредности

Референтни вредности според CRM 470 Protein Standardization:19,20

Возрасни 0,4-2,3 g/L 0,4-2,4 $\mu\text{mol/L}$ 40-230 mg/dL

Стандардни вредности за IgA според CRM 470 Protein Standardization

0.7-4 g/L 4.38-25.0 $\mu\text{mol/L}$ 70-400 mg/dL

Стандардни вредности за IgG според CRM 470 Protein Standardization

7-16 g/L 46.7-107 $\mu\text{mol/L}$ 700-1600 mg/dL

Стандардни вредности за IgM според CRM 470 Protein Standardization

0.4-2.3 g/L 0.4-2.4 $\mu\text{mol/L}$ 40-230 mg/dL

Вредностите на имуноглобулините во серумот се евалуираа пред хируршката терапија на цистата и еден месец после неа кога настана комплетно клиничко зараснување на раната во услови на отсуство на постоперативни компликации или рани рецидиви.

Статистичка анализа

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во SPSS software package, version 22.0 for Windows и беа прикажани табеларно и графички.

Анализата на квалитативните серии беше направена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви. Квантитативните серии беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација).



Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на нумеричките варијабли. Pearson Chi square test и Fisher Freeman Halton test, беа користени за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени атрибутивни белези. За споредба на пропорциите беше користен Difference test.

За анализа на параметрите за имунолошкиот одговор (IgA, IgG и IgM) помеѓу двете мерења (пред операцијата и 1 месец после) за секоја од трите испитувани групи беше користен Wilcoxon Signed Ranks test за две зависни варијабли.

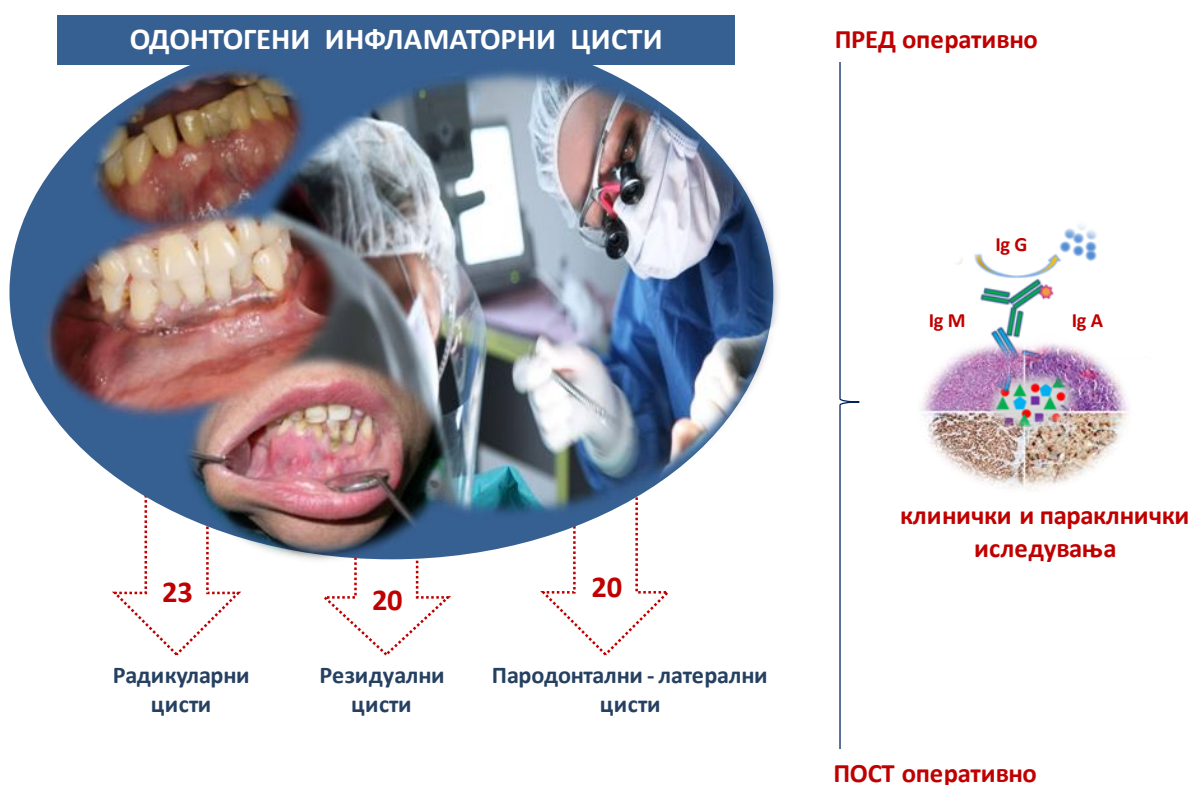
Споредбата меѓу трите групи во однос на висината на IgA, IgG и IgM пред и еден месец после интервенцијата беше направена со Kruskal-Wallis H test за повеќе независни варијабли односно со Mann Whitney U тест и T-test for independent sample за две независни варијабли со консеквентно непаравилна односно правилна дистрибуција на фреквенциите.

За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.



5. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ

Истражувањето претставуваше проспективна моноцентрична рандомизирана клиничка студија која беше спроведена во периодот 2021/2023 година на Стоматолошкиот Клинички Центар “Св. Пантелејмон“, Клиника за Орална хирургија - Скопје, во соработка со Институтот за Патолошка анатомија при Медицински факултет во Скопје и ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биохемија - Скопје.



Слика 30. Алгоритам на дистрибуција на примерокот според групи

Согласно поставените критериуми за учество во студијата, селектирани беа 63 пациенти со поставена дијагноза за одонтогена инфламаторна циста. Дополнително, базирано на типот на инфламаторната циста, направена беше поделба на пациентите во три групи и тоа: а) Група 1 – радикуларни цисти; б) Група 2 - резидуални цисти; и в) Група 3 - пародонтални цисти. Испитаниците во истражувањето беа следени пред и пост оперативно во однос на селектирани клинички и параклинички иследувања (имунолошки, патохистолошки и имунохистохемиски иследувања) (Слика 30).



5.1. Генерални карактеристики

Анализата според генералните карактеристики се однесуваше на полот, и возраста на вкупно 63 (100%) пациенти со одонтогени инфламаторни цисти кои го сочинуваа примерокот на истражувањето. Во овој дел беше анализиран и типот, како и локацијата (максиларна, мандибуларна) на дијагностицираната одонтогена инфламаторна циста кај секој од испитаниците.

Табела 1. Анализа на типови одонтогени инфламаторни цисти според пол

Одонтогени инфламаторни цисти		Пол		
		Мажи	Жени	Вкупно
Радикуларни цисти	N	15	8	23
	%	65,22%	34,78%	36,51%
Резидуални цисти	N	15	5	20
	%	75%	25%	31,75%
Пародонтални-латерални цисти	N	10	10	20
	%	50%	50%	31,75%
Вкупно	N	40	23	63
	%	63,49%	36,51%	100%
Pearson Chi-square test: $X^2=2,743$; $df=2$; $p=0,2537$				*сигнификантно за $p<0,05$

Според типот на дијагностицираната инфламаторна одонтогена циста, пациентите беа поделени во три групи и тоа: а) Група 1: радикуларни цисти - 23 (36,51%); б) Група 2: резидуални цисти – 20 (31,75%); и в) Група 3: пародонтални цисти – 20 (31,75%) (Табела 1 и График 1)

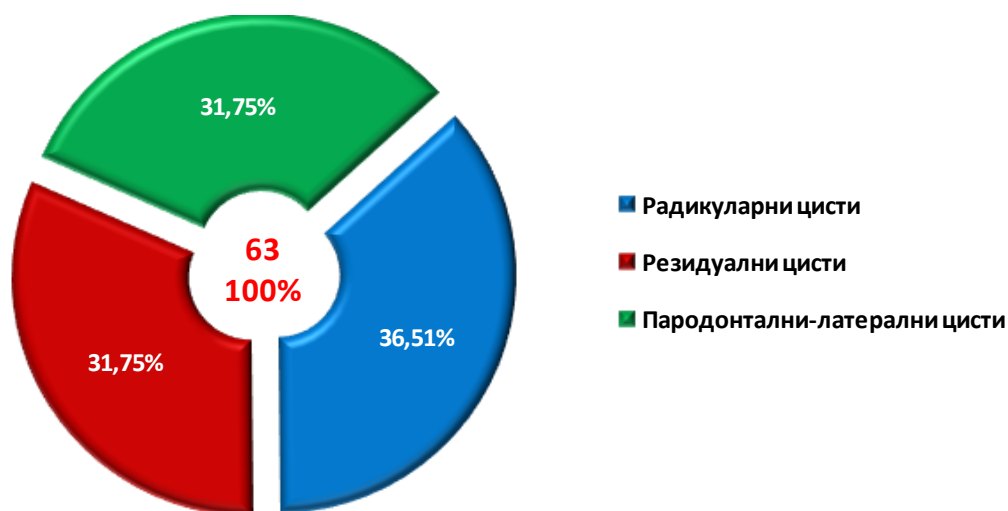


График 1. Дистрибуција на типови одонтогени инфламаторни цисти



ПОЛ - Дистрибуцијата на примерокот од 63 (100%) пациенти според пол, укажа на присуство на 40 (63,49%) мажи и 23 (36,51%) жени. Односот помеѓу половите (мажи/жени) изнесуваше 1,7:1. Процентуалната застапеност на машкиот пол во целиот примерок, за $p < 0,05$, беше сигнификантно поголема споредено со женскиот (Difference 26,98% [(9,52-42,24) 95% CI]; $p = 0,0026$) (Табела 1).

Дистрибуцијата на полот во секоја од трите групи на инфламаторни одонтогени цисти укажа дека (Табела 1 и График 2):

- во Група 1 на Радикуларни цисти, од вкупно 23 (100%) пациенти, 15 (65,22%) беа од машки, а 8 (34,78%) од женски пол. Односот помеѓу половите (мажи/жени) изнесуваше 1,9:1. За $p < 0,05$, процентуалната застапеност на пациентите од машки пол беше сигнификантно поголема споредено со оние од женски пол;
- во Група 2 на Резидуални цисти, од вкупно 20 (100%) испитаници, 15 (75%) беа од машки, а 5 (25%) од женски пол со однос помеѓу половите (мажи/жени) од 3:1. За $p < 0,05$, процентуалната застапеност на пациентите од машки пол беше сигнификантно поголема споредено со оние од женски пол;
- во Група 3 на Пародонтални-латерални цисти, со 20 (100%) пациенти, застапеноста на машкиот односно женски пол беше подеднаква и изнесуваше по 10 (50%).

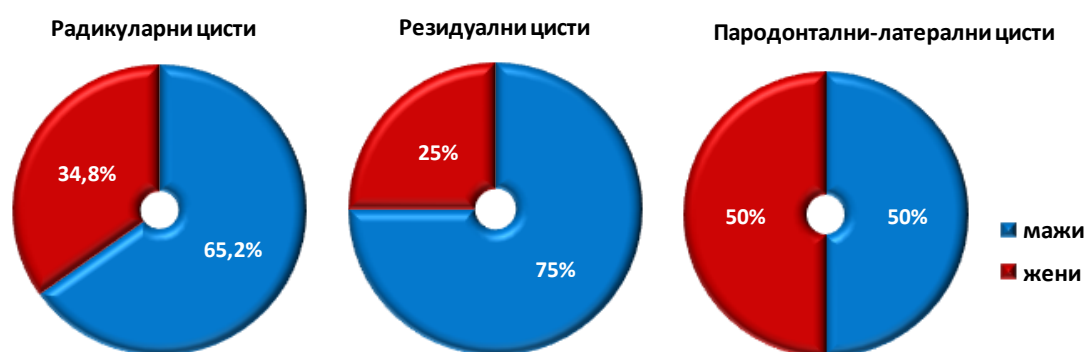


График 2. Дистрибуција на типови одонтогени инфламаторни цисти според пол

За $p < 0,05$, немаше сигнификантна асоцијација помеѓу полот на пациентите и групата со инфламаторни одонтогени цисти на која и припаѓаат (Pearson Chi-square test: $X^2 = 2,743$; $df = 2$; $p = 0,2537$) (Табела 1).



ВОЗРАСТ – Во овој дел направена беше анализа на возраста на пациентите (години) и тоа за целиот примерок на инфламаторни одонтогени цисти, како и поединечно според 3 типа на одонтогени цисти (радикуларни цисти, резидуални и пародонтални латерални цисти).

Табела 2. Анализа на типови одонтогени цисти според пол и возраст (години)

Параметри		Број (N)	Mean±SD	Мин/Мак (Min/Max)	Percentiles		
					25th	Median	75th
Возраст (години)	Цел примерок						
	Мажи	40	45,80±12,13	19/65	38	46	57
	Жени	23	44,00±14,45	21/65	28	44	60
	Вкупно	63	45,14±13,06	19/65	34	46	57
	Р	Z=0,399; p=0,6893					
	Радикуларни цисти						
	Мажи	15	44,73±12,22	19/65	38	44	51
	Жени	8	45,25±14,48	23/62	33	48	57
	Вкупно	23	44,91±12,72	19/65	38	44	53
	Р	Z=-0,323; p=0,7469					
	Резидуални цисти						
	Мажи	15	52,87±9,37	30/64	45	57	60
	Жени	5	60,80±3,27	56/65	60	61	62
	Вкупно	20	54,85±3,27	30/65	49,5	57,5	61
	Р	Z=-1,934; p=0,0495*					
	Пародинтални- латерални цисти						
	Мажи	10	36,80±9,69	19/48	29	38,5	46
	Жени	10	34,60±10,36	21/53	28	32	42
	Вкупно	20	35,70±9,83	19/53	28	33	44,5
	Р	Z=0,605; p=0,5453					
Z=Mann-Whitney U Test: *сигнификантно за p<0,05							

Анализата на фреквенциите за возраста (години) на испитаниците од целиот примерок на инфламаторни одонтогени цисти, укажа на неправилна дистрибуција за добиените вредности за Shapiro-Wilk $W=0,955$; $p=0,0229$ (График 3). Согласно утврдената дистрибуција на возраста, во понатамошната анализа беа користени соодветни статистички тестови.



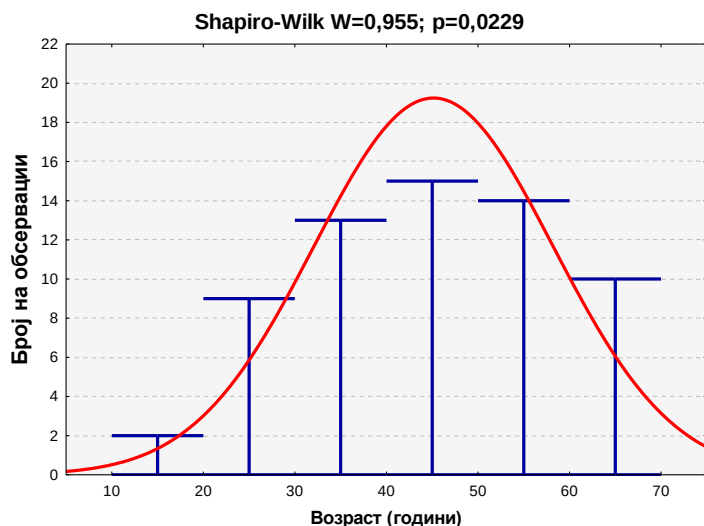


График 3. Дистрибуција на фреквенциите на возраст (години)

Возраст – цел примерок: Просечната возраст на пациентите во целиот примерок изнесуваше $45,14 \pm 13,06$ години со мин/мак возраст од 19/65 години. Анализата укажа дека 50% од пациентите во целиот примерок беа постари од 46 година за Median (IQR)=46 (34-57). Просечната возраст на мажите односно жените во целиот примерок изнесуваше консеквентно $45,80 \pm 12,13$ со мин/мак од 19/65 години vs. $45,14 \pm 13,06$ со мин/мак од 21/65 години. Кај 50% пациенти од машки односно женски пол возраста беше консеквентно > 46 години за Median (IQR)=46 (38-57) vs. > 44 години за Median (IQR)=44 (28-60). За $p > 0,05$, во целиот примерок на испитаници со инфламаторни одонтогени цисти немаше сигнификантна разлика помеѓу половите во однос на возраста ($Z=0,399$; $p=0,6893$) (Табела 2 и График 4).

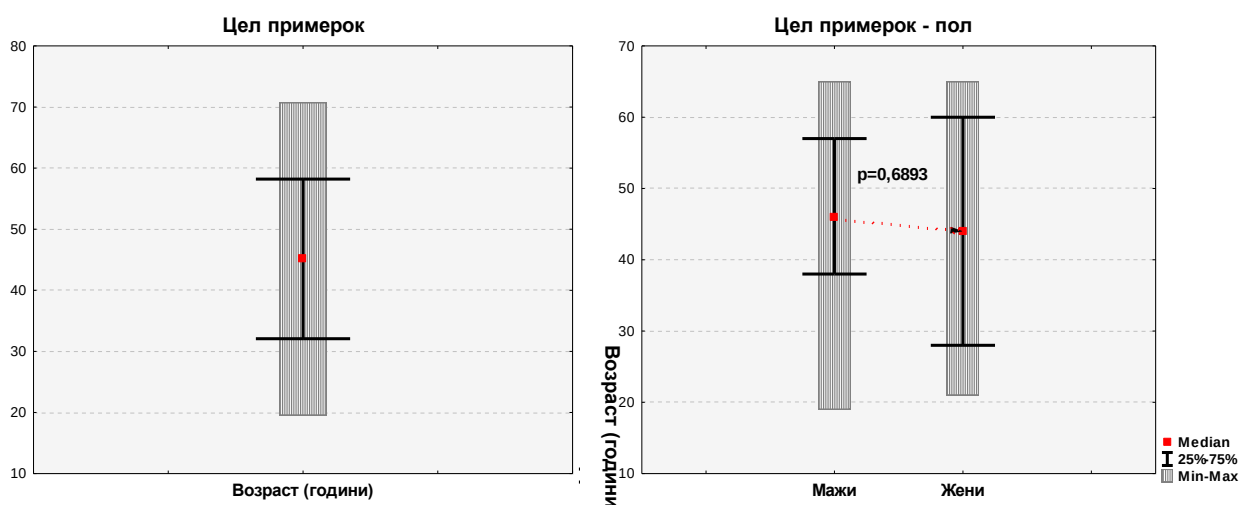


График 4. Анализа на возраст (години) за цел примерок на одонтогени цисти



Возраст – радикуларни цисти: Просечната возраст на пациентите со радикуларни цисти изнесуваше $44,91 \pm 12,72$ години со мин/мак возраст од 19/65 години. Анализата укажа дека 50% од пациентите со радикуларни цисти беа постари од 44 година за Median (IQR)=44 (38-53). Просечната возраст на мажите односно жените со радикуларни цисти изнесуваше консеквентно $44,73 \pm 12,22$ со мин/мак од 19/65 години vs. $45,25 \pm 14,48$ со мин/мак од 23/62 години. Кај 50% пациенти со радикуларни цисти од машки односно женски пол возраста беше консеквентно > 44 години за Median (IQR)=44 (38-51) vs. > 48 години за Median (IQR)=48 (33-57). За $p > 0,05$, во примерокот испитаници со инфламаторни радикуларни цисти немаше сигнификантна разлика помеѓу половите во однос на возраста ($Z = -0,323$; $p = 0,7469$) (Табела 2 и График 5).

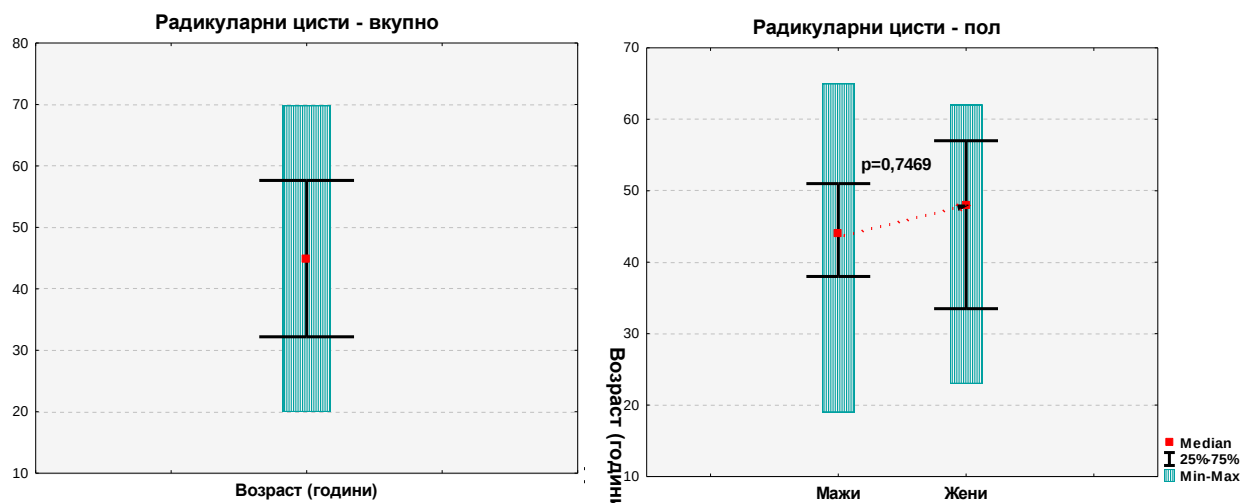


График 5. Анализа на возраст (години) за примерок радикуларни цисти

Возраст – резидуални цисти: Просечната возраст на пациентите со резидуални цисти изнесуваше $54,85 \pm 3,27$ години со мин/мак возраст од 30/65 години. Анализата укажа дека 50% од пациентите со радикуларни цисти беа постари од 57,5 година за Median (IQR)=57,5 (49,5-61). Просечната возраст на мажите односно жените со резидуални цисти изнесуваше консеквентно $52,87 \pm 9,37$ со мин/мак од 30/64 години vs. $60,80 \pm 3,27$ со мин/мак од 56/65 години. Кај 50% пациенти со резидуални цисти од машки односно женски пол возраста беше консеквентно > 57 години за Median (IQR)=57 (45-60) vs. > 61 години за Median (IQR)=61 (60-62). За $p < 0,05$, во примерокот испитаници со инфламаторни резидуални цисти, жените беа сигнификантно постари споредено со мажите ($Z = -1,934$; $p = 0,0495$) (Табела 2 и График 6).



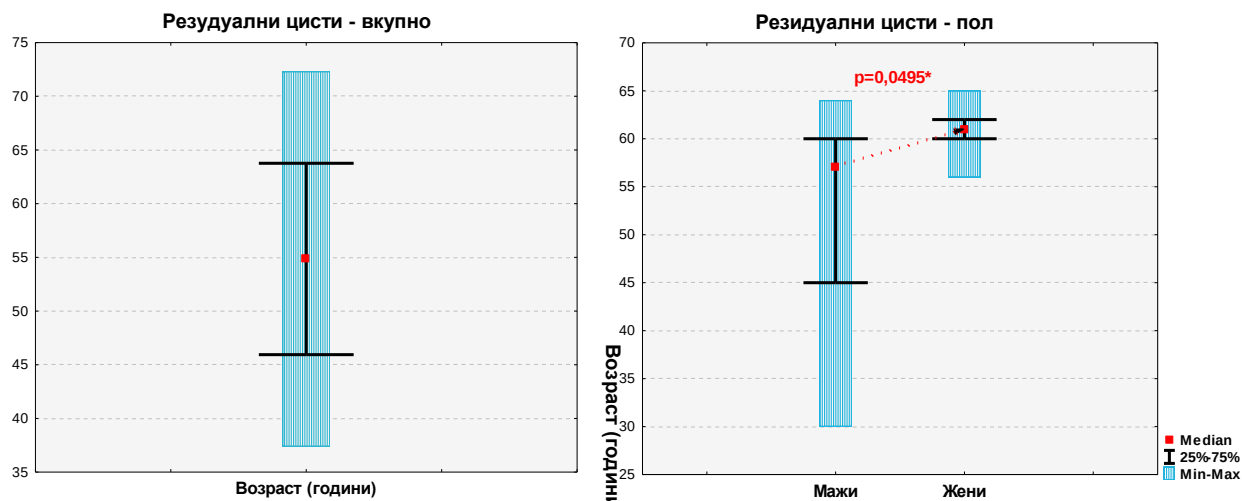


График 6. Анализа на возраст (години) за примерок резидуални цисти

Возраст – пародонтални латерални цисти: Просечната возраст на пациентите со пародонтални латерални цисти изнесуваше $35,70 \pm 9,83$ години со мин/мак возраст од 19/53 години. Кај 50% од пациентите возраста беше >33 година за Median (IQR)=33 (28-44,5). Просечната возраст на мажите односно жените со пародонтални латерални цисти изнесуваше консеквентно $36,80 \pm 9,69$ со мин/мак од 19/48 години vs. $34,60 \pm 10,36$ со мин/мак од 21/53 години. Кај 50% пациенти со овие цисти од машки односно женски пол возраста беше консеквентно $>38,5$ години за Median (IQR)=38,5 (29-46) vs. >32 години за Median (IQR)=32 (28-42). За $p>0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу пациентите со пародонтални латерални цисти од двата пола во однос на возраста ($Z=0,605$; $p=0,5453$) (Табела 2 и График 7).

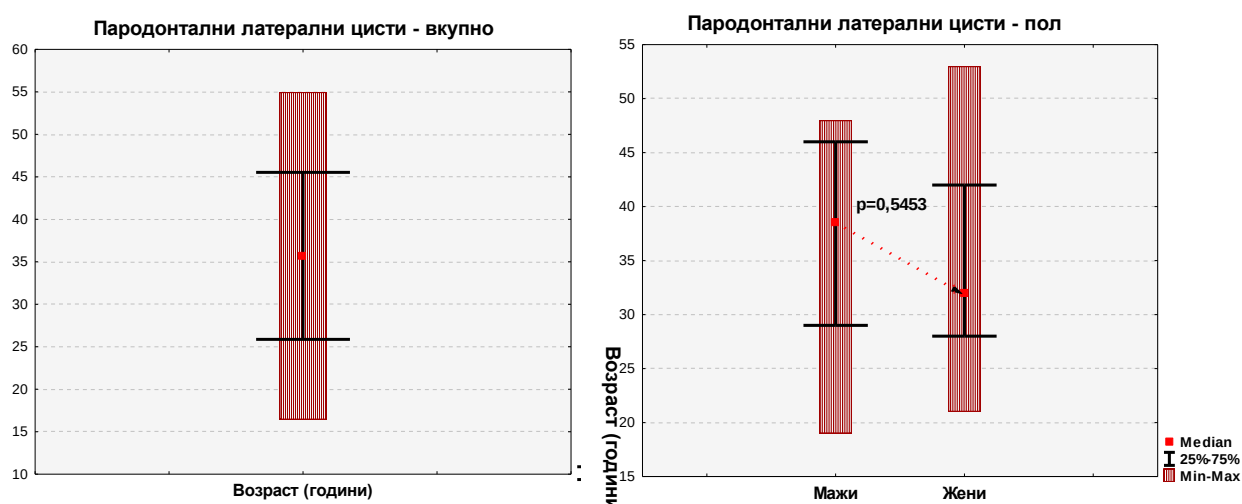


График 7. Анализа на возраст (години) за примерок пародонтални латерални цисти



ЛОКАЛИЗАЦИЈА – Направена беше анализа според локализацијата (максиларна/ мандибуларна) на целиот примерок на инфламаторни одонтогени цисти, како и поединечно за секој од 3 типа на овие цисти (Табела 3 и График 8).

Табела 3. Анализа на типови одонтогени инфламаторни цисти според локација

Одонтогени инфламаторни цисти		Локација	
		Максиларна	Мандибуларна
Радикуларни цисти	N	18	5
	%	78,26%	21,74%
Резидуални цисти	N	4	16
	%	20%	80%
Пародонтални-латерални цисти	N	17	3
	%	85%	15%
Вкупно	N	39	24
	%	61,90%	38,10%
Pearson Chi-square test: $X^2=22,025$; $df=2$; $p=0,0001^*$		*сигнификантно за $p<0,05$	

Мнозинството од 39 (61,90%) на инфламаторни одонтогени цисти во целиот примерок беа со локација во горна вилица (максиларна), а 24 (38,10%) имаа локација во долна вилица (мандибуларна). Максиларната локација доминираше и кај радикуларните цисти и кај пародонталните – латерални цисти за консеквентно 18 (78,26%) vs. 17 (85%) споредено со мандибуларната локација за консеквентно 5 (21,74%) vs. 3 (15%) (Табела 3 и График 8).

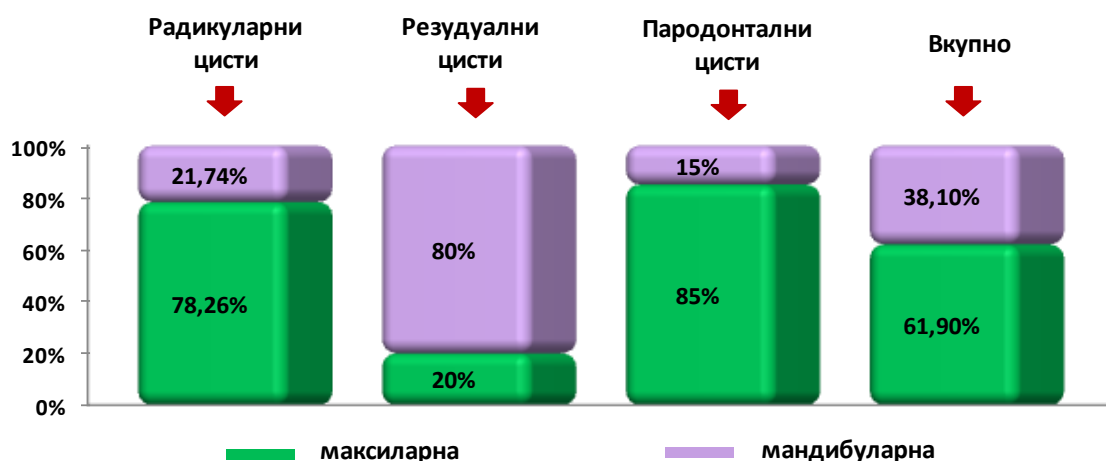


График 8. Типови одонтогени инфламаторни цисти според локација



Најчеста локализација на случаите со резидуални цисти беше мандибуларна и тоа кај 16 (80%) споредено со максиларна кај 4 (20%) од овие случаи. За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна асоцијација на резидуалните цисти со мандибуларна локација односно сигнификантна асоцијација на резидуални и пародонтални цисти со максиларна локализација (Pearson Chi-square test: $X^2=22,025$; $df=2$; $p=0,0001$) (Табела 3 и График 8).



5.2. Имунолошки иследувања

Во рамките на истражувањето, предмет на имунолошки иследувања беше хуморалниот-системски одговор на организмот на пациентите со инфламаторна одонтогена циста. Анализирани беа В лимфоцитите IgA, IgG и IgM во серум во две времиња, и тоа пред и 1 месец после оперативната интервенција. Со анализата поединечно беа опфатени секоја од трите групи на пациенти со различни типови на цисти како радикуларни, резидуални и пародонтално-латерални. Во интерес на целите на истражувањето, даполнилно беше направена и меѓугрупна споредба во однос на селектираните параметри.

5.2.1. Радикуларни цисти - хуморален имунитет

Хуморалниот имунитет кај пациентите со радикуларни цисти беше следен преку вредностите на IgA, IgG и IgM во серум, и тоа пред и 1 месец после оперативната интервенција (График 9)

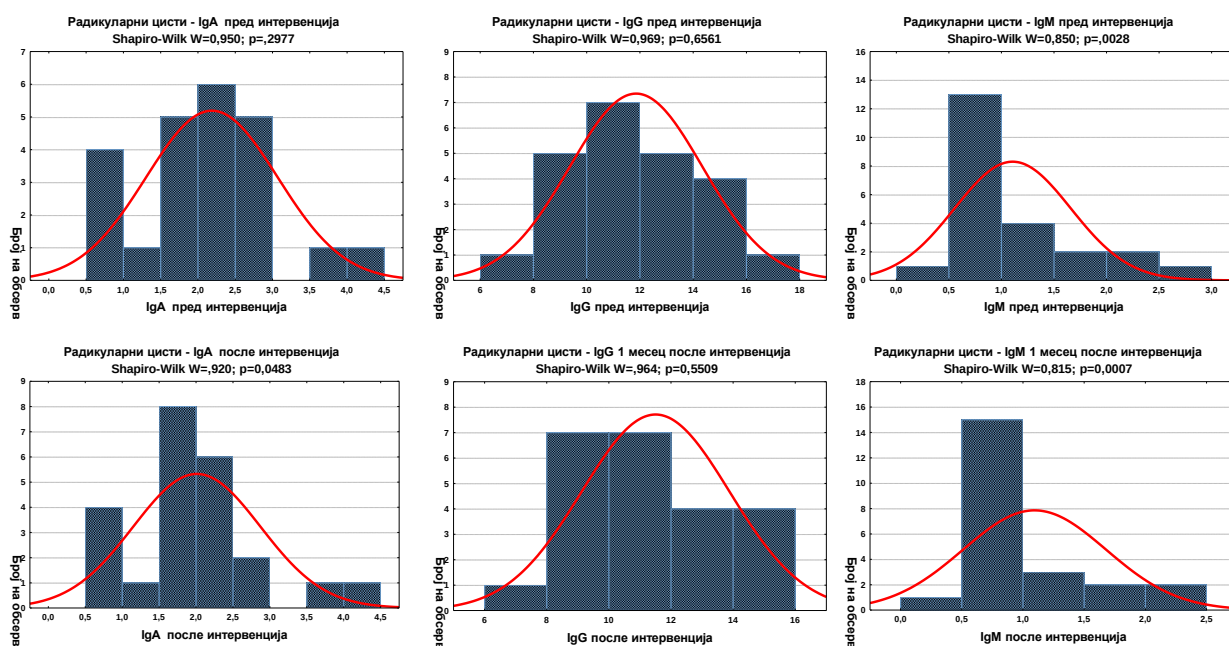


График 9. Дистрибуција на фреквенции на IgA, IgG и IgM кај радикуларни во серум во две времиња



Анализата на добиените вредности за IgA, IgG и IgM во серум укажа на комбинација од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите и тоа за: а) IgA пред - Shapiro-Wilk $W=0,950$; $p=0,2977$; б) IgA после - Shapiro-Wilk $W=0,920$; $p=0,0483$; в) IgG пред - Shapiro-Wilk $W=0,960$; $p=0,6561$; г) IgG после - Shapiro-Wilk $W=0,964$; $p=0,5509$; д) IgM пред - Shapiro-Wilk $W=0,850$; $p=0,0028$; и е) IgG после - Shapiro-Wilk $W=0,818$; $p=0,0007$ (График 9). Согласно добиената дистрибуција за вредностите на Б лимфоцитите IgA, IgG и IgM во серум, во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови.

5.2.1.1. Ig A, IgG и IgM во две времиња - радикуларни цисти

Во примерокот на пациенти со радикуларни цисти, направена беше поединечна споредба за секој од трите анализирани В лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум и тоа пред и 1 месец после оперативната интервенција.

Табела 4. Споредба на В лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум во две времиња кај пациенти со радикуларна циста

Параметри	Радикуларна циста				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
IgA – g/L					
пред операција	23	2,18±0,88	0,8/4,2	2,1 (1,7-2,6)	Z=3,723; p=0,0001*
после 1 месец	23	2,01±0,86	0,6/4,1	2,0 (1,6-2,4)	
IgG – g/L					
пред операција	23	11,86±2,49	7,6/17	11,4 (9,9-13,8)	Z=4,107; p=0,00004*
после 1 месец	23	11,50±2,38	7,3/16	11,2 (9,8-13,6)	
IgM – g/L					
пред операција	23	1,11±0,55	0,4/2,7	0,9 (0,8-1,3)	Z=2,600; p=0,0093*
после 1 месец	23	1,09±0,58	0,3/2,5	0,8 (0,7-1,3)	
Wilcoxon Signed Ranks Test *сигнификантно за p<0,05					

Во Група I на пациенти со радикуларна циста, анализата укажа дека кај сите три испитувани параметри на хуморалниот имунитет (IgA, IgG и IgM во серум) постои сигнификантна разлика помеѓу вредноста пред и 1 месец после оперативната интервенција (Табела 4).



IgA радикуларни цисти - Просечната вредност на IgA во serum кај радикуларните цисти пред интервенцијата изнесуваше $2,18 \pm 0,88$ g/L со мин/мак вредност од 0,8/4,2 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgA беше $<2,1$ за Median (IQR)= 2,1 (1,7-2,6). Еден месец после оперативната интервенција просечната вредност на IgA во serum изнесуваше $2,01 \pm 0,86$ g/L со мин/мак вредност од 0,6/4,1 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgA беше <2 g/L за Median (IQR)= 2,0 (1,6-2,4). За $p < 0,05$, кај пациентите со радикуларна циста, имаше сигнификантно повисоко ниво на IgA во serum пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=3,723$; $p=0,0001$) (Табела 4 и График 10).

IgA - радикуларни цисти

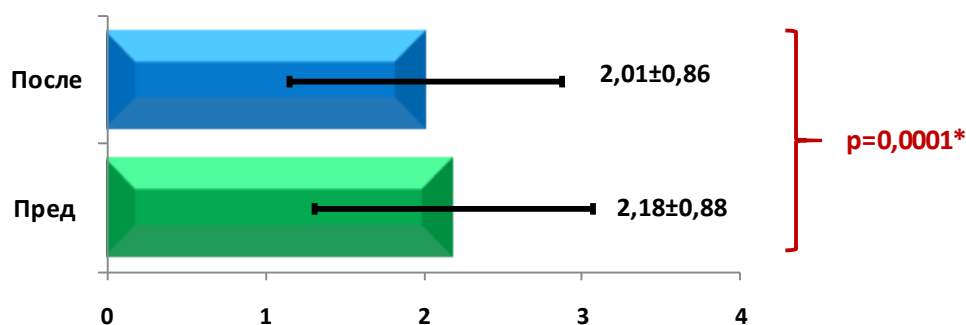


График 10. Споредба на В лимфоцити IgA во serum во две времиња кај пациенти со радикуларна циста

IgG радикуларни цисти – Просечната вредност на IgG во serum кај радикуларните цисти пред интервенцијата изнесуваше $11,86 \pm 2,49$ g/L со мин/мак вредност од 7,6/17 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgG беше $<11,4$ за Median (IQR)= 11,4 (9,9-13,8). Еден месец после оперативната интервенција просечната вредност на IgG во serum изнесуваше $11,50 \pm 2,38$ g/L со мин/мак вредност од 7,3/16,0 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgG беше $<11,2$ g/L за Median (IQR)= 11,2 (9,8-13,6). За $p < 0,05$, кај пациентите со радикуларна циста, анализата укажа на сигнификантно повисоки вредности на IgG во serum пред интервенцијата споредено со 1 месец после неа (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z= 4,107$; $p=0,00004$) (Табела 4 и График 11).



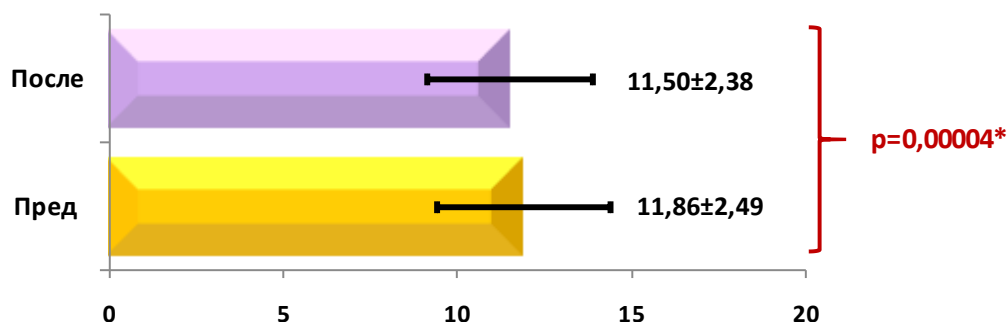
IgG - радикуларни цисти

График 11. Споредба на В лимфоцити IgG во серум во две времиња кај пациенти со радикуларна циста

IgM радикуларни цисти – Просечната вредност на IgM во серум кај радикуларните цисти пред интервенцијата изнесуваше $1,11 \pm 0,55$ g/L со мин/мак вредност од 0,4/2,7 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgM беше <0,9 за Median (IQR)= 0,9 (0,8-1,3). Еден месец после оперативната интервенција просечната вредност на IgM во серум изнесуваше $1,09 \pm 0,58$ g/L со мин/мак вредност од 0,3/2,5 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgM беше <0,8 g/L за Median (IQR)= 0,8 (0,7-1,3). За $p < 0,05$, кај пациентите со радикуларна циста, анализата укажа на сигнификантно повисоки вредности на IgM во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после интервенцијата (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=2,600$; $p=0,0093$) (Табела 4 и График 12).

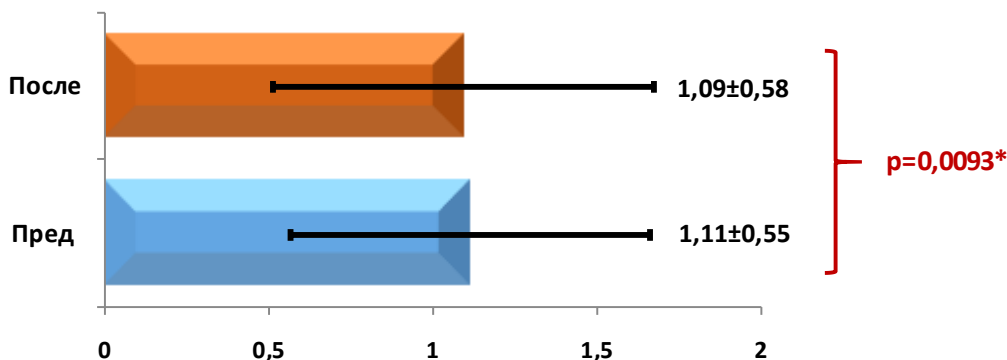
IgM - радикуларни цисти

График 12. Споредба на В лимфоцити IgM во серум во две времиња кај пациенти со радикуларна циста



5.2.2. Резидуални цисти - хуморален имунитет

Хуморалниот имунитет кај пациентите со резидуални цисти беше следен преку вредностите на IgA, IgG и IgM во серум, и тоа пред и 1 месец после оперативната интервенција (График 13)

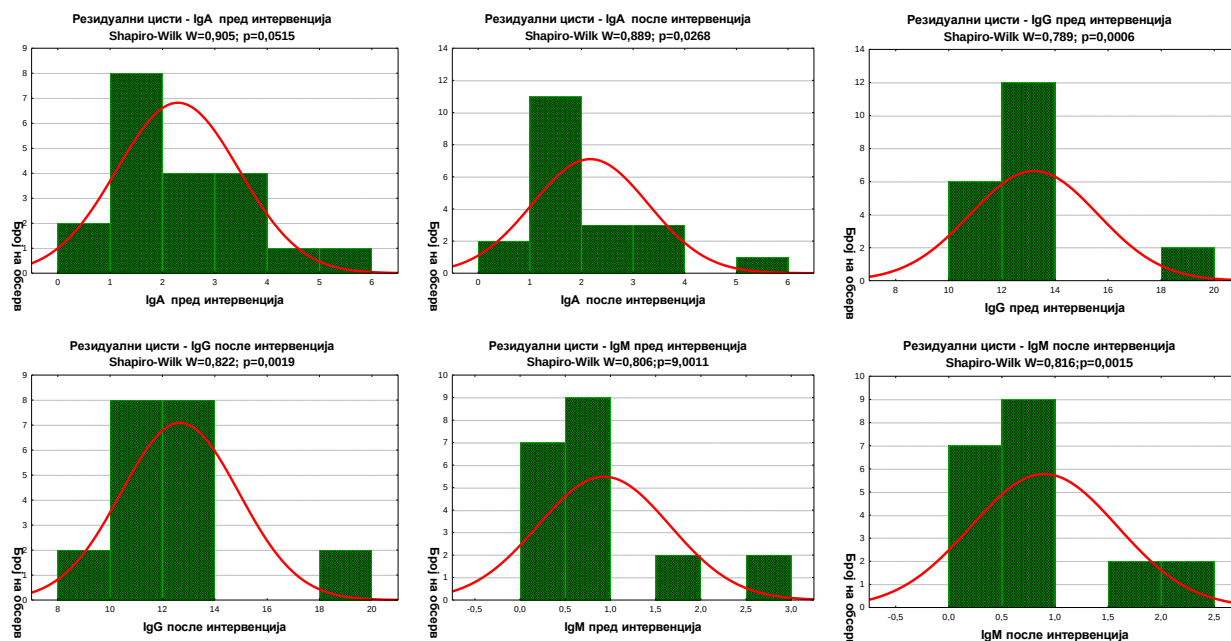


График 13. Дистрибуција на фреквенции на IgA, IgG и IgM кај резидуални цисти во серум во две времиња

Анализата на добиените вредности за IgA, IgG и IgM во серум кај резидуалните цисти укажа на комбинација од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите и тоа за: а) IgA пред - Shapiro-Wilk W=0,905; p=0,0515; б) IgA после - Shapiro-Wilk W=0,889; p=0,0268; в) IgG пред - Shapiro-Wilk W=0,789; p=0,0006; г) IgG после - Shapiro-Wilk W=0,822; p=0,0019; д) IgM пред - Shapiro-Wilk W=0,806; p=0,0011; и е) IgM после - Shapiro-Wilk W=0,816; p=0,0015 (График 13). Согласно дистрибуцијата на добиените вредности за Б лимфоцитите IgA, IgG и IgM во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови.



5.2.2.1. IgA, IgG и IgM во две времиња - резидуални цисти

На примерокот на испитаници со резидуални цисти, направена беше споредба пред и 1 месец после оперативната интервенција за секој од трите анализирани Б лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум.

Табела 5. Споредба на В лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум во две времиња кај пациенти со резидуални циста

Параметри	Резидуални циста				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
IgA – g/L					
пред операција	20	2,29±1,17	0,7/5,4	2 (1,6-3,1)	Z=3,472; p=0,0005*
после 1 месец	20	1,10±0,59	0,3/5,0	0,9 (0,9-1,3)	
IgG – g/L					
пред операција	20	13,21±2,40	10,2/19,2	12,8 (11,7-13,7)	Z=3,919; p=0,00009*
после 1 месец	20	12,67±2,25	9,9/18,4	12,3 (11,0-13,3)	
IgM – g/L					
пред операција	20	0,93±0,73	0,1/2,6	0,8 (0,4-0,9)	Z=3,516; p=0,0004*
после 1 месец	20	0,89±0,69	0,1/2,5	0,7 (0,4-0,9)	
¹Wilcoxon Signed Ranks Test					

Во Група II на пациенти со резидуални цисти, анализата укажа дека кај сите три испитувани параметри на хуморалниот имунитет (IgA, IgG и IgM во серум) постои сигнификантна разлика во однос на вредноста 1 месец после оперативната интервенција споредено со состојбата пред интервенција (Табела 5).

IgA резидуални цисти - Просечната вредност на IgA во серум кај резидуалните цисти пред интервенцијата изнесуваше 2,29±1,17 g/L со мин/мак вредност од 0,7/5,4 g/L односно 1,10±0,59 g/L со мин/мак вредност од 0,3/5,0 g/L после интервенцијата. Кај 50% пациенти вредноста на IgA пред односно после интервенцијата беше <2 g/L односно <0,9 g/L за консеквентно Median (IQR)=2 (1,6-3,1) vs. Median (IQR)=0,9 (0,9-1,3). За p<0,05, кај пациентите со резидуални цисти, анализата укажа на сигнификантно повисоко ниво на IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата (Wilcoxon Signed Ranks Test: Z=3,472; p=0,0005) (Табела 5 и График 14).



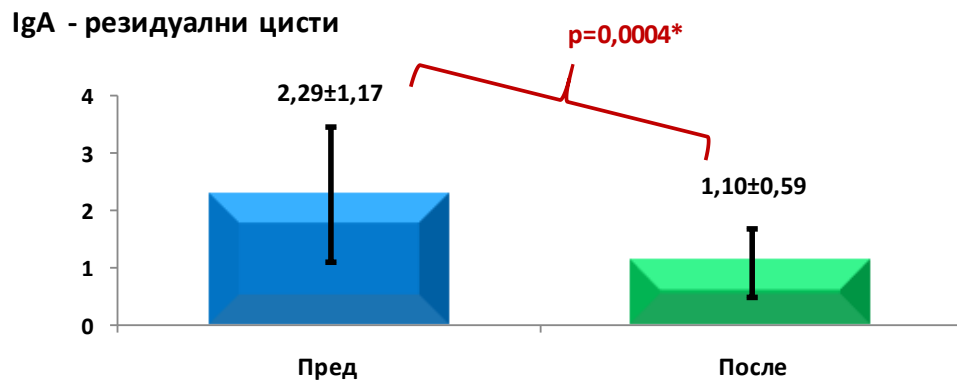


График 14. Споредба на Б лимфоцити IgA во серум во две времиња кај пациенти со резидуална циста

IgG резидуални цисти – Просечната вредност на IgG во серум кај резидуалните цисти пред интервенцијата изнесуваше $13,21 \pm 2,40$ g/L со мин/мак вредност од 10,2/19,2g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgG беше <12,8 за Median (IQR)= 12,8 (11,7-13,7). Еден месец после оперативната интервенција просечната вредност на IgG во серум изнесуваше $12,67 \pm 2,25$ g/L со мин/мак вредност од 9,9/18,4 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgG беше <12,8 g/L за Median (IQR)= 12,8 (11,7-13,7). За $p < 0,05$, кај пациентите со резидуалните цисти, утврдени беа сигнификантно повисоки вредности на IgG во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=4,107$; $p=0,00004$) (Табела 5 и График 15).

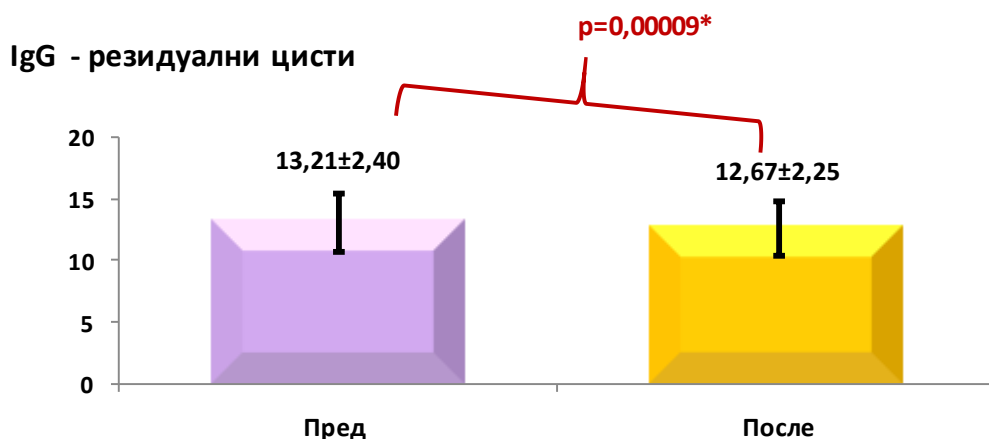


График 15. Споредба на В лимфоцити IgG во серум во две времиња кај пациенти со резидуална циста



IgM резидуални цисти – Просечната вредност на IgM во серум кај пациенти со резидуални цисти пред интервенцијата изнесуваше $0,93 \pm 0,73$ g/L со мин/мак вредност од 0,1/2,6 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgM беше $<0,8$ за Median (IQR)= 0,8 (0,4-0,9). Еден месец после оперативната интервенција просечната вредност на IgM во серум изнесуваше $0,89 \pm 0,69$ g/L со мин/мак вредност од 0,1/2,5 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgM беше $<0,7$ g/L за Median (IQR)= 0,7 (0,4-0,9). За $p < 0,05$, кај пациентите со резидуални цисти, анализата укажа на сигнификантно повисоки вредности на IgM во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после интервенцијата (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=3,516$; $p=0,0004$) (Табела 5 и График 16).

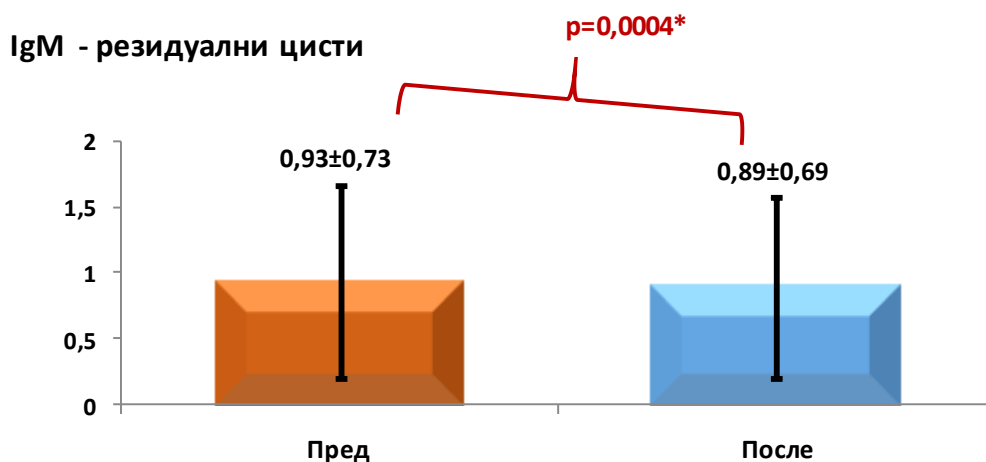


График 16. Споредба на В лимфоцити IgM во серум во две времиња кај пациенти со резидуална циста



5.2.3. Пародонтални латерални цисти - хуморален имунитет

Кај пациентите со пародонтални латерални цисти, хуморалниот имунитет беше следен преку вредностите на IgA, IgG и IgM во серум, и тоа пред и 1 месец после оперативната интервенција (График 17)

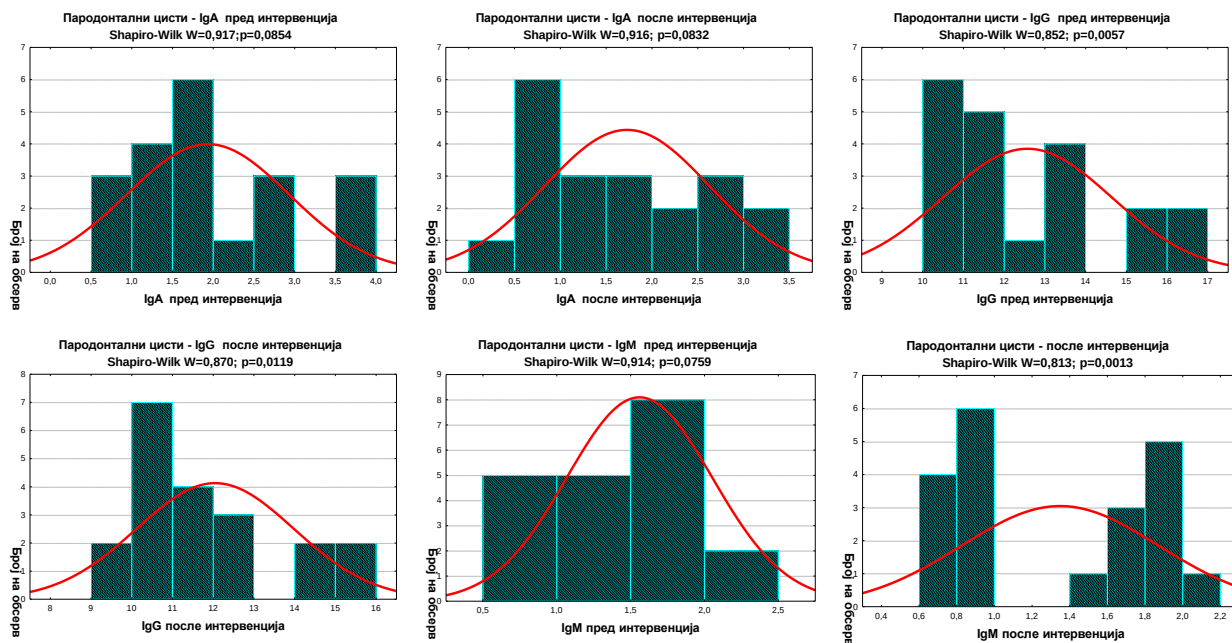


График 17. Дистрибуција на фреквенции на IgA, IgG и IgM кај пародонтални латерални цисти во серум во две времиња

Анализата во примерокот на пародонтални латерални цисти во однос на добиените вредности за IgA, IgG и IgM во серум укажа на комбинација од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите и тоа за: а) IgA пред - Shapiro-Wilk $W=0,917$; $p=0,0854$; б) IgA после - Shapiro-Wilk $W=0,916$; $p=0,0832$; в) IgG пред - Shapiro-Wilk $W=0,852$; $p=0,0057$; г) IgG после - Shapiro-Wilk $W=0,870$; $p=0,0119$; д) IgM пред - Shapiro-Wilk $W=0,914$; $p=0,0759$; и е) IgG после - Shapiro-Wilk $W=0,813$; $p=0,0013$ (График 17). Согласно добиената дистрибуција на добиените вредности за В лимфоцитите IgA, IgG и IgM во серум беа применети соодветни статистички тестови.



5.2.3.1. IgA, IgG и IgM во две времиња – пародонтални цисти

На примерокот на испитаници со пародонтални латерални цисти, направена беше споредба пред и 1 месец после оперативната интервенција за секој од трите анализирани В лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум.

Табела 6. Споредба на В лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум во две времиња кај пациенти со пародонтални латерални цисти

Параметри	Пародонтални латерални циста				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
IgA – g/L					
пред операција	20	1,93±1,00	0,6/3,8	1,7 (1,1-2,6)	Z=3,919; p=0,00008*
после 1 месец	20	1,73±0,90	0,5/3,2	1,5 (0,9-2,6)	
IgG – g/L					
пред операција	20	12,57±2,07	10,2/17	11,8 (11,1-13,2)	Z=3,702; p=0,0002*
после 1 месец	20	12,05±1,93	9,1/15,9	11,1 (10,9-12,8)	
IgM – g/L					
пред операција	20	1,56±0,49	0,8/2,5	1,6 (1,1-1,9)	Z=3,919; p=0,00009*
после 1 месец	20	1,35±0,52	0,7/2,1	1,3 (0,9-1,9)	
¹Wilcoxon Signed Ranks Test					

Во Група III на пациенти со пародонтални латерални цисти, согледано беше дека кај сите три испитувани параметри на хуморалниот имунитет (IgA, IgG и IgM во серум) постои сигнификантна разлика помеѓу состојбата пред и 1 месец после оперативната интервенција (Табела 6).

IgA пародонтални латерални цисти - Просечната вредност на IgA во серум кај пародонталните латерални цисти пред односно после интервенцијата изнесуваше консеквентно 1,93±1,00 g/L со мин/мак вредност од 0,6/3,8 g/L vs. 1,73±0,90 g/L со мин/мак вредност од 0,5/3,2 g/L. Кај 50% пациенти вредноста на IgA пред интервенцијата беше <1,7 g/L односно после интервенцијата беше <1,5 g/L за консеквентно Median (IQR)= 1,7 (1,1-2,6) vs. Median (IQR)= 1,5 (0,9-2,6). За p<0,05, кај пациентите со пародонталните латерални цисти, утврдено беше сигнификантно повисоко ниво на IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата (Wilcoxon Signed Ranks Test: Z=3,919; p=0,00008) (Табела 5 и График 18).



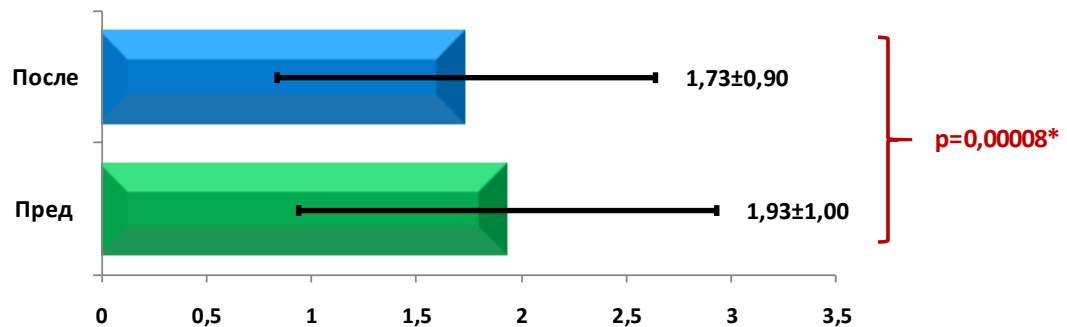
IgA - пародонтални латерални цисти

График 18. Споредба на В лимфоцити IgA во серум во две времиња кај пациенти со пародонтални латерални цисти

IgG пародонтални латерални цисти – Просечната вредност на IgG во серум кај пародонталните латерални цисти пред интервенцијата изнесуваше $12,57 \pm 2,07$ g/L со мин/мак вредност од 10,2/17 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgG беше $<11,8$ за Median (IQR)= 11,8 (11,1-13,2). Еден месец после оперативната интервенција просечната вредност на IgG во серум изнесуваше $12,05 \pm 1,93$ g/L со мин/мак вредност од 9,1/15,9 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgG беше $<11,1$ g/L за Median (IQR)= 11,1 (10,9-12,8). За $p < 0,05$, кај пациентите со пародонталните латерални цисти, утврдена беше сигнификантно повисоки вредности на IgG во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z = 3,702$; $p = 0,0002$) (Табела 6 и График 19).

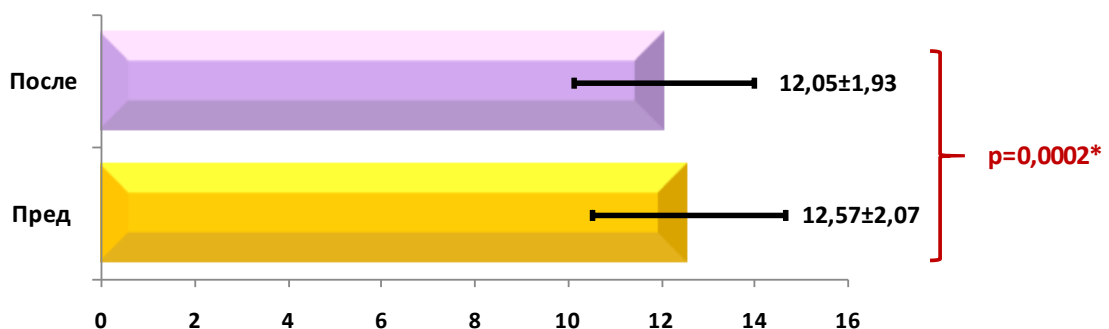
IgG - пародонтални латерални цисти

График 19. Споредба на В лимфоцити IgG во серум во две времиња кај пациенти со пародонтални латерални цисти



IgM пародонтални латерални цисти – Просечната вредност на IgM во серум кај пациенти со пародонталните латерални цисти пред интервенцијата изнесуваше $1,56 \pm 0,49$ g/L со мин/мак вредност од 0,8/2,5 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgM беше $<1,6$ за Median (IQR)= 1,6 (1,1-1,9). Еден месец после оперативната интервенција просечната вредност на IgM во серум изнесуваше $1,35 \pm 0,52$ g/L со мин/мак вредност од 0,7/2,1 g/L и 50% на пациенти кај кои вредноста на IgM беше $<0,3$ g/L за Median (IQR)= 1,3 (0,9-1,9). За $p < 0,05$, кај пациентите со пародонталните латерални цисти, анализата укажа на сигнификантно пониски вредности на IgM во серум после споредено со истата пред интервенцијата (Wilcoxon Signed Ranks Test: $Z=3,919$; $p=0,00009$) (Табела 6 и График 20).

IgM - пародонтални латерални цисти

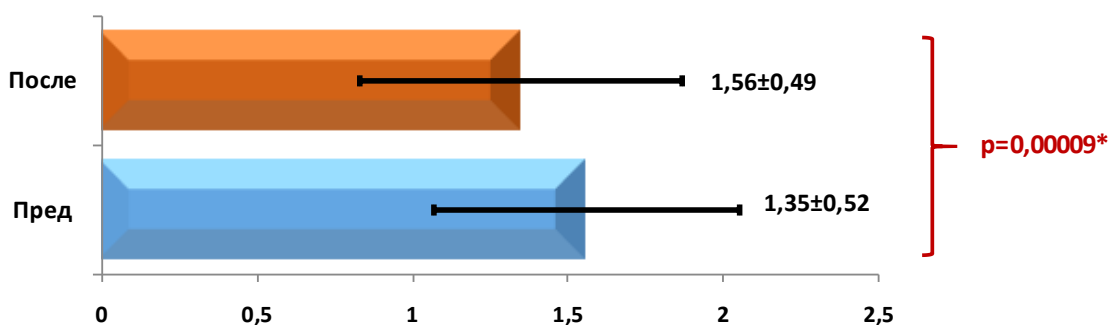


График 20. Споредба на В лимфоцити IgM во серум во две времиња кај пациенти со пародонтални латерални цисти



Ig A, IgG и IgM - меѓугрупна споредба

Во овој дел од анализата направена беше споредба меѓу трите групи одонтогени инфламаторни цисти (радикуларни, резидуални, пародонтални) во однос на секој од анализираниите В лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум. Меѓугрупната споредба беше направена за две времиња и тоа пред и 1 месец после оперативната интервенција.

5.2.4. Ig A - меѓугрупна споредба во две времиња

Меѓу трите типа на воспалителни одонтогени цисти (радикуларни, резидуални, и пародонтални) направена беше споредба во однос на В лимфоцитот IgA во серум во две времиња, пред и 1 месец после оперативната интервенција (Табела 7).

Табела 7. Меѓугрупна споредба на одонтогени цисти според В лимфоцити IgA во серум во две времиња

Типови одонтогени цисти	IgA во серум						'p
	N	Mean±SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
IgA (g/L) – пред операција							
Радикуларни	23	2,18±0,88	0,8/4,2	1,7	2,1	2,6	X²=1,664; df=2; p=0,4352
Резидуални	20	2,29±1,17	0,7/5,4	1,6	2	3,1	
Пародонтални	20	1,93±1,00	0,6/3,8	1,1	1,7	2,6	
IgA (g/L) – после операција							
Радикуларни	23	2,01±0,86	0,6/4,1	1,6	2,0	2,4	X²=1,788; df=2; p=0,4090
Резидуални	20	1,10±0,59	0,3/5,0	0,9	0,9	1,3	
Пародонтални	20	1,73±0,90	0,5/3,2	0,9	1,5	2,6	
'Kruskal-Wallis H test				*сигнификантно за p<0,05			

Меѓугрупна споредба на одонтогени цисти според В лимфоцити IgA во серум во две времиња укажа дека (Табела 7 и График 21):

- **IgA (g/L) – пред операција:** IgA во серум пред интервенција имаше просечната вредност од 2,18±0,88 g/L кај радикуларните цисти, 2,29±1,17 g/L кај резидуалните цисти, и 1,93±1,00 g/L кај пародонталните латералини цисти.



Кај 50% испитаниците пред операцијата, IgA имаше вредност $<2,1$ g/L кај радикуларните цисти, <2 g/L кај резидуаните цисти, и $<1,7$ g/L кај пародонталните латерални цисти. За $p>0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на IgA во серум пред операција (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=1,664$; $p=0,4352$) (Табела 7 и График 21).

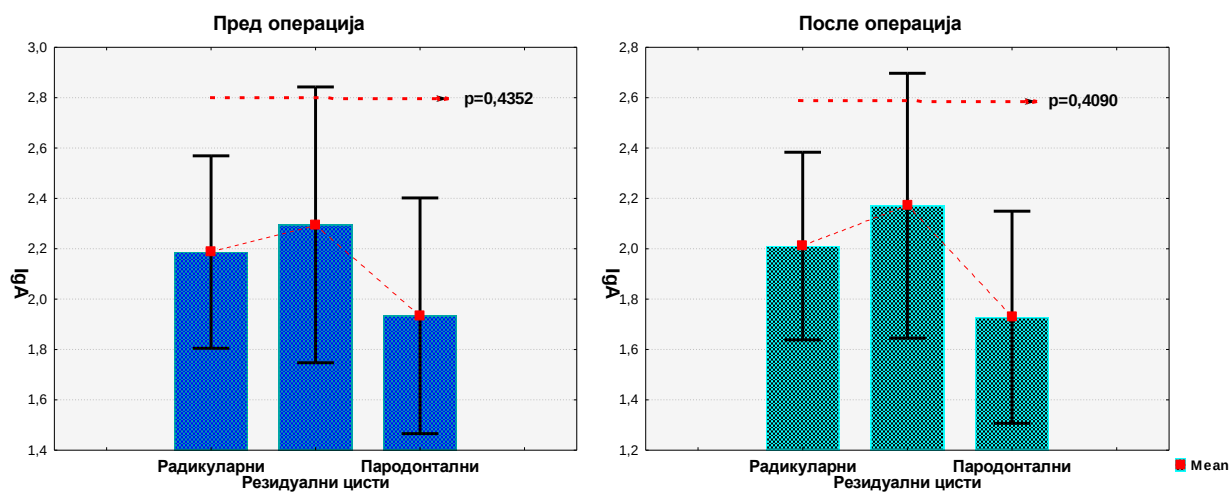


График 21. Меѓугрупна споредба на одонтогени цисти според В лимфоцити IgA пред и после операција

- **IgA (g/L) – после операција:** IgA во серум после интервенција имаше просечната вредност од $2,01\pm0,86$ g/L кај радикуларните цисти, $1,10\pm0,59$ g/L кај резидуалните цисти и $1,73\pm0,90$ g/L кај пародонталните латерални цисти. Кај 50% испитаниците пред операцијата, IgA имаше вредност <2 g/L кај радикуларните цисти, $<0,9$ g/L кај резидуаните цисти, и $<1,5$ g/L кај пародонталните латерални цисти. За $p>0,05$, не утврдивме сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на IgA во серум после операција (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=1,788$; $p=0,4090$) (Табела 7 и График 22).

Дополнително, за $p>0,05$, меѓугрупната анализа укажа дека пред операцијата, нивото на IgA во серум беше несигнификантно најниско кај пародонталните латерални цисти, следено со радикуларните цисти, односно тоа беше несигнификантно највисоко кај резидуалните цисти. После операцијата, за $p>0,05$, нивото на IgA во серум беше несигнификантно најниско кај резидуалните цисти, следено со пародонталните латерални цисти, односно тоа беше несигнификантно највисоко кај радикуларните цисти (Табела 7 и График 22).



5.2.4. IgG - меѓугрупна споредба во две времиња

Трите типа на одонтогени цисти (радикуларни, резидуални, и пародонтални) беа споредени во однос на В лимфоцитот IgG во серум, во две времиња и тоа пред и 1 месец после оперативната интервенција (Табела 8).

Табела 8. Меѓугрупна споредба на одонтогени цисти според В лимфоцити IgG во серум

Типови одонтогени цисти	IgG во серум						p
	N	Mean±SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
IgG (g/L) – пред операција							
Радикуларни	23	11,86±2,49	7,6/17	9,9	11,4	13,8	X²=3,808; df=2; p=0,1489
Резидуални	20	13,21±2,40	10,2/19,2	11,7	12,8	13,7	
Пародонтални	20	12,57±2,07	10,2/17	11,1	11,8	13,2	
IgG (g/L) – после операција							
Радикуларни	23	11,50±2,38	7,3/16	9,8	11,2	13,6	X²=2,808; df=2; p=0,2456
Резидуални	20	12,67±2,25	9,9/18,4	11,0	12,3	13,3	
Пародонтални	20	12,05±1,93	9,1/15,9	10,9	11,1	12,8	
Kruskal-Wallis H test				*сигнификантно за p<0,05			

Меѓугрупната споредба на трите типа на одонтогени цисти во однос на В лимфоцитот IgG во серум укажа дека (Табела 8):

- **IgG (g/L) – пред операција:** IgG во серум пред операцијата имаше просечната вредност од 11,86±2,49 g/L кај радикуларните цисти, 13,21±2,40 g/L кај резидуалните цисти, и 12,57±2,07 g/L кај пародонталните латерални цисти. Кај 50% испитаниците пред операцијата, IgG имаше вредност <11,4 g/L кај радикуларните цисти, <12,8 g/L кај резидуалните цисти, и <11,8 g/L кај пародонталните латерални цисти. За p>0,05, немаше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на IgG во серум пред операција (Kruskal-Wallis test: X²_(df=2, N=63)=3,808; p=0,1489)(Табела 8 и График 22).



• **IgA (g/L) – после операција:** IgG во серум после интервенцијата имаше просечната вредност од $11,50 \pm 2,38$ g/L кај радикуларните цисти, $12,67 \pm 2,25$ g/L кај резидуалните цисти, и $12,05 \pm 1,93$ g/L кај пародонталните латералини цисти. Кај 50% испитаниците пред операцијата, IgG имаше вредност $<11,2$ g/L кај радикуларните цисти, $<12,3$ g/L кај резидуалните цисти, и $<11,1$ g/L кај пародонталните латерални цисти. За $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на воспалителни одонтогени цисти во однос на нивото на IgG во серум после операција (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)} = 2,808$; $p = 0,2456$) (Табела 8 и График 22).

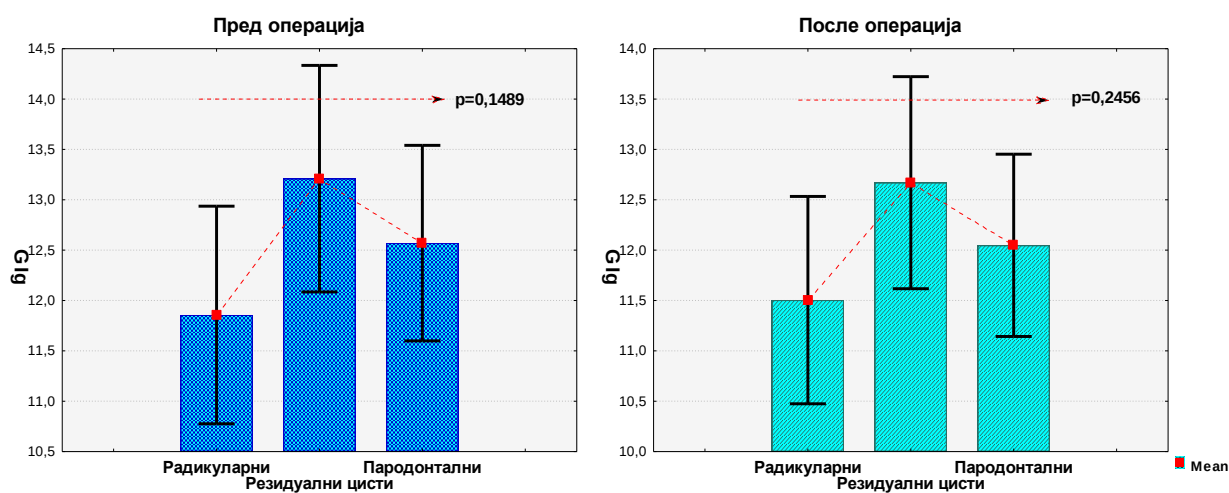


График 22. Меѓугрупна споредба на одонтогени цисти според В лимфоцити IgG пред и после операција

Меѓугрупната анализа, дополнително за $p > 0,05$, укажа и дека пред операцијата, нивото на IgG во серум беше несигнификантно најниско кај радикуларните цисти, следено со пародонталните латерални цисти, односно тоа беше несигнификантно највисоко кај резидуалните цисти. После операцијата, за $p > 0,05$, нивото на IgG во серум беше несигнификантно најниско кај радикуларните цисти, следено со пародонталните латерални цисти, односно тоа беше несигнификантно највисоко кај резидуалните цисти (Табела 8 и График 22).



5.2.5. IgM - меѓугрупна споредба во две времиња

Во рамките на истражувањето, кај трите типа на одонтогени цисти (радикуларни, резидуални, и пародонтални) беше направена споредба во однос на В лимфоцитот IgM во серум, во две времиња и тоа пред и 1 месец после оперативната интервенција (Табела 9).

Табела 9. Меѓугрупна споредба на одонтогени цисти според В лимфоцити IgM во серум

Типови одонтогени цисти	IgM во серум						'p
	N	Mean±SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
IgM (g/L) – пред операција							
Радикуларни	23	1,11±0,55	0,4/2,7	0,8	0,9	1,3	X²=14,754; df=2; p=0,0006*
Резидуални	20	0,93±0,73	0,1/2,6	0,4	0,8	0,9	
Пародонтални	20	1,56±0,49	0,8/2,5	1,1	1,6	1,9	
IgM (g/L) – после операција							
Радикуларни	23	1,09±0,58	0,3/2,5	0,7	0,8	1,3	X²=8,850; df=2; p=0,0120*
Резидуални	20	0,89±0,69	0,1/2,5	0,4	0,7	0,9	
Пародонтални	20	1,35±0,52	0,7/2,1	0,9	1,3	1,9	
¹Kruskal-Wallis H test				*сигнификантно за p<0,05			

Меѓугрупната споредба на трите типа на одонтогени цисти во однос на В лимфоцитот IgM во серум укажа дека (Табела 8):

- **IgM (g/L) – пред операција:** IgM во серум пред операцијата имаше просечната вредност од 1,11±0,55 g/L кај радикуларните цисти, 0,93±0,73 g/L кај резидуалните цисти, и 1,56±0,49 g/L кај пародонталните латерални цисти. Кај 50% испитаниците пред операцијата, IgM имаше вредност <0,9 g/L кај радикуларните цисти, <0,8 g/L кај резидуалните цисти, и <1,6 g/L кај пародонталните латерални цисти. За p<0,05, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на IgM во серум пред операција (Kruskal-Wallis test: X²_(df=2, N=63)=14,754; p=0,0006)(Табела 8 и График 22).



Дополнително беше направена анализа за согледување на што се должи утврдената сигнификантност меѓу групите на одонтогени цисти во однос на нивото на IgM во серум пред интервенцијата. Согледано беше дека:

- за $p < 0,05$, пред интервенцијата, утврдено беше сигнификантно повисоко ниво на IgM во серум кај пародонталните латерални цисти споредено со радикуларните цисти (Mann-Whitney U Test: $Z = -2,885$; $p = 0,0039$);
- за $p < 0,05$, пред интервенцијата, утврдено беше сигнификантно повисоко ниво на IgM во серум кај пародонталните латерални цисти споредено со резидуалните цисти (Mann-Whitney U Test: $Z = -3,368$; $p = 0,0007$);
- за $p > 0,05$, пред интервенцијата, немаше сигнификантна разлика помеѓу радикуларните и резидуалните цисти во однос на нивото на IgM во серум (Mann-Whitney U Test: $Z = 1,717$; $p = 0,0861$);

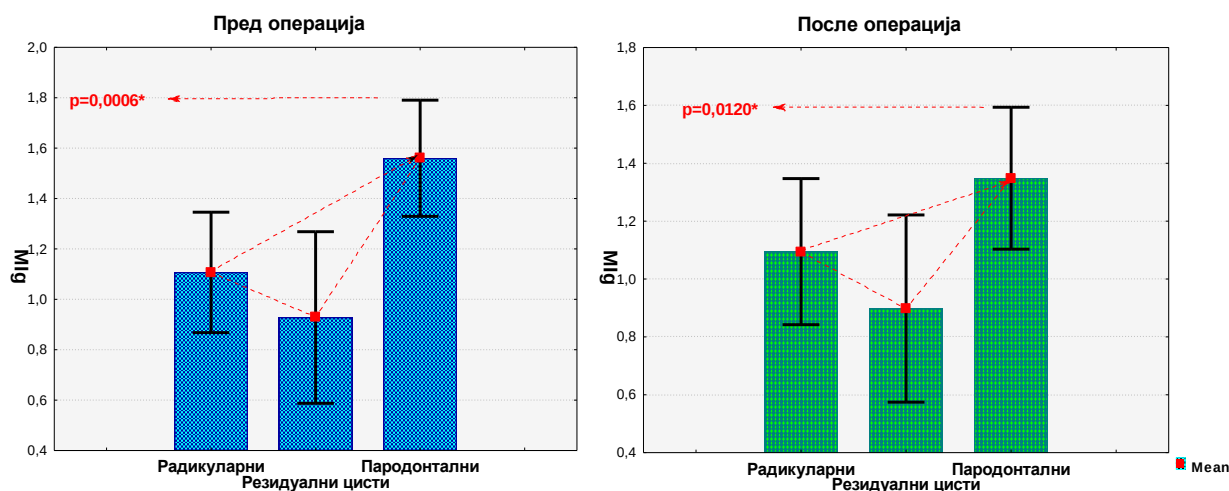


График 22. Меѓугрупна споредба на одонтогени цисти според В лимфоцити IgM пред и после операција

- **IgM (g/L) – после операција:** IgM во серум после операцијата имаше просечната вредност од $1,09 \pm 0,58$ g/L кај радикуларните цисти, $0,89 \pm 0,69$ g/L кај резидуалните цисти, и $1,35 \pm 0,52$ g/L кај пародонталните латерални цисти. Кај 50% испитаниците после операцијата, IgM имаше вредност $< 0,8$ g/L кај радикуларните цисти, $< 0,7$ g/L кај резидуаните цисти, и $< 1,3$ g/L кај пародонталните латерални цисти.



За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на IgM во серум после операција (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=8,850$; $p=0,0120$) (Табела 8 и График 22).

Дополнителната анализа за согледување на причината за утврдената сигнификантност меѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на IgM во серум после интервенцијата укажа дека:

- за $p > 0,05$, после интервенцијата, немаше сигнификантна разлика помеѓу радикуларните и пародонталните латерални цисти во однос на нивото на IgM во серум (Mann-Whitney U Test: $Z=-1,814$; $p=0,0697$) - нивото на IgM после интервенција беше несигнификантно повисоко кај пародонталните латерали цисти.
- за $p < 0,05$, после интервенцијата, утврдено беше сигнификантно повисоко ниво на IgM во серум кај пародонталните латерални цисти споредено со резидуалните цисти (Mann-Whitney U Test: $Z=-2,745$; $p=0,0061$);
- за $p > 0,05$, после интервенцијата, немаше сигнификантна разлика помеѓу радикуларните и резидуалните цисти во однос на нивото на IgM во серум (Mann-Whitney U Test: $Z=1,631$; $p=0,1028$);



5.3. Хистопатолошки иследувања

Во рамките на истражувањето, направени беа хистопатолошки иследувања кои се однесуваа на макроскопски и микроскопски аспекти на одонтогените воспалителни цисти. Макроскопскиот наод обработуваше параметри за: а) димензии на цистата како должина, ширина, дебелина, и дебелина на ѕид на циста; и б) изглед на циста како боја на лумен, и вид на луминална површина. Микроскопскиот наод се однесуваше на ѕидот на цистата од аспект на вид на епител, присуство на холестериснки кристали и воспалителен инфилтрат во колагена строма. За целиот на истражувањето направена беше споредба на трите типа одонтогени воспалителни цисти (радикуларни, резидуални и пародонтални латерални цисти) во однос на горе посочените макроскопски и микроскопски патохистолошки параметри.

Макроскопски иследувања

Анализата на димензиите на цисти се однесуваше на должина, ширина, дебелина, и дебелина на ѕид на циста (График 23)

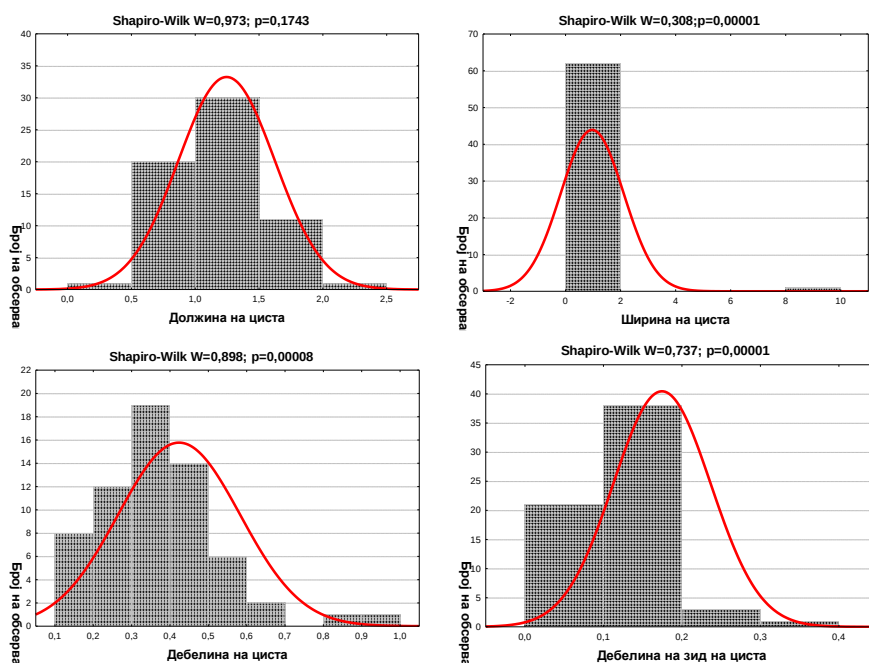


График 23. Дистрибуција на фреквенции на димензии на цисти



Анализата на добиените вредности за димензиите на цисти укажа на комбинација од правилна и неправилна дистрибуција на фреквенциите и тоа за: а) должина на циста - Shapiro-Wilk $W=0,973$; $p=0,1734$; б) ширина на циста - Shapiro-Wilk $W=0,308$; $p=0,00001$; в) дебелина на циста - Shapiro-Wilk $W=0,898$; $p=0,00008$; и г) дебелина на зид на циста - Shapiro-Wilk $W=0,737$; $p=0,00001$ (График 23). Согласно добиената дистрибуција за вредностите за димензиите на цистите, во понатамошната анализа беа применети соодветни статистички тестови.

5.3.1. Макроскопски иследувања - димензии на цисти

Примероците со одонтогени воспалителни цисти (радикуларни, резидуални и пародонтални латерални цисти) беа анализирани во однос на должина, ширина, дебелина на циста, како и дебелина на зид на циста (Табела 10 и График 24-27)

Табела 10. Споредба на три типа одонтогени цисти според димензии на цисти

Параметри	Димензии на цисти (см)				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
Должина на циста (см)					
Радикуларни	23	1,26±0,41	0,4/2,0	1,2 (1,0-1,6)	X²=0,444; df=2; p=0,8009
Резидуални	20	1,29±0,45	0,7/2,1	1,3 (0,9-1,6)	
Пародонтални	20	1,18±0,25	0,7/1,6	1,2 (1,0-1,3)	
Ширина на циста (см)					
Радикуларни	23	0,80±0,29	0,3/1,3	0,8 (0,5-1,0)	X²=0,115; df=2; p=0,9441
Резидуални	20	0,86±0,37	0,3/1,5	0,8 (0,5-1,0)	
Пародонтални	20	0,81±0,23	0,5/1,3	0,7 (0,6-1,0)	
Дебелина на циста (см)					
Радикуларни	23	0,47±0,21	0,2/1,0	0,5 (0,3-0,6)	X²=6,272; df=2; p=0,0435*
Резидуални	20	0,35±0,13	0,2/0,7	0,3 (0,2-0,4)	
Пародонтални	20	0,43±0,09	0,3/0,6	0,4 (0,4-0,5)	
Дебелина на зид на циста (см)					
Радикуларни	23	0,16±0,06	0,1/0,3	0,2 (0,1-0,2)	X²=2,447; df=2; p=0,2941
Резидуални	20	0,18±0,07	0,1/0,4	0,2 (0,1-0,2)	
Пародонтални	20	0,18±0,05	0,1/0,3	0,2 (0,2-0,2)	
¹Kruskal-Wallis H test					
*сигнификантно за p<0,05					



Должина на циста (см): анализата на трите типа воспалителни одонтогени цисти укажа дека просечната должина на цистата изнесуваше кај: а) примерокот на радикуларни цисти - $1,26 \pm 0,41$ см со мин/мак должина од 0,4/ 2,0 см и 50% пациенти со должина на циста $<1,2$ см за Median IQR=1,2 (1,0-1,6); б) примерокот на резидуални цисти - $1,29 \pm 0,45$ см со мин/мак должина од 0,7/ 2,1 см и 50% пациенти со должина на циста $<1,3$ см за Median IQR= 1,3 (0,9-1,6); и в) примерокот на пародонтални латерални цисти - $1,18 \pm 0,25$ см со мин/мак должина од 0,7/1,6см и 50% пациенти со должина на циста $<1,2$ см за Median IQR=1,2 (1,0-1,3). За $p > 0,05$, не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на должината на цистата (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=0,444$; $p=0,8009$)(Табела 10 и График 24).

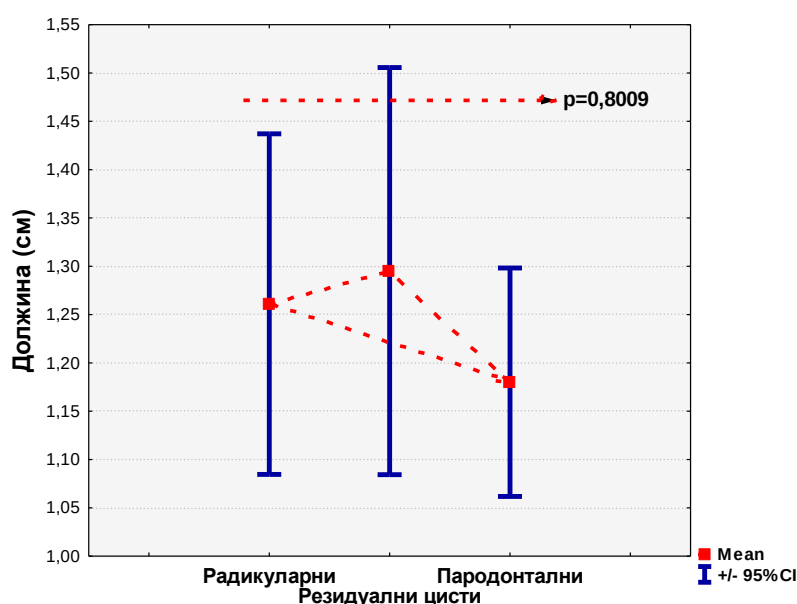


График 24. Споредба на три типа одонтогени цисти според должина на циста

Ширина на циста (см): просечната ширина на цистата во секој од трите типови воспалителните одонтогени цисти изнесуваше кај: а) примерокот на радикуларни цисти - $0,80 \pm 0,29$ см со мин/мак должина од 0,3/1,3 см и 50% пациенти со должина на циста $<0,8$ за Median IQR=0,8 (0,5-1,0)см; б) примерокот на резидуални цисти - $0,86 \pm 0,37$ см со мин/мак должина од 0,3/1,5 см и 50% пациенти со должина на циста $<0,8$ см за Median IQR= 0,8 (0,5-1,0)см; и в) примерокот на пародонтални латерални цисти - $0,81 \pm 0,23$ см со мин/мак должина од 0,5/1,3 см и 50% пациенти со должина на циста $<0,7$ за Median IQR=10,7 (0,6-1,0)см. За $p > 0,05$, не беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на ширината на цистата (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=0,115$; $p=0,9441$)(Табела 10 и График 25).



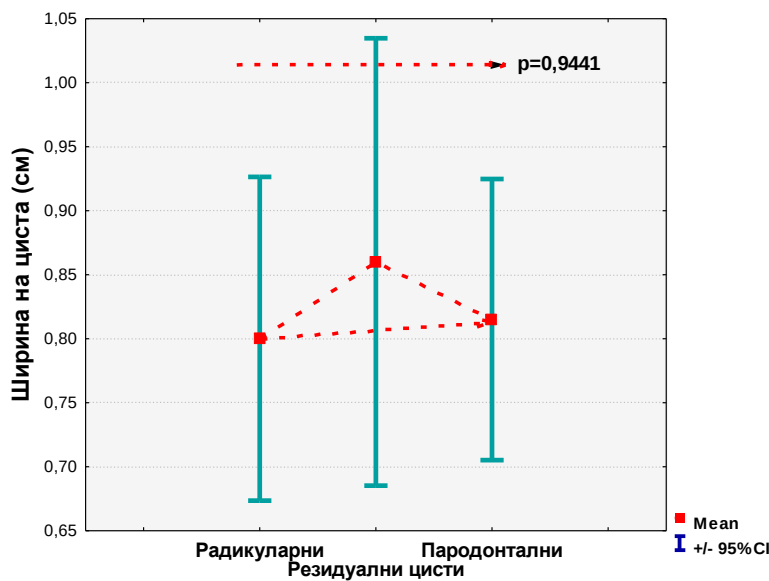


График 25. Споредба на три типа одонтогени цисти според ширина на циста

Дебелина на циста (см): направената анализа на трите типови воспалителни одонтогени цисти укажа дека просечната дебелина на цистата изнесуваше кај: а) примерокот на радикуларни цисти - $0,47 \pm 0,21$ см со мин/мак должина од 0,2/1,0 см и 50% испитаници со должина на циста $< 0,5$ за Median IQR= 0,5 (0,3-0,6); б) примерокот на резидуални цисти - $0,35 \pm 0,13$ см со мин/мак должина од 0,2/0,7 см и 50% пациенти со должина на циста $< 0,3$ см за Median IQR=0,3 (0,2-0,4); и в) примерокот на пародонтални латерални цисти - $0,43 \pm 0,09$ см со мин/мак должина од 0,3/0,6 см и 50% пациенти со должина на циста $< 0,4$ за Median IQR=0,4 (0,4-0,5). За $p < 0,05$, постоеше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на дебелината на цистата (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=6,272$; $p=0,0435$) (Табела 10 и График 26).

Анализирана беше причината за утврдената сигнификантност меѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на дебелината на цистата и утврдено беше дека:

- за $p < 0,05$, дебелината на радикуларните цисти беше сигнификантно поголема споредено со истата кај резидуалните цисти (Mann-Whitney U Test: $Z=2,009$; $p=0,0445$).



- за $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу радикуларните и пародонталните латерални цисти во однос на дебелината на цистата (Mann-Whitney U Test: $Z=0,4139$; $p=0,6789$);
- за $p < 0,05$, резидуалните цисти имаа сигнификантно помала дебелина споредено пародонталните латерални цисти (Mann-Whitney U Test: $Z=-2,232$; $p=0,0256$).

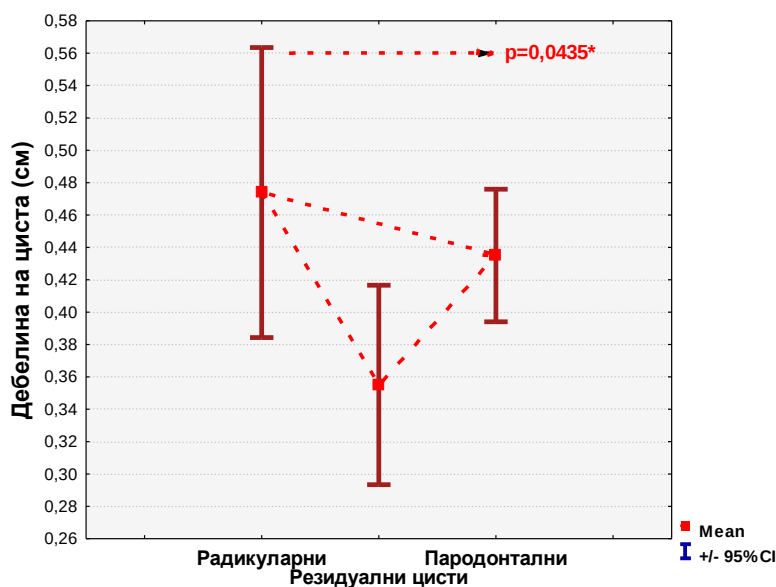


График 26. Споредба на три типа одонтогени цисти според дебелина на циста

Дебелина на сид на циста (см): просечната дебелина на сидот на цистата во секој од трите типови воспалителни одонтогени цисти изнесуваше кај: а) примерокот на радикуларни цисти - $0,16 \pm 0,06$ см со мин/мак дебелина на сид на циста од $0,1/0,3$ см и 50% пациенти со дебелина на сид на циста $< 0,2$ см за Median IQR=0,2 (0,1-0,2); б) примерокот на резидуални цисти - $0,18 \pm 0,07$ см со мин/мак дебелина на сид на циста од $0,1/0,4$ см и 50% пациенти со дебелина на сид на циста $< 0,2$ см за Median IQR=0,2 (0,1-0,2); и в) примерокот на пародонтални латерални цисти - $0,18 \pm 0,05$ см со мин/мак дебелина на сид на циста од $0,1/0,3$ см и 50% пациенти со дебелина на сид на циста $< 0,2$ см за Median IQ=0,2 (0,2-0,2). За $p > 0,05$, анализата не укажа на сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на дебелината на сидот на цистата (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=2,447$; $p=0,2941$) (Табела 10 и График 27).



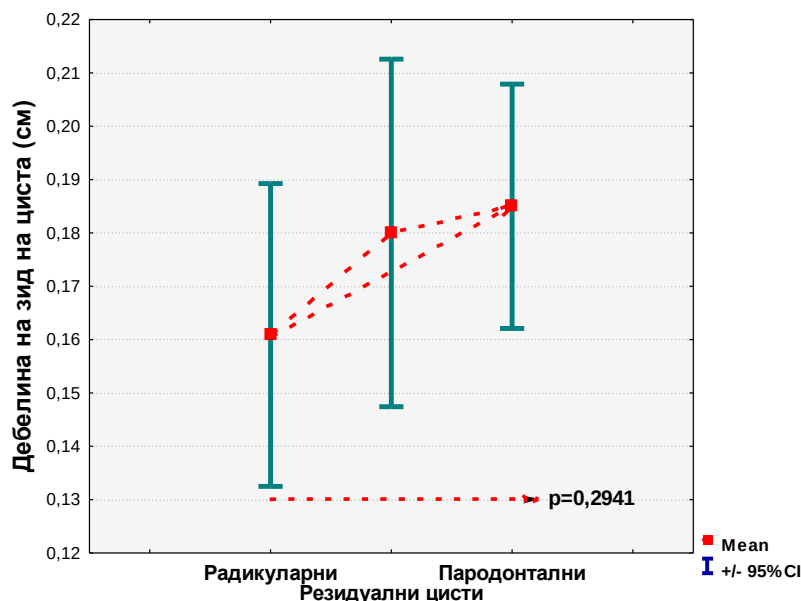


График 27. Споредба на три типа одонтогени цисти според дебелина на сид на циста

5.3.2. Макроскопски иследувања – изглед на цисти

Анализата на изгледот на одонтогената инфламаторна цистата се однесуваше на: а) боја на лумен на циста; и б) вид на луминалната површина на циста.

Боја на лумен на циста –разликувани беа четири бои на лумен на циста и тоа: 1) Боја на лумен 1 - кафено кашеста (пастозна) содржина; 2. Боја на лумен 2 - кафено до зеленожолта кашеста (пастозна) содржина; 3) Боја на лумен 3 - беличеста содржина; и 4) Боја на лумен 4 - жолта кашеста (пастозна) маса. Анализирана беше дистрибуцијата на боите на луменот кај трите типа на одонтогени инфламаторни цисти (Табела 11).

Најзастапена боја на лумен на циста кај радикуларните и резидуалните цисти беше кафено кашеста (пастозна) содржина застапена кај консеквентно 11 (47,83%) vs. 15 (75%) од пациентите. Во примерокот на пародонталните цисти најзастапена боја на лумен на циста беше жолта кашеста (пастозна) маса присутна кај 13 (65%) испитаници (Табела 11).

Најмалку застапена боја на лумен на циста во примерокот на РАДИКУЛАРНИ цисти беше жолта кашеста пастозна маса присутна само кај 1 (4,35%) од испитаниците, следено со приближно иста застапеност на кафено до зеленожолта кашеста (пастозна) содржина кај 5 (21,74%) и беличеста содржина кај 6 (26,09%) случаи (Табела 11 и График 28).



Табела 11. Анализа на типови одонтогени цисти според боја на лумен на циста

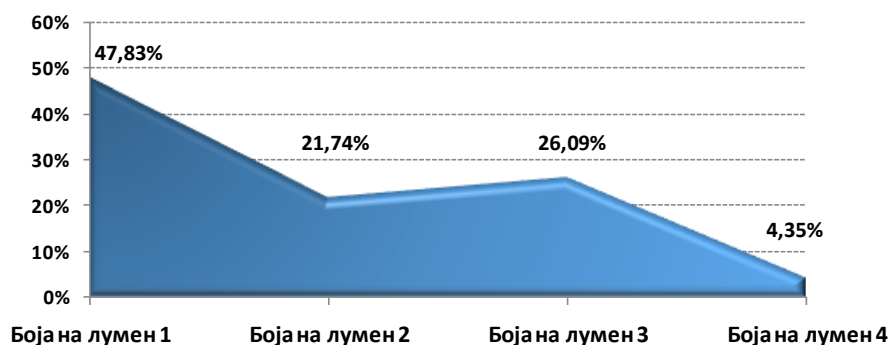
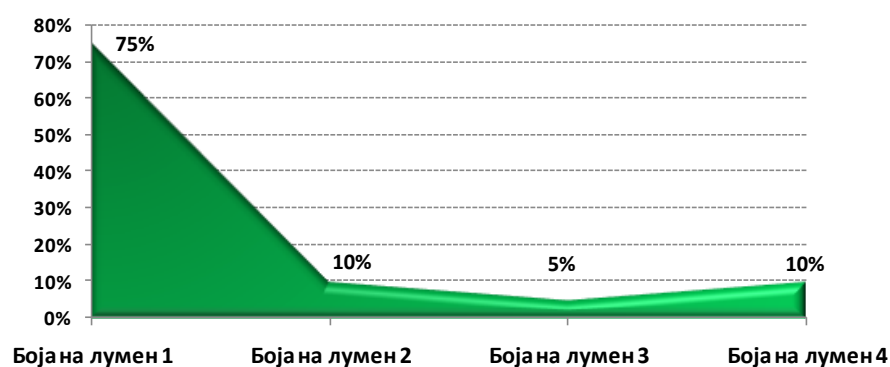
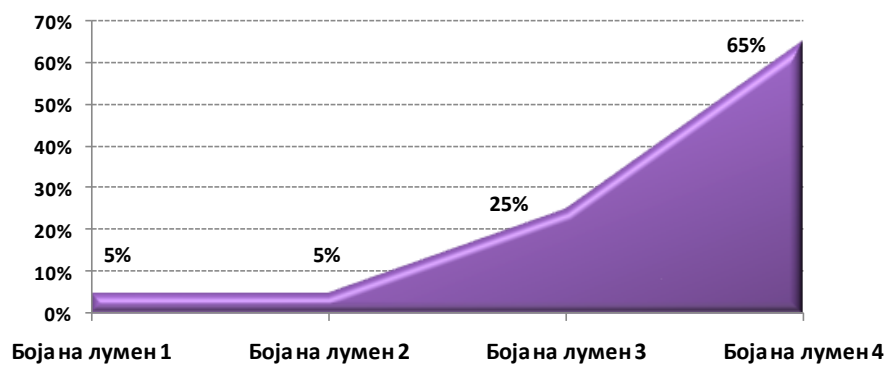
Параметри	Тип на одонтогени цисти			¹p
	Радикуларни N=23	Резидуални N=20	Пародонтални N=20	
Боја на лумен на циста				
Боја на лумен 1	11 (47,83%)	15 (75%)	1 (5%)	p=0,000004*
Боја на лумен 2	5 (21,74%)	2 (10%)	1 (5%)	
Боја на лумен 3	6 (26,09%)	1 (5%)	5 (25%)	
Боја на лумен 4	1 (4,35%)	2 (10%)	13 (65%)	
Боја на лумен 1 = кафено кашеста (пастозна) содржина; Боја на лумен 2 = кафено до зеленожолта кашеста (пастозна) содржина; Боја на лумен 3 = беличеста содржина; Боја на лумен 4 = жолта кашеста (пастозна) маса				
¹Fisher Freeman Halton exact test			*сигнификантно за p<0,05	

Кај РЕЗИДУАЛНИТЕ цисти најмалку застапена боја на лумен на циста беше беличеста содржина утврдена кај 1 (5%) испитаници следено со подеднаква застапеност со по 2 (10%) случаи на кафено до зеленожолта кашеста (пастозна) содржина и жолта кашеста (пастозна) маса (Табела 11 и График 28).

Кај пациентите со ПАРОДОНТАЛНИ цисти утврдено беше подеднакво присуство на кафено кашеста (пастозна) содржина односно на кафено до зеленожолта кашеста (пастозна) содржина застапена кај по 1 (5%) пациентите следено со беличеста содржина кај 5 (25%) (Табела 11 и График 28).

За $p<0,05$, утврдена беше сигнификантна асоцијација помеѓу типот на одонтогената воспалителна циста и бојата на луменот на цистата (Fisher Freeman Halton exact test: $p=0,000004$) во прилог на сигнификантно поголемо присуство на кафено кашеста (пастозна) содржина кај радикуларните односно резидуалните цисти односно сигнификантно поголемо присуство на жолта кашеста (пастозна) маса кај пародонталните цисти (Табела 11).



Радикларни цисти**Резидуални цисти****Пародонтални латерални цисти**

Боја на лумен 1 = кафено кашеста (пастозна) содржина; Боја на лумен 2 = кафено до зеленожолта кашеста (пастозна) содржина; Боја на лумен 3 = беличеста содржина;
Боја на лумен 4 = жолта кашеста (пастозна) маса

График 28. Типови одонтогени цисти според боја на лумен на циста



Луминална површина на циста - Дополнително, кај одонтогените инфламаторни цисти, беа разликувани 3 вида на луминална површина и тоа: 1) мазна; 2) грануларна; и 3) хеморагична/ грануларна. Анализирани беа трите типа на одонтогени цисти според видот на луминалната површина на цистата (Табела 12).

Табела 12. Анализа на типови одонтогени цисти според вид на луминална површина на циста

Параметри	Тип на одонтогени цисти			¹p
	Радикуларни N=23	Резидуални N=20	Пародонтални N=20	
Видови луминална површина на циста				
Мазна	17 (73,91%)	10 (50%)	3 (15%)	p=0,0029*
Грануларна	4 (17,39%)	9 (45%)	13 (65%)	
Хеморагична/ грануларна	2 (8,70%)	1 (5%)	4 (20%)	
¹Fisher Freeman Halton exact test		*сигнификантно за p<0,05		

Најзастапена луминална површина кај РАДИКУЛАРНИТЕ и РЕЗИДУАЛНИТЕ цисти беше мазната застапена кај консеквентно 17 (73,91%) vs. 10 (50%), следено со грануларната кај консеквентно 4 (17,39%) vs. 9 (45%). Најретко застапена луминална површина на циста и кај радикуларните и кај резидуалните цисти беше хеморагично/грануларната застапена кај консеквентно 2 (8,70%) vs. 1 (5%) од случаите (Табела 12 и График 29).

Кај ПАРОДОНТАЛНИТЕ цисти состојбата беше поинаква со доминантно застапена грануларна луминална површина циста кај 13 (65%) случаи, следено со 4 (20%) случаи каде таа беше хеморагично/грануларна и 3 (15%) каде беше мазна (Табела 12 и График 29).

За $p<0,05$, утврдена беше сигнификантна асоцијација помеѓу типот на одонтогената воспалителна циста и видот на луминалната површина на цистата (Fisher Freeman Halton exact test: $p=0,0029$) во прилог на сигнификантно поголемо присуство мазна луминална површина кај радикуларните односно резидуалните цисти односно сигнификантно поголемо присуство на грануларна односно хеморагична грануларна луминална површина кај пародонталните цисти (Табела 12).



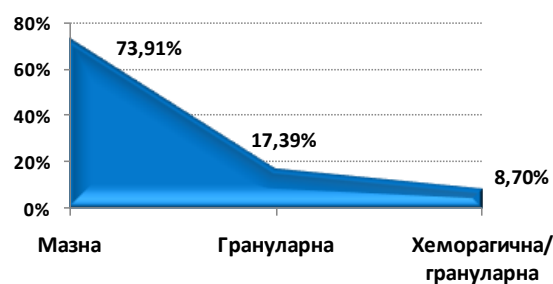
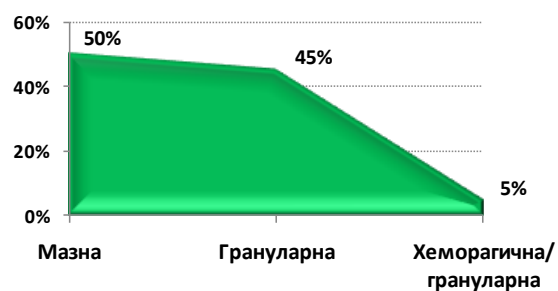
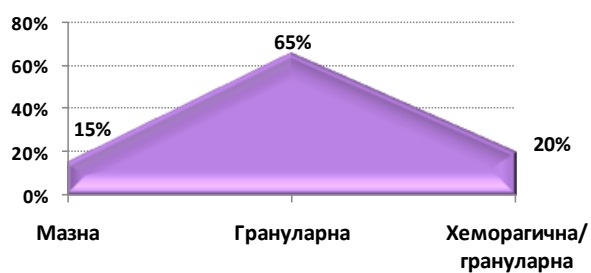
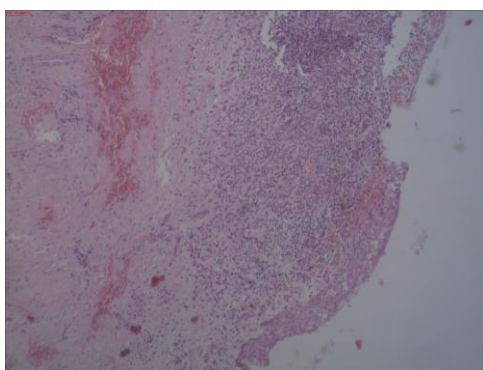
Радикларни цисти**Резидуални цисти****Пародонтални латерални цисти**

График 29. Типови одонтогени цисти според вид на луминална површина на циста

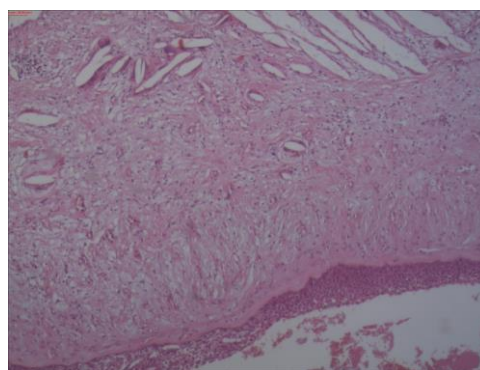


Микроскопски иследувања

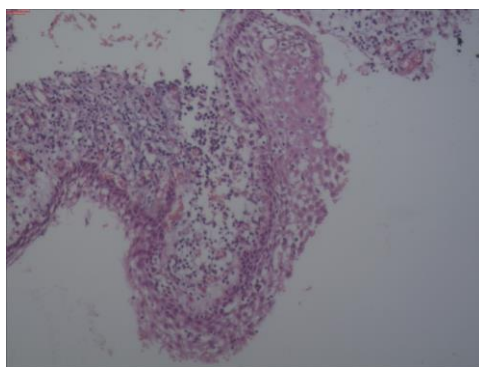
Микроскопските иследувања се однесуваа на сидот на цистата од аспект на вид на епител, присуство на холестериснки кристали и воспалителен инфилтрат во колагена строма. За целиот на истражувањето направена беше споредба на трите типови на одонтогени воспалителни цисти (радикуларни, резидуални и пародонтални латерални цисти) во однос на параметрите за микроскопски иследувања (слики 31, 32, 33).



Слика 31.



Слика 32.



Слика 33

Слики 31, 32, 33. Повеќеслоен плочест епител и воспалителен сид на сврзното ткиво кај радикуларна, резидуална и пародонтална циста

(H&E x50)



5.3.3. Микроскопски иследувања – епител на сид на циста

Микроскопските иследувања се однесуваа на вид на повеќеслојниот плочест епител на сидот на цистата при што се разликуваше: а) псеудоепителиоматозно хиперплазиран; б) еродиран и псеудоепителиоматозно хиперплазиран; и в) улцеративен и псеудоепителиоматозен. Трите типа на воспалителни одонтогени цисти беа анализирани од аспект на видот на повеќеслојниот плочест епител на сидот на цистата (Табела 13).

Табела 13. Анализа на типови одонтогени цисти според вид на повеќеслоен плочест епител на сид на циста

Параметри	Тип на одонтогени цисти			P
	Радикуларни N=23	Резидуални N=20	Пародонтални N=20	
Вид на епител на зид на циста				
ПЕХ	20 (86,86%)	15 (75%)	13 (65%)	X ² =0,342; df=2; p=0,3424
ЕПЕХ	3 (13,04%)	5 (25%)	6 (30%)	
УПЕ	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	
ПЕХ = псеудоепителиоматозно хиперплазиран; ЕПЕХ = еродиран и псеудоепителиоматозно хиперплазиран; УПЕ = улцеративен и псеудоепителиоматозен				
X ² = Pearson Chi-square test			*сигнификантно за p<0,05	

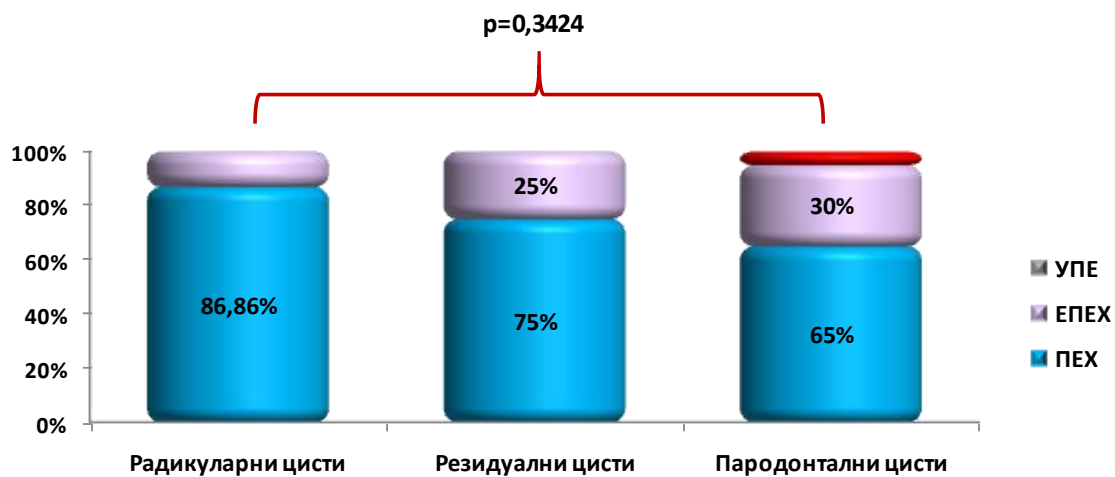
Кај сите три типа на воспалителни одонтогени цисти, најзастапен вид на повеќеслоен плочест епител на сидот на цистата беше псеудоепителиоматозно хиперплазираниот застапен кај радикуларните цисти со 20 (86,86%) случаи, кај резидуалните цисти со 15 (75%) случаи, и кај пародонталните цисти со 13 (65%) случаи.

Еродирираниот и псеудоепителиоматозно хиперплазиран повеќеслоен плочест епител на сидот на цистата беше втор по застапеност кај сите три типа на одонтогени цисти и тоа кај: а) радикуларни цисти со 3 (13,04%) случаи; б) резидуалните цисти со 5 (25%) случаи; и в) пародонтални со 6 (30%) случаи (Табела 13 и График 30).

Улцеративниот и псеудоепителиоматозен повеќеслоен плочест епител на сидот на цистата имаше само кај 1 (5%) пациент со пародонтална латерална циста. Во примерокот на радикуларни и резидуални цисти овој вид на повеќеслоен плочест епител на сидот на цистата не беше присутен (Табела 13 и График 30).



За $p > 0,05$, немаше сигнификантна асоцијација помеѓу типот на одонтогената воспалителна циста и двата вида (ПЕХ и ЕПЕХ) на повеќеслоен плочест епител на ѕидот на цистата (Pearson Chi-square test: $X^2 = 0,342$; $df = 2$; $p = 0,3424$)



ПЕХ = псеудоепителиоматозно хиперплазиран; ЕПЕХ = еродиран и псеудоепителиоматозно хиперплазиран; УПЕ = улцеративен и псеудоепителиоматозен

График 30. Типови одонтогени цисти според вид на повеќеслоен плочест епител на ѕид на циста



5.3.4. Микроскопски иследувања – холестерински кристали

Во рамките на микроскопските иследувања беше анализирано присуство/отсуство на холестерински кристали кај трите типа на одонтогени инфламаторни цисти (Табела 14).

Табела 14. Анализа на типови одонтогени инфламаторни цисти според холестерински кристали

Одонтогени инфламаторни цисти		Холестерински кристали		
		Има	Нема	Вкупно
Радикуларни цисти	N	13	10	23
	%	56,52%	43,48%	36,51%
Резидуални цисти	N	9	11	20
	%	45%	55%	31,75%
Пародонтални-латерални цисти	N	10	10	20
	%	50%	50%	31,75%
Вкупно	N	32	31	63
	%	50,79%	49,21%	100%

Pearson Chi-square test: $X^2=0,575$; $df=2$; $p=0,7499$ *сигнификантно за $p<0,05$

Присуство на холестерински кристали имаше кај 13 (56,52%) пациенти со радикуларни цисти, 9 (45%) пациенти со резидуални цисти и кај 10 (50%) пациенти со пародонтални латерални цисти. За $p>0,05$, немаше сигнификантна асоцијација помеѓу типот на одонтогената воспалителна циста и присуство/отсуство на холестерински кристали (Pearson Chi-square test: $X^2=0,575$; $df=2$; $p=0,7499$) (Табела 14 и График 31).

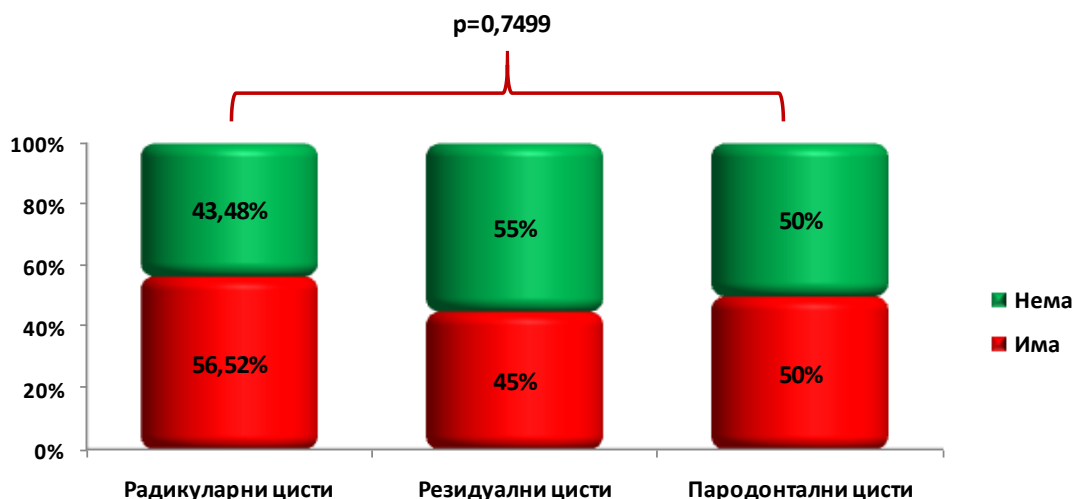


График 31. Анализа на типови одонтогени инфламаторни цисти според присуство/отсуство на холестерински кристали



5.3.5. Микроскопски иследувања – колагена строма

Микроскопските иследувања се однесуваа и на воспалителен инфилтрат во колагената строма при што беа разликувани четири типа: 1) акутен тип (видлив едем и акумулација на Не-неутрофили); 2) хроничен тип (Ly-лимфоцити); 3) мешан тип (акутен/хроничен); и 4) хроничен егзацерибиран тип.

Табела 15. Типови одонтогени цисти според типови воспалителен инфилтрат во колагена строма

Параметри	Тип на одонтогени цисти			Вкупно N=63
	Радикуларни N=23	Резидуални N=20	Пародонтални N=20	
Воспалителен инфилтрат во колагена строма				
Акутен тип	3 (13,04%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (4,76%)
Хроничен тип	13 (56,52%)	7 (35%)	0 (0%)	20 (31,75%)
Мешан тип	6 (26,09%)	13 (65%)	20 (100%)	39 (61,90%)
Егзацербиран тип†	1 (4,35%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,59%)
† хроничен егзацербиран тип				
*сигнификантно за p<0,05				

Анализата на целиот примерок на испитаници со одонтогени воспалителни цисти во однос на воспалителен инфилтрат во колагената строма укажа дека акутен тип имаше кај 3 (4,76%) лица, хроничен тип имаше кај 20 (31,75%) лица, мешан тип имаше најмногу и тоа кај 39 (61,90%) лица, и хроничен егзацерибиран тип беше присутен само кај 1 (1,59%) лице (Табела 15).

Во примерокот пациенти со РАДИКУЛАРНИТЕ цисти најзастапен тип на воспалителен инфилтрат во колагената строма беше хроничниот кај 13 (56,52%) случаи, следен со мешаниот тип кај 6 (26,09%) случаи и акутниот кај 3 (13,04%). Најмалку застапен воспалителен инфилтрат во колагената строма кај радикуларните цисти беше хроничниот егзацерибациски тип присутен кај 1 (4,35%) (Табела 35 и График 32).



Кај РЕЗИДУАЛНИТЕ цисти најзастапен тип на воспалителен инфилтрат во колагената строма беше мешаниот присутен кај 13 (65%) случаи, следен со хроничниот тип кај 7 (35%) случаи. Во примерокот на овие пациенти немаше ниеден случај со акутен тип односно со хроничниот егзацерибациски тип на воспалителен инфилтрат во колагената строма (Табела 35 и График 32).

Во примерокот пациенти со ПАРОДОНТАЛНИ латерални цисти сите случаи, и тоа 20 (100%) беа со мешан тип на воспалителен инфилтрат во колагената строма (Табела 35 и График 32).

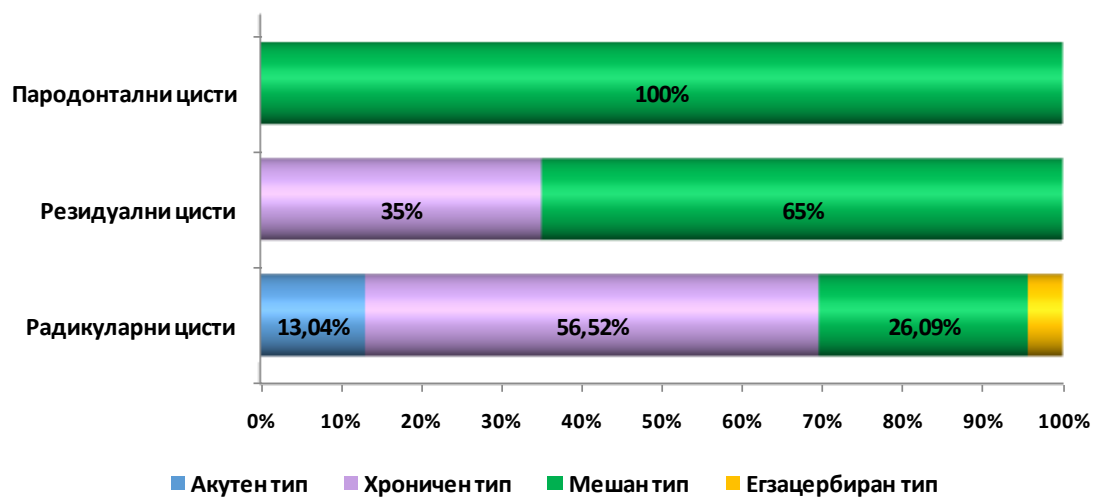


График 32. Дистрибуција на типови одонтогени цисти според типови воспалителен инфилтрат



5.4. Имунохистохемиски иследувања

Истражувањето опфати и имунохистохемиски иследувања (ИНС) кои се однесуваа на следење и анализа на локалниот имун одговор, односно целуларниот и хуморалниот имун одговор кај пациентите со одонтогените воспалителни цисти. Опфатени беа 5 параметри и тоа: а) CD3-Т лимфоцити со две суппопулации и тоа CD4-Т помошни лимфоцити и CD8-Т цитотоксични лимфоцити како носители на целуларен имунитет); б) CD20-В лимфоцити носители на хуморален имунитет; и в) CD68 макрофаги. Вредностите на сите пет испитувани параметри на ИНС беа изразувани во проценти (%). Направена беше споредба на трите типа одонтогени воспалителни цисти (радикуларни, резидуални и пародонтални латерални цисти) во однос на горе посочените имунохистохемиски параметри.

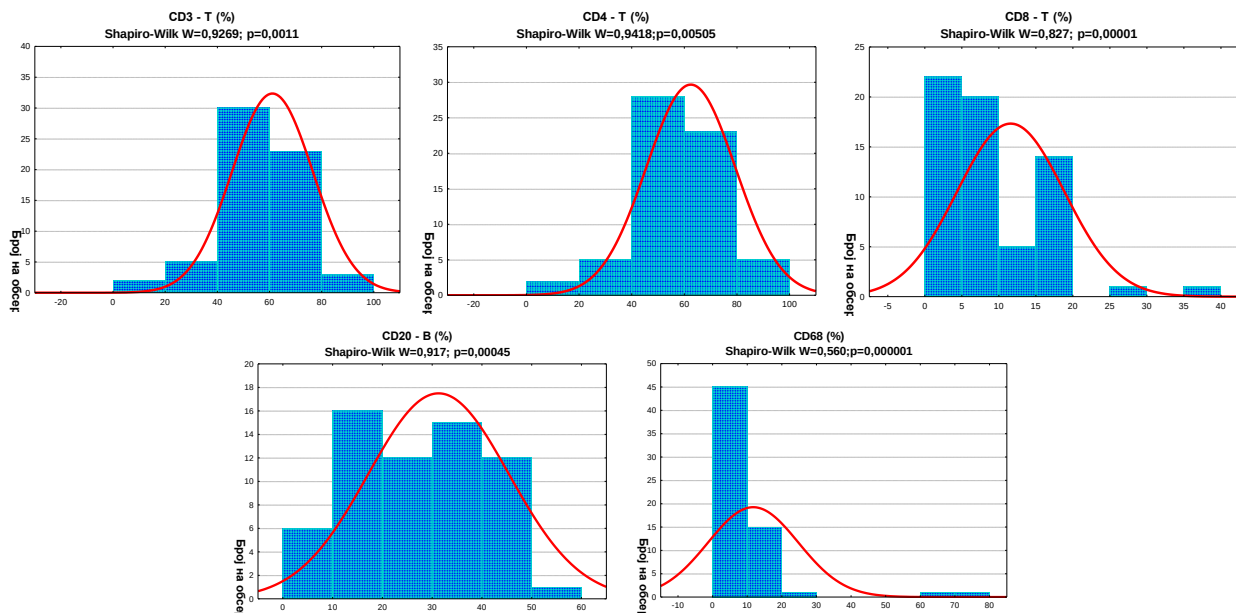


График 33. Дистрибуција на фреквенции на имунохистохемиски параметри

Анализата на добиените вредности за имунохистохемиските параметри од интерес за истражувањето укажа на неправилна дистрибуција на фреквенциите и тоа за Shapiro-Wilk test: а) CD3-Т лимфоцити - $W=0,927$; $p=0,0011$; б) CD4-Т помошни лимфоцити - $W=0,942$; $p=0,0050$; в) CD8-Т цитотоксични лимфоцити - $W=0,827$; $p=0,00001$; г) CD20-В лимфоцити - $W=0,917$; $p=0,0004$; д) CD68 макрофаги - $W=0,560$; $p=0,00001$ (График 23). Согласно добиената дистрибуција за вредностите за димензиите на цистите, во понатамошната анализа беа применети непараметарски статистички тестови.



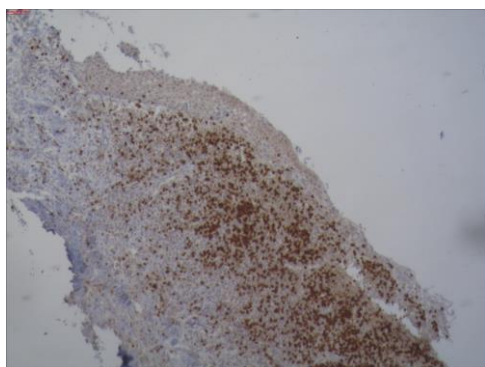
Примероците со одонтогени воспалителни цисти (радикуларни, резидуални и пародонтални латерални цисти) беа анализирани во однос на петте селектирани имунохистохемиски параметри (Табела 16-20 и График 34-38)

CD3 -Т лимфоцити (%): анализата на трите типа воспалителни одонтогени цисти укажа дека просечното ниво на CD3-Т лимфоцити (Слика 34, 35, 36) изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $60,87 \pm 20,59\%$ со мин/мак од 5/90% и 50% пациенти со ниво на CD3-Т лимфоцити $<70\%$ за Median IQR=70 (50-70); б) резидуалните цисти - $69,50 \pm 10,99\%$ со мин/мак од 40/90% и 50% пациенти со ниво $<70\%$ за Median IQR=70 (60-80); и в) пародонталните латерални цисти - $53 \pm 5,71\%$ со мин/мак од 40/60% и 50% пациенти со ниво $<50\%$ за Median IQR=50 (50-60). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD3-Т лимфоцити (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=18,374$; $p=0,0001$) (Табела 16).

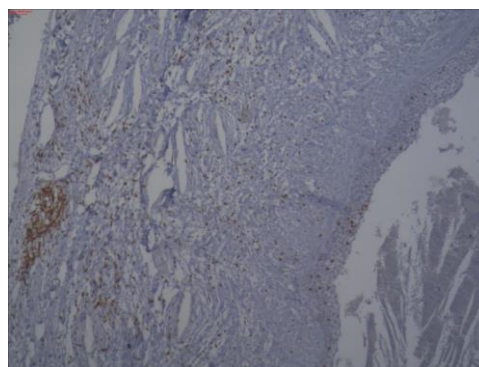
Табела 16. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD3-Т лимфоцити

Параметри	Имунохистохемиски параметри (%)				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
CD3 -Т лимфоцити (%)					
Радикуларни	23	60,87±20,59	5/90	70 (50-70)	X²=18,374; df=2; p=0,0001*
Резидуални	20	69,50±10,99	40/90	70 (60-80)	
Пародонтални	20	53,00±5,71	40/60	50 (50-60)	
¹Kruskal-Wallis H test			*сигнификантно за p<0,05		

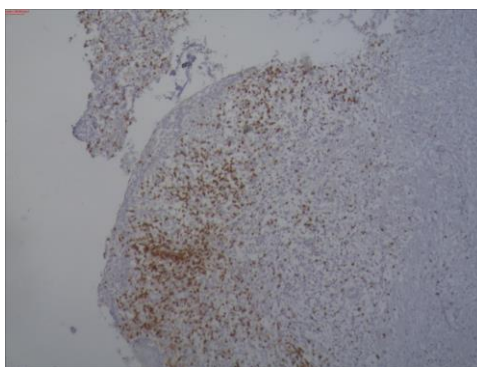




Слика 34



Слика 35



Слика 36

Слики 34, 35, 36. Имунохистохемски приказ на CD3 Т лимфоцити

Анализирана беше причината за утврдената сигнификантност меѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD3-Т лимфоцити и утврдено беше дека, за $p < 0,05$, таа се должеше на сигнификантно пониското ниво CD3-Т лимфоцити кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z=2,459$; $p=0,0139$ vs. $Z=4,409$; $p=0,0001$). За $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу пациентите со радикуларни и резидуални цисти во однос на нивото на CD3-Т лимфоцитите за $Z=-1,266$; $p=0,2054$ (Табела 16 и График 34).



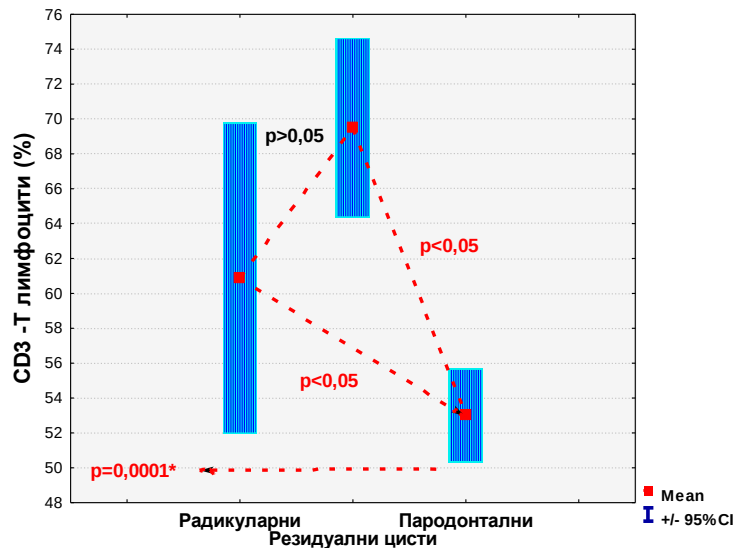


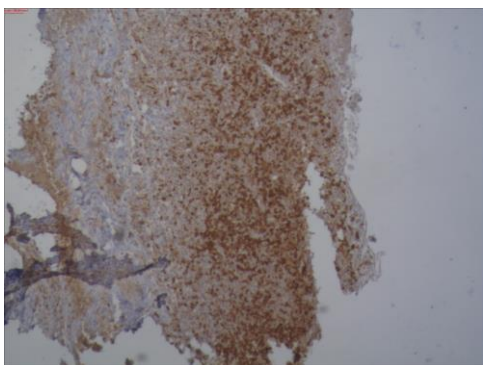
График 34. Споредба на три типа одонтогени цисти според ниво на CD3-T лимфоцити

CD4-T помошни лимфоцити (%): анализата на трите типа воспалителни одонтогени цисти укажа дека просечното ниво на CD4-T помошни лимфоцити (Слики 37,38, 39) изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $61,74 \pm 21,19\%$ со мин/мак од 5/90% и 50% пациенти со ниво на CD4-T помошни лимфоцити $<70\%$ за Median IQR=70 (50-80); б) резидуалните цисти - $73,25 \pm 12,59\%$ со мин/мак од 40/95% и 50% пациенти со ниво $<70\%$ за Median IQR=70 (70-80); и в) пародонталните латерални цисти - $52,50 \pm 5,50\%$ со мин/мак од 40/60% и 50% пациенти со ниво $<50\%$ за Median IQR=50 (50-60). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD4-T помошни лимфоцити (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)} = 21,009$; $p = 0,00001$) (Табела 17).

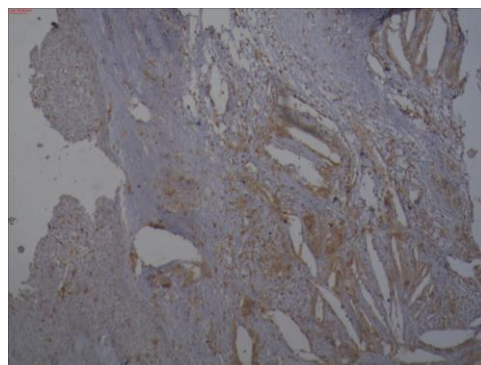
Табела 17. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD4-T помошни лимфоцити

Параметри	Имунохистохемиски параметри (%)				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
CD4-T помошни лимфоцити (%)					
Радикуларни	23	61,74±21,19	5/90	70 (50-80)	X²=21,009; df=2; p=0,00001*
Резидуални	20	73,25±12,59	40/95	70 (70-80)	
Пародонтални	20	52,50±5,50	40/60	50 (50-60)	
¹Kruskal-Wallis H test			*сигнификантно за p<0,05		

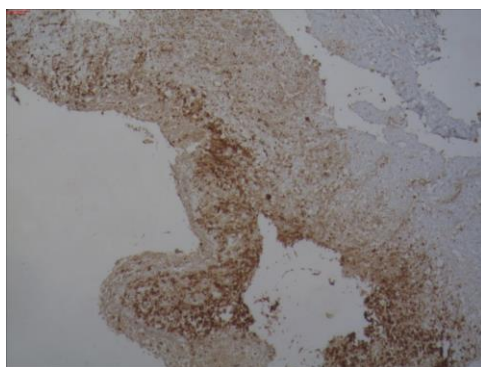




Слика 37



Слика 38



Слика 39

Слики 37, 38, 39. Имунохистохемиски приказ на CD4 Т лимфоцити

Утврдената сигнификантна разлика меѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD4-Т помошни лимфоцити, за $p < 0,05$, се должеше на сигнификантно пониското ниво CD4-Т лимфоцити кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z=2,532$; $p=0,0113$ vs. $Z=4,639$; $p=0,00001$). За $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу пациентите со радикуларни и резидуални цисти во однос на нивото на CD4-Т помошни лимфоцити за $Z=-1,765$; $p=0,0775$ (Табела 17 и График 35).



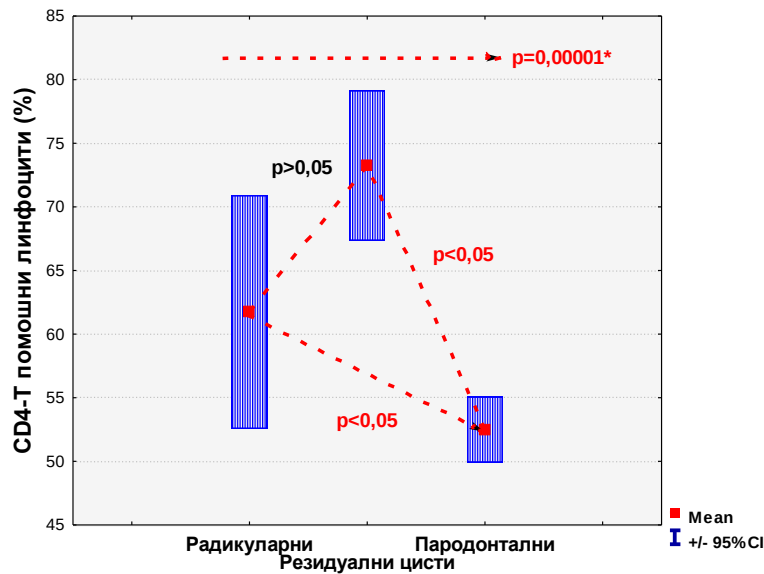


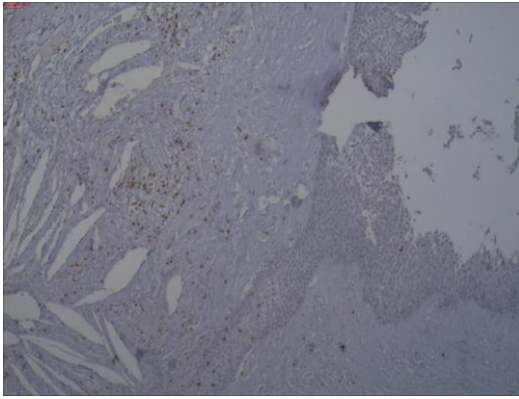
График 35. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD4-T помошни лимфоцити

CD8-T цитотоксични лимфоцити (%): анализата на трите типа воспалителни одонтогени цисти укажа дека просечното ниво на CD8-T цитотоксични лимфоцити (Слики 40, 41) изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $12,17 \pm 5,39\%$ со мин/мак од 5/20% и 50% пациенти со ниво на CD8-T цитотоксични лимфоцити $<10\%$ за Median IQR=10 (10-20); б) резидуалните цисти - $15,90 \pm 9,11\%$ со мин/мак од 3/40% и 50% пациенти со ниво $<17,5\%$ за Median IQR=17,5 (10-20); и в) пародонталните латерални цисти - $6,65 \pm 3,03\%$ со мин/мак од 3/15% и 50% пациенти со ниво $<5\%$ за Median IQR=5 (5-10). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD8-T цитотоксични лимфоцити (Kruskal-Wallis test: $X^2(df=2, N=63)=17,911$; $p=0,0001$) (Табела 18).

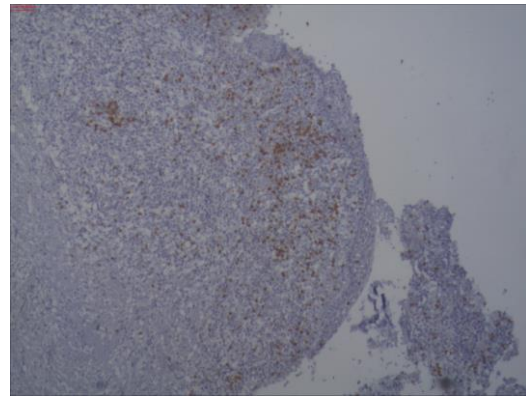
Табела 18. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD8-T лимфоцити

Параметри	Имунохистохемиски параметри (%)				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
CD8 T- цитотоксични лимфоцити (%)					
Радикуларни	23	12,17±5,39	5/20	10 (10-20)	X²=17,911; df=2; p=0,0001*
Резидуални	20	15,90±9,11	3/40	17,5 (10-20)	
Пародонтални	20	6,65±3,03	3/15	5 (5-10)	
¹Kruskal-Wallis H test			*сигнификантно за p<0,05		





Слика 40



Слика 41

Слики 40, 41. Имунохистохемски приказ на CD8 Т лимфоцити

Утврдената сигнификантна разлика меѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD8-Т цитотоксични лимфоцити, за $p < 0,05$, се должеше на сигнификантно пониското ниво CD8-Т цитотоксични лимфоцити кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z=3,421$; $p=0,0006$ vs. $Z=3,462$; $p=0,0005$). За $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу пациентите со радикуларни и резидуални цисти во однос на нивото на CD8-Т цитотоксични лимфоцити за $Z=-1,266$; $p=0,2054$ (Табела 18 и График 36).

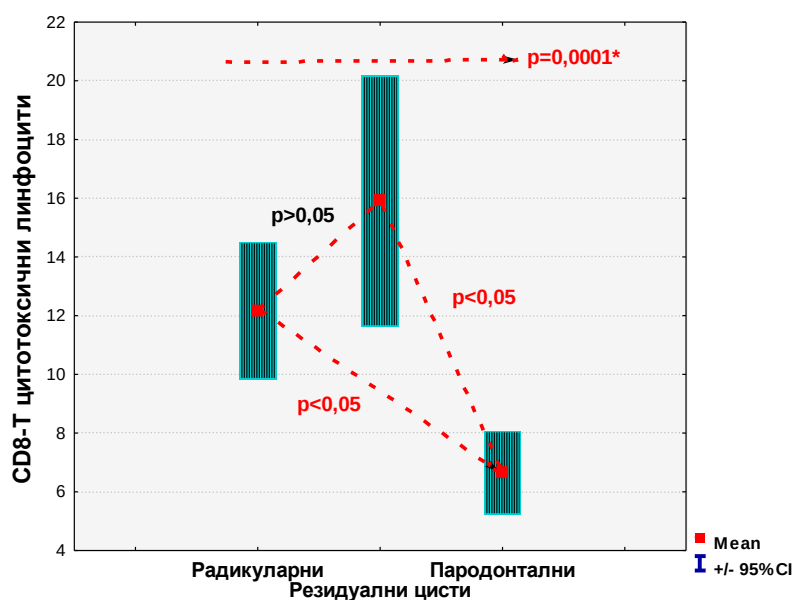


График 36. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD8-Т лимфоцити

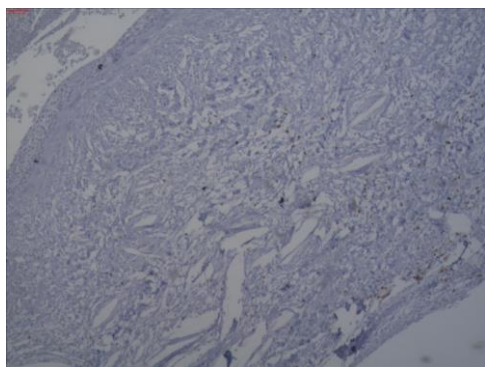


CD20-B лимфоцити (%): овој тип на лимфоцити беше присутен кај сите пациенти со одонтогени цисти во целиот примерок со исклучок на 1 (4,35%) пациент кој имаше радикуларна циста. Просечното ниво на CD20-B лимфоцити носители на хуморален имунитет изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $26,59 \pm 12,57\%$ со мин/мак од 10/60% и 50% пациенти со ниво на CD20-B лимфоцити $< 27,5\%$ за Median IQR=27,5 (20-30); б) резидуалните цисти - $22,25 \pm 10,32\%$ со мин/мак од 10/40% и 50% пациенти со ниво $< 20\%$ за Median IQR=20 (15-27,5); и в) пародонталните латерални цисти - $45,50 \pm 6,05\%$ со мин/мак од 30/50% и 50% пациенти со ниво $< 50\%$ за Median IQR=50 (40-50). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD20-B лимфоцити на хуморален имунитет (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=31,301$; $p=0,00001$) (Табела 19).

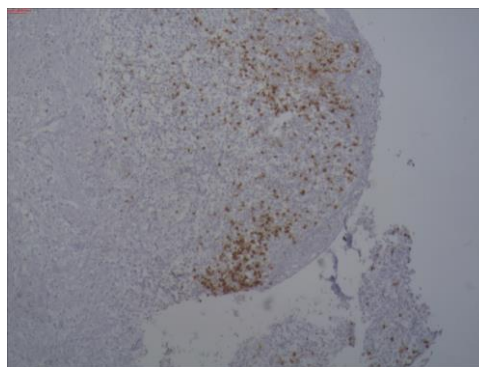
Табела 19. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD20-B лимфоцити

Параметри	Имунохистохемиски параметри (%)				‘p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
CD20 B –лимфоцити (%)					
Радикуларни	23	26,59±12,57	10/60	27,5 (20-30)	X²=31,301; df=2; p=0,00001*
Резидуални	20	22,25±10,32	10/40	20 (15-27,5)	
Пародонтални	20	45,50±6,05	30/50	50 (40-50)	
¹Kruskal-Wallis H test			*сигнификантно за p<0,05		

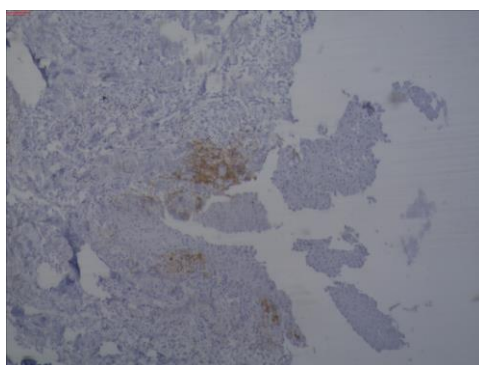




Слика 42



Слика 43



Слика 44

Слика 42, 43, 44. Имунохистохемски приказ на CD20 В лимфоцити

Утврдената сигнификантна разлика меѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD20-В лимфоцити, за $p < 0,05$, се должеше на сигнификантно повисокото ниво CD20-В лимфоцити кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z = -4,508$; $p = 0,00001$ vs. $Z = -4,909$; $p = 0,00001$). За $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу пациентите со радикуларни и резидуални цисти во однос на нивото на CD20-В лимфоцити на хуморален имунитет за $Z = 1,171$; $p = 0,2416$ (Табела 19 и График 37).



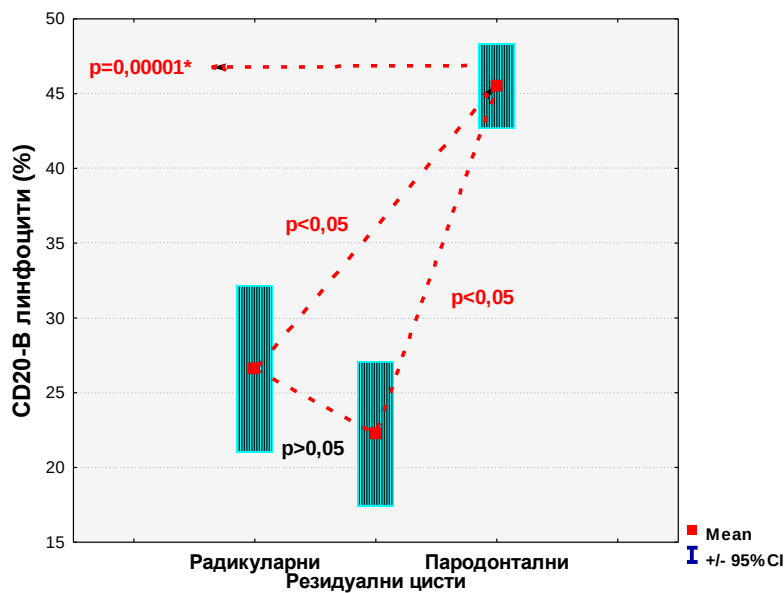


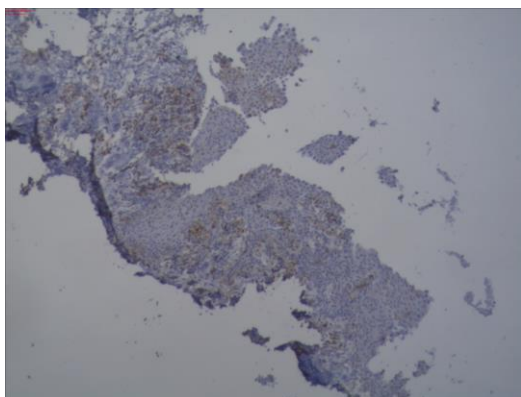
График 37. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD20-B лимфоцити

CD68 - (макрофаги) (%): анализата на трите типа воспалителни одонтогени цисти укажа дека просечното ниво на CD68 (макрофаги), (Слики 45, 46) изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $14,26 \pm 15,89\%$ со мин/мак од 3/80% и 50% пациенти со ниво на CD68 хистиоцити $<10\%$ за Median IQR=10 (5-20); б) резидуалните цисти - $15,75 \pm 13,59\%$ со мин/мак од 5/70% и 50% пациенти со ниво $<12,5\%$ за Median IQR=12,5 (10-17,5); и в) пародонталните латерални цисти - $4,8 \pm 1,88\%$ со мин/мак од 3/8% и 50% пациенти со ниво $<5\%$ за Median IQR=5 (3-5). За $p < 0,05$, утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD68 макрофагите (Kruskal-Wallis test: $X^2_{(df=2, N=63)}=28,132$; $p=0,00001$) (Табела 20).

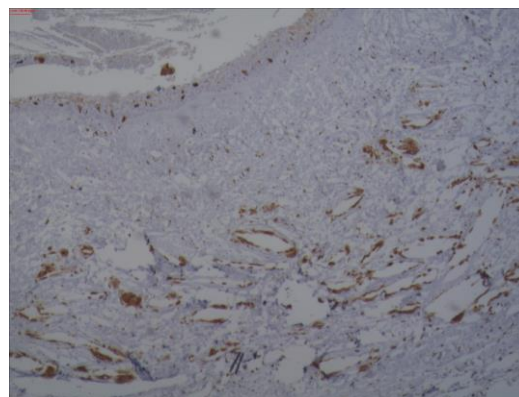
Табела 20. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD68 макрофаги

Параметри	Имунохистохемиски параметри (%)				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
CD68 –хистиоцити (%)					
Радикуларни	23	14,26±15,89	3/80	10 (5-20)	X²=28,132; df=2; p=0,00001*
Резидуални	20	15,75±13,59	5/70	12,5 (10-17,5)	
Пародонтални	20	4,8±1,88	3/8	5 (3-5)	
¹Kruskal-Wallis H test			*сигнификантно за p<0,05		





Слика 45



Слика 46

Слика 45, 46. Имунохистохемски приказ на CD68 макрофаги

Утврдената сигнификантна разлика меѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD68 макрофаги, за $p < 0,05$, се должеше на сигнификантно пониското ниво CD68 хистиоцити кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти за консеквентно Mann-Whitney U Test: $Z=3,847$; $p=0,0001$ vs. $Z=4,977$; $p=0,00001$). За $p > 0,05$, немаше сигнификантна разлика помеѓу пациентите со радикуларни и резидуални цисти во однос на нивото на CD68 макрофаги за $Z=-1,193$; $p=0,2328$ (Табела 20 и График 38)

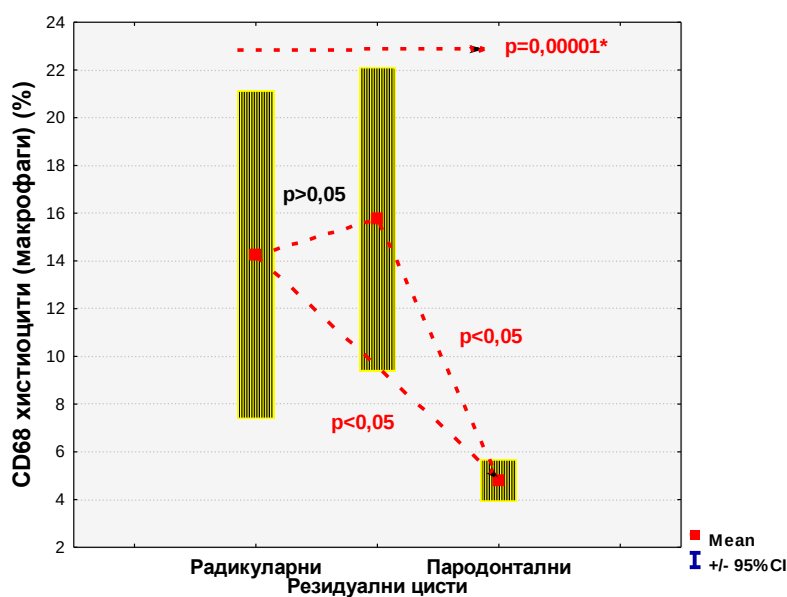


График 38. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD68 макрофаги



6. ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ

Според последната ревизија на Светската Здравствена Организација од 2017 година [74, 75] во однос на Класификацијата на одонтогените инфламаторни цисти има значајни промени и истите се однесуваат на групата на радикуларни цисти со своите варијанти (апикални, латерални и иако не се наведени како посебен ентитет резидулани цисти кои спаѓаат во групата на радикуларни цисти) и колатерални инфламаторни цисти кои ја модифицираат групата на парадентални цисти од Класификацијата од 1992 година и во истите се вбројуваат параденталните и мандибуларните букални бифуркациони цисти. [76]

Многу автори ја евалуирале преваленцата на одонтогените инфламаторни цисти во оралната регија и добиле слични резултати дека истите се застапени најмногу од другите одонтогени лезии според испитувањето на Nayak et al. [77], ($n=42$ % = 59.1%). Авторите da Silva LP et al. [78], од вкупниот испитуван број на сите орални и максилофацијални лезии ($n=2.114$), дијагностицирале 294 случаи на одонтогени инфламаторни цисти (13.9%) и 16 случаи на неодонтогени цисти (0.8%). Најчесто застапени биле радикуларните цисти ($n=145$) и епидермоидните цисти ($n=4$).

Исто така авторот Jones AV et al. [79] во текот на својата ретроспективна студија од 1975–2004 година од вкупно 55 446 анализирани случаи за демографски цели 7121 (12.8%) биле со дијагноза одонтогени инфламаторни цисти од кои радикуларните цисти биле најчести (52.3%).

Lo Muzio et al. [80] во својата ретроспективна студија ги опишуваат радикуларните одонтогени цисти со најголема застапеност од вкупно 2030 пациенти.

Поради нивната честа застапеност привлекува интересот за проучувањето на застапеноста на радикуларните цисти во однос на полот на испитаниците. Во испитувањата на авторите Martin L. Speight [81] и O. Olojede et al. [82] се покажало преваленца кај мажите во споредба со жените во однос 1,4:1.

Споредено со резултатите од истражувањето на Steven Gitelis, Warren Haggard и Patricia Piasecki [83], радикуларните цисти биле застапени кај 15 мажи (65%) и 8 жени (35%), додека резултатите од истражувањето на Matteo Chiapasco и Alessandro Rossi [84] покажале помала разлика помеѓу застапеноста на радикуларни цисти во однос на



полот и тоа кај 15 пациентки од женскиот пол (51%), а (49%) односно кај 14 испитаниците од машки пол. Споредбата на резултатите покажува поголема вредност на застапеноста на радикуларни цисти кај мажите, во споредба со нивната застапеност кај испитаниците од женски пол.

Во однос на застапеноста на одонтогените инфламаторни цисти според полот на пациентите, од нашите резултати застапеноста на цисти укажа на присуство на 40 (63,49%) мажи и 23 (36,51%) жени, беше поголема кај мажите (64%), додека кај жените (36%). Односот помеѓу половите (мажи/жени) изнесуваше 1,7:1. Процентуалната застапеност на машкиот пол во целиот примерок беше сигнификантно поголема споредено со женскиот за $p=0,0026$.

Во Група 1 на Радикуларни цисти, од вкупно 23 (100%) пациенти, 15 (65,22%) беа од машки, а 8 (34,78%) од женски пол. Во Група 2 на Резидуални цисти, од вкупно 20 (100%) испитаници, 15 (75%) беа од машки, а 5 (25%) од женски пол. Во Група 3 на Пародонтални-латерални цисти, со 20 (100%) пациенти, застапеноста на машкиот односно женски пол беше подеднаква и изнесуваше по 10 (50%).

Во однос на возраста на пациентите и присуството на одонтогени инфламаторни цисти, резултатите на Santos, Luciano Cincurá Silva et al. [85] укажуваат дека радикуларните цисти се застапени над 40 година.

Резидуалните цисти во истражувањето на Marcussen LN, et al. [86] се присутни на возраст од 40 до 60 години, но во нивното истражување истите главно се застапени кај мажите (62,5% .

Резултатите од Joseba Andoni и Garcia De La Fuente [87] покажуваат најголема застапеност на радикуларните цисти (43.5%) кај пациентите над 50 годишна возраст.

Нашите добиени резултати од испитаниците покажаа дека одонтогените инфламаторни цисти беа најмногу застапени над 46 години со минимална/максимална возраст од 19 до 65 години, односно Група 1 радикуларните цисти беа најмногу застапени на возраст над 44 години, кај Група 2 резидуалните цисти беа најзастапени над 57 години и тоа жените беа сигнификантно постари споредено со мажите за $p=0,0495$ и кај Група 3 со пародонтални цисти најмногу присутни над 35 години.

Во ревијалниот труд на B.R. Chrcanovic и Gomes [88] во однос на застапеноста на латералните пародонтални цисти авторите дошле до резултати каде 52.6% се појавуваат кај мажите, повеќето пациенти се помеѓу 4 и 6 декада на возраст од 46.8 ± 12.5 години, од кои 69.8% биле најдени во мандибулата. Овие наоди се спротивни на нашите добиени резултати каде латералните пародонтални цисти доминираа во максиларната регија.



Во однос на локализацијата на одонтогените инфламаторни цисти во ретроспективната студија 1127 случаи на Sharifian M, Khalili M. [89] радикуларните цисти биле повеќе застапени во максиларната регија, резидуалните исто така во максиларната регија, додека пародонталните цисти се почести во мандибулата.

Авторите Sushruth Nayak et al. [90] во својата студија од 2014 до 2019 година од вкупно 71 одонтогени инфламаторни цисти опишале најголема застапеност на радикуларните цисти и тоа во мандибуларната регија.

Aydan Açıkgöz et al. [91] во својата ретроспективна студија од 2000 до 2008 година анализирале вкупно 452 одонтогени инфламаторни цисти од кои најзастапени биле радикуларните (54,7%), резидуалните (13,7%) и латералните пародонтални цисти (0,2%) кои се наоѓале во максилата и мандибулата без статистички сигнификантна разлика меѓу нив.

Мнозинството на нашето истражување од 39 случаи (61,90%) на инфламаторни одонтогени цисти во целиот примерок беа со локализација во горна вилица (максила), а 24 (38,10%) имаа локализација во долна вилица (мандибула). Максиларната локација доминираше и кај радикуларните цисти и кај пародонталните – латерални цисти за консеквентно 18 (78,26%) vs. 17 (85%) споредено со мандибуларната локација за консеквентно 5 (21,74%) vs. 3 (15%). Најчеста локализација на случаите со резидуални цисти беше мандибуларна и тоа кај 16 (80%) споредено со максиларна кај 4 (20%) од овие случаи.

Yeon-Woo Jeong, et al. [92] во својата ретроспективна студија од јануари 2013 година до декември 2017 година од вкупно 544 пациенти, од машки пол биле (352, 64.7%) наспроти женски пол (192, 35.3%) во сооднос 1.8:1. Возраста на пациентите била од 6 до 87 години, од кои 103 (18.6%) биле во 40 години, 95 (17.1%) во нивните 20–30 години и 90 (16.2%) во 50 годишна возраст. Локализацијата на радикуларните цисти била во постериорната мандибуларна регија (42.6%) и во anteriорната максиларна регија (39.9%). Нашите наоди се спротивни во однос на локализацијата на најдените радикуларни цисти.

Paris Tamiolakis et al. [93] во својата студија ги презентирале демографските и клиничките карактеристики на сите одонтогени цисти во двете вилици кои биле дијагностицирани на еден Оддел за Орална Патологија. Од вкупно 5294 случаи на дијагностицирани одонтогени инфламаторни цисти во текот на период од 38 години истите биле почесто застапени кај машкиот пол во однос на женскиот во сооднос 1.6:1. Повеќето од пациентите биле од 4-6 декада од животот, со најчеста возраст од 42.3 ± 16.1 години, со поголема застапеност во anteriорната максиларна регија и



моларната регија долната вилица, додека во однос на застапеноста на радикуларните и латералните пародонтални цисти во горната вилица и резидуалните во долната вилица.

Во литературата постојат нови докази кои авторите Sadia Ambreen Niazi и Abdulaziz Bakhsh [94] ги потврдуваат во нивната студија, а се однесува на тоа како при присуство на периапикални лезии може да се модифицираат системските нивоа на воспалителни маркери (на пример, С-реактивен протеин со висока чувствителност (hs-CRP), интерлеукин-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12, IL -10, тумор некротизирачки фактор (TNF- α), матрикс металопротеинази (MMP-8 и MMP-9), растворлива молекула за адхезија на васкуларните клетки 1 (sVCAM-1), молекула за адхезија на ендотелијалните леукоцити (Е-селектин) и меѓуклеточна адхезивна молекула (ICAM)), асиметрични нивоа на диметиларгинин (ADMA), комплемент-С3) и имуноглобулините IgA, IgM, IgG кај пациентите. Ова е значајно за да се истакне потенцијалното негативно влијание на асимптоматските периапикални лезии врз системскиот имун одговор на организмот.

До слични резултати многу поодамна дошле Browne et al. [95] кои во својата студија го испитувале влијанието на одонтогените цисти врз хуморалниот имун одговор и претставиле највисоки вредности на имуноглобулините во серумот кај пациенти со присуство на радикуларни цисти (IgA- 488,9 mg/100ml, IgG – 2535,4 mg/100 ml, IgM – 135,6 mg/100 ml), за разлика од фоликуларните (IgA -2308,4 mg/100ml, IgG – 1618,2mg/100 ml, IgM – 155,6 mg/100 ml) и особено на одонтогени кератоцисти (IgA – 135,6 mg/100 ml, IgG –491,9 mg/100 ml, IgM – 54,1 mg/100 ml).

Rahnama et al, [29] во својот труд го потенцираат влијанието на хуморалниот и целуларниот имун одговор во растот и развојот на одонтогените инфламаторни цисти. Тие го докажале присуството на Т (CD3) лимфоцитите и нивните суппопулации преку крв и слива со употреба на flow цитометрија и укажуваат на тоа дека Т-лимфоцитите се одговорни за имунолошкиот одговор на организмот на патолошките стимулуси. Тлимфоцитите се важен дел и на хуморалниот и на клеточно-посредуваниот имунитет. Имунолошка реакција со висока активност на тип 1 Т помошни лимфоцити (CD4) (Th1) е поврзана со висока концентрација на интерлеукини (IL) IL-2, IL-12, тумор некротизирачки фактор (TNF) алфа и висока активност на остеокластите. Th1 лимфоцитите се активираат во макрофаги и CD8 лимфоцити. Th1 лимфоцитите ги стимулираат В лимфоцитите, а тоа доведува до производство на имуноглобулини, особено IgG, кој посредува во опсонизацијата и фагоцитозата на бактериите. Во имунолошката реакција која вклучува Th2 (CD8) лимфоцити, може да се забележи



висока концентрација на интерлеукини 4, 5, 6, 10 и 1. Th2 лимфоцитите имаат хемотактички ефект врз мастоцитите и еозинофилите. Одговорот на Th2 е исто така поврзан со зголемена секреција на антитела од активираните плазма клетки. Th1 одговорот е покарактеристичен за почетните воспалителни лезии, како што се грануломите. Хроничните промени се карактеризираат со доминација на Th2 одговор. Преку нивната студија се евалуирало влијанието на одонтогените инфламаторни цисти врз имуниот одговор на организмот.

Системскиот (хуморален) имун одговор во нашето истражување се анализираше преку одредување на вредностите на IgA, IgG и IgM во серум во две времиња и тоа пред и 1 месец по оперативната интервенција. Со анализата поединечно беа опфатени секоја од трите групи на пациенти со различни типови на цисти како радикуларни, резидуални и пародонтално-латерални и се доби сигнификантна разлика на вредностите на имуноглобулините кај сите три група во двете мерења. Во групата на радикуларни цисти ($n=23$) IgA беше сигнификантно покачена за ($p=0,0001$) пред и после хируршката интервенција, исто така IgG имаше сигнификантна разлика за ($p=0,00004$) и IgM сигнификантна разлика за ($p=0,0093$). Во втората група на резидуални цисти $n=20$, постоеше сигнификантно повисоко ниво на IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата за ($p=0,0005$), односно за IgG ($p=0,00004$) и за IgM за ($p=0,0004$). Во третата група на пародонтални латерални цисти анализата покажа сигнификантно повисоко ниво на IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата за ($p=0,00008$), за IgG за ($p=0,0002$) и за IgM за ($p=0,00009$).

Dimitrovski et al. [30] исто така добиле статистички сигнификантни разлики за вредностите на сите имуноглобулините IgA, IgG и IgM само во групата на резидуални и пародонтални цисти пред и еден месец по хируршката терапија. Во групата на резидуални цисти добиле сигнификантна разлика за IgA, IgG и IgM за ($p=0,0371$; $p=0,0000$; и $p=0,0276$), додека во групата на пародонтални цисти добиле сигнификантна разлика за вредностите на IgA, IgG и IgM за ($p=0,1966$; $p=0,0647$ и $p=0,1237$) што е слично со нашата анализа која укажа на статистички сигнификантна разлика за вредностите на имуноглобулините кај сите три групи на одонтогени радикуларни цисти. Разликата регистрирана помеѓу просечните вредности на имуноглобулините во испитуваните групи во студијата на Dimitrovski et al. се статистички несигнификантни. Сигнификантна разлика единствено регистрирале за IgA по еден месец од хируршката интервенција помеѓу сите испитувани групи за $p=0,000000$. Во нашето истражување беше направена меѓусебна споредба меѓу трите



групи во однос на сите типа имуноглобулини IgA, IgG и IgM во серумот и тоа за IgA и IgG немаше сигнификантна разлика меѓу групите, а за IgM утврдено беше сигнификантно повисоко ниво на IgM во серум кај пародонталните латерални цисти споредено со резидуалните и радикуларните за $p=0,0006$ пред интервенција и сигнификантно повисоко ниво на IgM во серум кај пародонталните латерални цисти споредено со резидуалните и радикуларните цисти за $p=0,0120$ после интервенција и не се совпаѓа со нивните добиени резултати.

Дополнително, со хистопатолошките иследувања беа направени макроскопски и микроскопски иследувања.

Макроскопските беа анализирани примероците со одонтогени инфламторни цисти (радикуларни, резидуални и пародонтални цисти во однос на должина, ширина, дебелина на циста, како и дебелина на ѕидот на цистата. Постоеше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на дебелината на цистата за ($p=0,0435$). Дебелината на радикуларните цисти беше сигнификантно поголема споредено со истата кај резидуалните цисти за ($p=0,0445$) и резидуалните цисти кои имаа сигнификантно помала дебелина споредено со пародонталните латерални цисти за ($p=0,0256$).

Цистичниот ѕид на радикуларните цисти е изграден од густо сврзно ткиво кое према луменот е обложено со повеќеслоен плочест епител кој понекогаш може да содржи расфрлани хијалини тела наречени Rushton-ови телца кои се идентификуваат како мали ограничени насобири на еозинофилен материјал со брановиден кондензиран колаген на периферијата кој често е опкружен со лимфоцити и макрофаги. Еозинофилниот материјал може да биде униформен или да содржи лимфоцити, плазма клетки, макрофаги, неутрофили, некротичен дебрис и дистрофични калцификации. [95, 96]. Фиброзната капсула на цистите е составена од колагени сврзно ткиво. Во текот на активниот раст на цистата, овој слој е добро васкуларизиран и богат со инфламаторни клетки. [97, 98, 99, 100].

Лимфоцитите, макрофагите, неутрофилите, плазма клетките и хистиоцитите се во меѓусебен променлив однос. Кај хроничните форми на воспаление се забележува инфламација во субепителијалниот слој со изразена акумулација на плазма клетки и често присуство на Раселови телца кои се аморфно изменети плазмоцити преполнети со имуноглобулини, реслојување на епителните клетки со проширени интерцелуларни простори и понекогаш некроза под дејство на инфламација. Цистите кои споро растат имаат тенок, зарамнет ѕид и дебел фиброзен ѕид со минимален инфламаторен инфилтрат. Нашите иследувања не покажаа статистички сигнификантна разлика помеѓу трите групи во однос на ѕидот на цистата.



Во однос на луменот на цистата истиот е течен, скоро безбоен со содржина која опалесцира, но истиот може понекогаш да биде густ и кашесто пребоен со светлуцави кристали на холестерол. Хистолошки се содржи од протеини, мртви леукоцити маснодегенерирани клетки. Се смета дека цистичната содржина проаѓа низ епителниот слој од сврзно ткиво и содржи протеини кои потекнуваат од плазмата. Во сидот на цистата, луменот или во двата може да се најдат дистрофични калцификации, насобири од холестерол со макрофаги, еритроцити и хемосидерински пигменти. Во коскениот сид кој ја ограничува цистата постои силно изразена остеолитичка активност и ресорпција, а позади неа се забележува зона на активна формација на коска.

Во нашето истражување беше утврдена сигнификантна асоцијација помеѓу типот на одонтогената воспалителна циста и бојата на луменот на цистата за ($p=0,000004$) во прилог на сигнификантно поголемо присуство на кафено кашеста (пастозна) содржина кај радикуларните односно резидуалните цисти односно сигнификантно поголемо присуство на жолта кашеста (пастозна) маса кај пародонталните цисти.

Добиените микроскопски наоди од нашето истражување укажуваат дека најголем дел од цистите се обложени со повеќеслоен плочест епител чија морфологија зависи од степенот на инфламацијата која е присутна на сврзоткивниот слој кој што ги опкружува. Доколку има присуство на инфламација, епителот покажува пролиферации кон сврзното ткиво што му дава аркаден изглед. Исто така инфламацијата ја менува морфологијата на епителот на цистите во смисла на нејзината густина и конзистенција. Доколку има послаба имфламаторна компонента доаѓа до раслојување на епителното ткиво со намалување на неговата густина. Од друга страна, при присуство на многу силна инфламација доаѓа до промена на епителот во смисла на негова парцијална или целосна некроза, а понекогаш и до негово губење. Најзастапен вид на повеќеслоен плочест епител на сидот на цистата беше псеудоепителиоматозно хиперплазираниот застапен кај радикуларните цисти со 20 (86,86%) случаи, кај резидуалните цисти со 15 (75%) случаи, и кај пародонталните цисти со 13 (65%) случаи.

Нашите анализи за постоењето на повеќеслоен плочест епител се совпаѓаат со анализите на Shear M, и Seward G. [101] кои укажуваат на тоа дека инфламирани одонтогени кератоцисти (OKC), дентигерозни цисти (DC) и радикуларни цисти (RC) имаат слични хистолошки слики со присуство на некератинизирачки хиперпластичен епителен сид и ваквите сличности во појавувањето може да биде дијагностички проблем во однос на OKC со DCs.



Слични резултати добиле Tim Peter et al. [102] во своето истражување на одонтогените инфламаторни цисти во горната вилица, кај радикуларните цисти на микроскопски наод презентирале епител кој е повеќеслоен плочест без формирање на кератин, а како доказ за присутна инфламација се гледа сидот на цистата. Кај резидуалните цисти има присуство во сидот на цистата на повеќеслоен плочест епител и се совпаѓа во нашите наоди и со предилекционо место во максилата кај 57 % од случаите. Кај латералните периодонтални цисти кои се асоцирани со латерални канали во забот, епителот е обложен со тенки кубоидални клетки, а во цистичниот сид нема знаци на инфламација и има присуство на дебел слој на фиброзно ткиво. Слично како во нашето истражување, улцеративен и псеудоепителиоматозен повеќеслоен плочест епител на сидот на цистата имаше само кај 1 (5%) пациент со пародонтална латерална циста. Во примерокот на радикуларни и резидуални цисти овој вид на повеќеслоен плочест епител на сидот на цистата не беше присутен. Нашите резултати со присуство на повеќеслоен плочест епител се совпаѓаат со истражувањето на Lin H-P et al. [103]

Во рамките на нашите микроскопските иследувања беше анализирано присуство/отсуството на холестериски кристали кај трите типа на одонтогени инфламаторни цисти.

Холестеринските кристали се преципитирачки продукти на липидна дегенерација и се присутни во атеросклеротични промени во грануломи на максиларен синус и средно уво, но може да бидат и присутни во одонтогените инфламаторни цисти како резултат на инфламација како пулпитис или периодонтитис. Сеуште патогенезата и билошката важност на нивното присуство во радикуларните цисти и грануломи останала нејасна.

Santos et al. [104] во својата студија го евалуирале присуството на холестериски кристали во 13.6% од испитуваните лезии каде можно е главниот извор на холестерол да биде од локалните инфламаторни клетки кои изумираат како резултат на дезинтегрирачки мембрани на клетките кои долго време биле присутни во овие лезии.

C Plengwitthaya et al. [105] во својот ревијален труд на биопсирани материјали од 2005 до 2014 година ја истражувале преваленцата на присуството на холестерински кристали во периапикалните лезии каде од биопсиите дијагностицирани како радикуларни цисти имале сигнификантно поголема преваленца на холестерински кристали во однос на биопсиите со други дијагнози на периапикални лезии.

Rajesh E. et al. [106] во својот хистолошки ревијален труд ги истражуваат холестеринските кристали и нивната корелација со хемосидеринот во одонтогените



инфламаторни цисти и сугерираат дека холестеролот може да се акумулира во овие лезии од дегенерирани еритроцити. Присуството на холестерински кристали е во придружба на макрофаги и укажуваат на фактот дека можат да настанат од нив или од екстрацелуларниот матрикс при атеросклероза.

Важно е да се нагласи дека присуството на холестерински кристали во одонтогените инфламаторни цисти како препознатлив знак не е веќе прифатливо бидејќи при рутинско боене со хематоксилин и еозин, кристалите на холестерол се раствораат за време на дехидрација и последователна обработка на ткивата, оставајќи пукнатини во облик на игла познати како „холестеролски пукнатини“ во сидовите и шуплините на цистата. Нашето истражување покажа присуство на холестерис кристали кај 13 (56,52%) пациенти со радикуларни цисти, 9 (45%) пациенти со резидуални цисти и кај 10 (50%) пациенти со пародонтални латерални цисти. Немаше сигнификантна асоцијација помеѓу типот на одонтогенати воспалителни цисти и присуство/отсуство на холестерински кристали.

Имунохистохемијата (ИНС) е важна помошна дијагностичка метода со која конкретно се визуелизира дистрибуцијата и количината на одредени молекули во ткивото со помош на специфична реакција на антигенски антитела. ИНС од неодамна широко се применува и кај нас со се повеќе молекули што се вклучуваат во патогенезата, дијагнозата и третманот на болестите. Уникатната карактеристика што ја прави ИНС да се издвои меѓу другите лабораториски тестови е дека се врши без уништување на хистолошката архитектура, а со тоа и проценката на изразот на моделот на молекулата е можна во контекст на нејзината микросредина. [107]

Интересот за проучувањето на присуството на имунолошки реакции во патогенезата на радикуларните цисти постои од одамна. Kaneko et al. [108] во својот труд ги испитувале ткивата на одонтогените инфламаторни цисти и исите докажале дека се составени од специфични и неспецифични клетки вклучени во локалниот инфламаторен одговор. Локалниот антиген кој има свое место во перирадикуларното ткиво доведува до активација на имуните клетки. Имуноактивните клетки продуцираат солубилни медијатори за инфламаторниот одговор вклучувајќи ги антителата и цитокините.

Stern et al. [109] го изучувале капацитетот за локална синтеза на антитела кој придонесува за активација на имунитетот, а со тоа се модулира активноста на болеста. Покрај тоа, клеточната дистрибуција и карактерот на лезиите ги истражувале Kawashima & Stashenko [110] кои сметаат дека истите се веројатно регулирани од цитокините, кои се т.н. гласници на овие клетки и на тој начин се регулираат меѓусебните односи на клетките вклучени во имуниот одговор.



Сепак, не е доволно разјаснето дали имунопатолошките промени се предизвикани директно од клетките или од активирањето на цитокините, а тоа го прикажуваат Torabinejad & Bakland [111] кои во својата студија утврдиле дека дистрибуцијата на клетките во перирадикуларните ткива не е целосно идентификувана, ниту кај грануломи, ниту кај цисти.

Затоа, со текот на годините направени се различни обиди и многу истражувачи како Nilsen et al. [112] се обиделе да добијат докази со помош на имунофлуоресенција или со употреба на имуноензимски техники Lukic et al. [113] кои во своето испитување докажале поголем број распоредени Т лимфоцити отколку В лимфоцити во ткивата.

Marton & Kiss [114] во својата студија ја испитувале имуноензимската карактеристика на клетките и молекулите кај хронични перирадикуларни лезии. Специфичната цел била да се одреди клеточниот профил на овие лезии со помош на имунохистохемиски методи со цел да се проучат разликите во клеточниот инфилтрат на перирадикуларните грануломи и цисти. Тие откриле дека Т helper помошните-индусери клетки се доминантни во лезиите и CD4/CD8 сооднос се движел приближно од 1 до 3 во инфламираните перирадикуларни ткива.

Нашата анализа на трите типа воспалителни одонтогени цисти укажа дека просечното ниво на CD3-Т лимфоцити изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $60,87 \pm 20,59\%$ б) резидуалните цисти - $69,50 \pm 10,99\%$ и в) пародонталните латерални цисти - $53 \pm 5,71\%$. Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD3-Т лимфоцити за $p=0,0001$ и истата се должеше на сигнификантно пониското ниво CD3-Т лимфоцити кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти.

Анализата за CD4-Т помошни лимфоцити на трите типа воспалителни одонтогени цисти укажа дека просечното ниво на CD4-Т помошни лимфоцити изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $61,74 \pm 21,19\%$ б) резидуалните цисти - $73,25 \pm 12,59\%$ и в) пародонталните латерални цисти - $52,50 \pm 5,50\%$ каде утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD4-Т помошни лимфоцити за $p=0,00001$ и се должеше на сигнификантно пониското ниво CD4-Т лимфоцити кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти.

Анализата за CD8-Т цитотоксични лимфоцити (%) на трите типа воспалителни одонтогени цисти укажа дека просечното ниво на CD8-Т цитотоксични лимфоцити изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $12,17 \pm 5,39\%$ б) резидуалните цисти - $15,90 \pm 9,11\%$ и в) пародонталните латерални цисти - $6,65 \pm 3,03\%$ и беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на



CD8-Т цитотоксични лимфоцити за ($p=0,0001$) и се должеше на сигнификантно пониското ниво CD8-Т цитотоксични лимфоцити кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти.

Анализата за CD20-В лимфоцитите (%): покажа присуство кај сите пациенти со одонтогени цисти во целиот примерок со исклучок на 1 (4,35%) пациент кој имаше радикуларна циста. Просечното ниво на CD20-В лимфоцити носители на хуморален имунитет изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $26,59 \pm 12,57\%$ б) резидуалните цисти - $22,25 \pm 10,32\%$ и в) пародонталните латерални цисти - $45,50 \pm 6,05\%$. Беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD20-В лимфоцити носителите на хуморален имунитет за ($p=0,00001$) и се должеше на сигнификантно повисокото ниво CD20-В лимфоцити кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти.

Нашите добиени анализи беа во согласност со претходните добиени анализи на A.Lukić et al. [28] кои покажале дека CD3 претставуваат најбројна клеточна популација односно постоела преминација на Т лимфоцитите во однос на В лимфоцитите. Со нивното истражување се укажува на механизмите со кои располага целуларниот имунитет кој има клучна улога во хроничните воспалителни реакции кои се одвиваат во периапикалните лезии.

Suzuki et al, [115] потенцираат како Т и В лимфоцитите се програмирани да одговорат на специфичните агенси и најчесто Т лимфоцитите се тие кои се повеќе застапени од В лимфоцитите во периапикалните лезии. Т лимфоцитите имаат централна улога во контролирањето и одржувањето на имуните реакции и доминантно се присутни кај лезии со перзиститачка антигена стимулација.

A Zizzi et al. [21] во своето истражување пронашле поголем процент на Т лимфоцити (90%) во споредба со В лимфоцити во епителот и во фиброзната капсула. Тие сметаат дека ензимското пропаѓање на епителната базална мембрана може да настане од продуктите на инфламаторните клетки како маст клеточна протеаза и на тој начин може да ја забрзаат миграцијата на лимфоцитите во епителот преку излучување тип IV колаген. Т лимфоцитите мигрираат преку дефинирани канали помеѓу епителните клетки на радикуларниот цистичен епител.

До слични резултати дошле и авторите Liapatas et al. [23] кои нашле зголемен број на Т лимфоцити од кои CD4 биле незначително зголемени во однос на CD8 што укажува на комплексна природа на имуните интерации во радикуларните цисти.

Teixeira-Salum et al. [116] во своето истражување исто така го докажале присуството на целуларниот имун одговор во периапикалните лезии.



Претходните студии на Jurisic et al. [117] покажуваат сигнификантна корелација помеѓу дијаметарот на цистите и концентрацијата на tumor necrosis factor-alpha (TNF-a), на цитокините кои се секретирани од макрофагите, моноцитите и NK клетките и помеѓу TNF-a и бројот на инфламаторните клетки. (115).

Nonaka et al. [118] и Ruiz et al, [119] го испитувале бројот на инфламаторните клетки и покажале дека помал број на имуни клетки и помала ангиогенеза е присутна кај периапикални лезии со помал воспалителен инфилтрат, додека зголемено присуство на CD34 т.н. VEGF- vascular endothelial growth фактор забележале кај клетки со поголем број на инфламаторни клетки кај радикуларните цисти кои се под дејство на инфламаторни стимулуси.

Сите наведени автори во своите студии демонстрираат дека инфламаторниот инфилтрат се состои од Т и В лимфоцити кои можат да играат исклучително важна улога во неоангиогенезата и како последица на тоа во растот и развојот на радикуларните цисти. Оттука произлегува и мислењето дека токму и двата хуморалниот и целуларниот имун одговор се појавуваат во комплексните реакции на ткивната деструкција кој се случува во периапикалната регија.

Со цел да ја докажеме имунолошката теорија за појавата, растот и проширувањето на радикуларните цисти ги истражувавме и макрофагите и нивното присуство во воспалителниот инфилтрат. Под дејство на антигените и бактериските продукти доаѓа до активација на антителата, системот на комплемент, NK cells- природни клетки убијци, цитотоксични Т-лимфоцити, помошните Т лимфоцити и макрофаги. Макрофагите учествуваат во заштитниот одговор на домаќинот против хроничните периапикални лезии, како и во развојот и продолжувањето на воспалителните реакции. [120] Фагоцитозата како форма на неспецифилна заштита на организмот ја извршуваат два типа на фагоцитни клетки: полиморфонуклеарните леукоцити и мононуклеарните леукоцити-макрофагите. Се смета дека првите, полиморфонуклеарните леукоцити се актуелни во иницијалната, а вторите мононуклеарните леукоцити-макрофагите доминираат во доцната фаза на целуларна одбрана. Двата вида клетки се нарекуваат професионални фагоцити со оглед на тоа што нивните мембрани содржат посебни рецептори за Fc фрагмент за IgG молекули и за некои фрагменти од третата компонента на комплементот (C3b и C3d). Овие рецептори ја зголемуваат фагоцитозата преку зголемување на ефикасноста на ингестијата на микроорганизмите со IgG или со активирање на C3 на нивната опсонизирана површина.

Макрофагите играат сложени улоги во фагоцитозата и во производството на воспалителни медијатори, активирање на хуморалниот и целуларниот имунолошки



одговор и како клетки кои презентираат антиген (APC). Макрофагите можат директно да комуницираат со епителот на цистата преку ослободување на одредени цитокини, како што е TNF- α кои го регулираат растот и ресорпцијата на коските. Така, макрофагите може да се поврзат и да ја објаснат имунолошката теорија за формирање на радикуларните цисти. [121, 122, 123]

Макрофагите [124] можат да се класифицираат во два различни фенотипови: M1 и M2. Фенотипот M1 произведува моќни ефекторни молекули, како што е реактивен кислород и разни видови азотни посредници, како и воспалителни цитокини (IL-1, IL-6 и TNF- α) кои ги поларизираат Th1 лимфоцитите, учествувајќи во проинфламаторни состојби. M2 макрофаги од друга страна ослободуваат фактори на раст, како што е TGF- β и имуносупресивни цитокини (IL-10 и IL-13), што доведува до активирање на Th2 лимфоцитните одговори кои учествуваат во имуномодулаторни состојби. CD68 е 110-K-Да интрацелуларен гликопротеин кој ги препознава M1 и M2 макрофагите поради неговата локација во примарните гранули на лизозомите на макрофагите, играјќи улога во ендоцитозата и движењето на лизозомите.

Нашата анализа за CD68 макрофагите (%): укажа дека просечното ниво на CD68 макрофаги изнесуваше кај: а) радикуларните цисти - $14,26 \pm 15,89\%$, кај б) резидуалните цисти - $15,75 \pm 13,59\%$ и в) пародонталните латерални цисти - $4,8 \pm 1,88\%$ и утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD68 за ($p=0,00001$) поради пониското ниво CD68 кај пациентите со пародонтални цисти споредено со оние со радикуларни односно со резидуални цисти.

Овие испитувања се совпаѓаат со оние на G,M,de Franca et al. [24] кои претставиле највисоки вредности на CD68 во деловите каде инфламацијата е најголема, односно каде се најприсутни микроорганизмите и со поголема експресија во радикуларните цисти во споредба со периапикалните грануломи исто како и кај добиените резултатите на Santos et al. [125]

CD68 ги проучувале Rodini et al. [31] кои заклучиле дека тие се најмногу дистрибуирани во внатрешните порции на радикуларните инфламаторни цисти каде инфламаторниот одговор е најактивен, а CD8 T лимфоцитите може да играат важна улога во подоцнежната фаза на прогресија на цистата кога регулацијата на имуниот одговор ја превзема целуларниот-клеточен имунитет и истите да придонесат за стабилизирање на растењето на овие лезии. CD68 клетки во инфламаторните цисти биле присутни (28.60%), додека во апикалните грануломи со (36.20%) што претставува висок процент на застапеност на макрофаги и се совпаѓа со студијата на Walker et al, [126] кои објавиле слични резултати.



Kopp and Schwarting [127] објавиле сигнификантно поголеми вредности за CD4, CD8 и макрофагите во инфламаторните цисти во споредба со грануломите, а дистрибуцијата на CD68 била централно околу крвните садови, блиску до епителот на цистите и ја потврдуваат теоријата на присуство на неспецифичен хуморален имун одговор кој зема улога во патогенезата на инфламаторните цисти. Активираниите макрофаги се првата линија на локална одбрана на организмот кои заедно преку процесот на фагоцитоза и продукција на простагландини, излачени ензими и цитокини го претставуваат одговорот на бактериите кои доаѓаат преку каналот на забот кој е афектиран.

Colic et al. [128] во својот ревијален труд преку докажување на присуството на Т и В лимфоцитите во периапикалните лезии дефинираат како развојот на овие лезии е динамичен процес каде сите клетки на имуниот одговор имаат своја функција. Имунорегулаторните цитокини се поприсутни кај лезии со преминација на В лимфоцити, додека клетките на целуларниот имун одговор имаат доминантна улога во егзацербација на инфламацијата.

Врз основа на добиените резултати од нашите иследувања (клинички, рендгенолошки, хистопатолошки, имунохистохемиски и имунолошки), нивната анализа поединечно и во компарација со добиените наоди на други автори дојдовме до многу конкретни сознанија за природата на одонтогените инфламаторни цисти и етиопатогенетските збиднувања во овие патолошки лезии присутни во оралната регија.

Потребни се идни студии за да се укаже дали нашите резултати се поврзани со други одговори и фактори и дали нивното откривање може да биде важно за целосно разбирање на процесот на рано формирање на цистичните лезии. На тој начин ќе се пополни голема и значајна празнина во актуелната дијагностика на одонтогените инфламаторни цисти.



7. ЗАКЛУЧОК

Врз основа на поставените цели, избраната методологија со која добивме веродостојни резултати и врз основа на нивната анализа ги изведовме следниве заклучоци:

1. Одонтогените инфламаторни цисти доминантно се поприсутни кај машкиот пол наспроти женската популација, со преминација во петтата деценија на животот и најчесто се локализираат во максилата споредено со мандибулата.

2. Освен клиничкиот, потребен е и позитивен рендгенолошки наод на ограничено просветлување со склеротичен прстен кој ни дава попрецизен увид за присуството и видот на инфламаторната циста.

3. Гледано од хистопатолошки аспект, микроскопски кај сите три вида на инфламаторни цисти присутен е повеќеслоен плочест епител, холестерински кристали и мешан (полиморфонуклеарен и моноклеарен) тип на воспалителен инфилтрат.

4. Преку добиените наоди од нашите истражувања со употреба на имунохистохемијата го дефинираме присуството на локалниот (хуморален и целуларен) имун одговор на ткивната деструкција. Со тоа се овозможи квалитативно продлабочување на морфолошката анализа на ткивните примероци, се постигна визуелизација на одредени молекули во ткивата и нивна прецизна локализација и се потврди влијанието на присуството на одонтогените инфламаторни цисти врз локалниот имун одговор.

5. Со употреба на имунохистохемијата се потврди имунолошката теорија во етиопатогенезата на одонтогените инфламаторни цисти, односно се докажа присуството на CD3-T лимфоцитите и нивната преминална застапеност наспроти CD 20-B лимфоцитите. Се утврди присуството на супопулациите на CD3-T лимфоцитите, односно преминалната застапеност на CD4-помошни лимфоцити наспроти CD8-цитотоксични лимфоцити. Со имунохистохемијата се потврди и присуството на CD68-макрофагите како значајни клетки кои учествуваат во имуниот одговор.

6. Земајќи ги предвид сите позитивни карактеристики на имунохистохемијата како значајна дијагностичка метода препорачуваме нејзина примена кај пациенти со одонтогени инфламаторни цисти, како за нивна детекција, така и за дистинкција помеѓу нив и други одонтогени цисти (одонтогени кератоцисти, фоликуларни-дентигерозни цисти) и одонтогени тумори (амелобластом).

7. Со резултатите добиени со имунолошките истражувања и разликите во просечните вредности на имуноглобулините пред и по хируршката терапија на одонтогените инфламаторни цисти се докажа нивното влијание вез системскиот (хуморалниот) имун одговор.



Со тоа се потврди колку е важна нивната рана детекција и ефикасноста на тераписката интервенција врз капацитетот на имунолошката одбрана на организмот.

8. Кај сите три испитувани групи, во најголем процент од случаите, по шест месеци од направената интервенција со примарно затварање, постигнато е целосно коскено заздравување на лезијата. Во однос на големината на лезијата и нејзиното заздравување може да се истакне дека помалите лезии побрзо и поцелосно заздравуваат од поголемите.



8. СПИСОК НА КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА И ДРУГИ ИЗВОРИ

1. Antonela Marcela Berar, Cosmina Ioana Ondo r, Luminita Matros, Radu Eptimu Ampian, Radiological, histological and immunohistochemical evaluation of periapical inflammatory lesions Romanian Journal of Morphology and Embryology 2016 ;419-425.
2. Nair P.N.R. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. Periodontology 2000, 1997; 3:121-48.
3. Rifkin B.R, Gay C.V. Biology and physiology of the osteoclasts. Boca Raton, F.L: CRC Press, 1992:337-356.
4. Bernardi L, Visioli F, Nör C, Rados PV. Radicular Cyst: An Update of the Biological Factors Related to Lining Epithelium. J Endod. 2015 Dec;41(12):1951-61.
5. Colić S, Jurisić M, Jurisić V. Pathophysiological mechanism of the developing radicular cyst of the jaw. Acta Chir Iugosl. 2008;55(1):87-92.
6. Bruna Castilho Canassa, Angelo Jose Pavan, Inflammatory odontogenic cysts, a brief literature review Journal of surgical and clinical dentistry, 2014 ;7,20-28.
7. Nair PNR. Pathogenesis of Apical Periodontitis and the Causes of Endodontic Failures. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 2004;15(6):348-381.
8. Hamied, M. A.-S., Al-Shaikhani, S.M., Ali, Z. D. Inflammatory Odontogenic Cysts. AL-Kindy College Medical Journal, 2021.17(3), 135–144.
9. Lin LM, Huang GT, Rosenberg PA. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. J Endod. 2007 Aug;33(8):908-16.
10. Mohammad Kamrujjamana, Sajid Hasan, A.S.M. Didar Alam Khan c, Hasan Tareq Bin Noor, Abul Hasnat, Clinicopathological Evaluation of Odontogenic Jaw Cysts. Update Dental College Journal 2015 ;231-236.
11. Piattelli A, Rubini C, Iezzi G, Fioroni M. .CD1a-positive cells in odontogenic cysts Journal of Endodontics, 2002;28, 267-268.
12. Esther Manor, Leonid Kachko, Max B. Puterman, George Szabo, Lipa Bodner, Cystic Lesions of the Jaws – A Clinicopathological Study of 322 Cases and Review of the Literature; International Journal of Med. Sci. 2012 ;20-26.
13. Beryl Armstrong, Introduction to Blood Transfusion: From Donor to Recipient. Section 2 Immunology, 2020; 12;54-67



14. So-Woon Kim, Jin Roh, Chan-Sik Park, Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips Journal of Pathology and Translational Medicine 2016;50(6):411-418.
15. Miodrag Colic, Dragan Gazivodab, Dragana Vucevica, Sasa Vasilijica, Rebeka Rudolfc, Aleksandra Lukic, Review Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions; Molecular Immunology 47 (2009) 101–113
16. Merva Soluk Tekkenesini, John M. Wright, The World Health Organization Classification of Odontogenic Lesions: A Summary of the Changes of the 2017 (4th) Edition Turkish Journal of Pathology 2017 ;12-15
17. Wright JM, Odell EW, Speight PM, Takata T. Odontogenic tumors, WHO 2005: where do we go from here? Head Neck Pathol. 2014 Dec;8(4):373-82.
18. Philipsen HP, Reichart PA, Ogawa I, Suei Y, Takata T. The inflammatory paradental cyst: A critical review of 342 cases from a literature survey, including 17 new cases from the author's files. Journal of Oral Pathology Med.2004;3:147-155.
19. Maruyama S, Yamazaki M, Abé T, Babkair H, Cheng J, Saku T. Paradental cyst is an inclusion cyst of the junctional/sulcular epithelium of the gingiva: histopathologic and immunohistochemical confirmation for its pathogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Aug;120(2):227-37.
20. Prashant V. Kumavat, Nitin M Gadgil, Hemant Dhusia, Sushant Agarval4 , Sangita S Margam , Chetan S Chaudhar, A clinical, radiological and histological study of jaw lesions from Pathologist's view, Indian Journal of Pathology and Oncology, July-September 2016;3;414-420
21. A Zizzi, SD Aspriello, L Ferrante, D Stramazzotti, G Colella, P Balercia, L Lo Muzio, M Piemontese, G Goteri, C Rubini, Immunohistochemical correlation between microvessel density and lymphoid infiltrate in radicular cysts Oral diseases, 2012(1-8).
22. Christine Kalvelage Philippi, Pantelis Varvaki Rados, Manoel Sant'Ana Filho João Jorge Diniz Barbachan, Onofre Francisco de Quadros, Distribution of CD8 and CD20 Lymphocytes in Chronic Periapical Inflammatory Lesions Brazilian Dental Journal February,2013(3), (182-186).
23. S. Liapatas, M. Nakou & D. Inflammatory infiltrate of chronic periradicular lesions: an immunohistochemical study, Rontogianni International Endodontic Journal, 36,2003 (464-471)
24. Glória Maria de Franca, Andréia Ferreira do Carmo Hugo, Costa Neto Ana Luiza Dias Leite de Andrare, Kenio Costa de Lima, Hébel Cavalcanti Galvao, Macrophages subpopulations in chronic periapical lesions according to clinical and morphological aspects Brazilian. Oral Res. 2019 (33-47).



25. Lisiane Bernardi, Fernanda Visioli, Carolina Nor, BPharm, Pantelis Varvaki Rados, Radicular Cyst: An Update of the Biological Factors Related to Lining Epithelium Review Article. *Journal of endodontics* 2015(1-11)
26. S. Kontiainen H. Ranta, I. Lautenschlager, Cells infiltrating human periapical inflammatory lesions, *Journal of Oral Pathology* 1986: 15; (544-546).
27. Mahmoud Torabinejad, James D. Kettering, Identification and Relative Concentration of B and T Lymphocytes in Human Chronic Periapical Lesions, *Journal of Endodontics* Vol.11, No, 3, March 19, 1985(123-126).
28. Aleksandra Lukić, Vesna Danilović, Renata Petrović, Comparative immunohistochemical and quantitative analysis of inflammatory cells in symptomatic and asymptomatic chronic periapical lesions, *Vojnosanitetski Pregled* 2008; 65(435-440).
29. Mansur Rahnema, Izabela Jastrzębska-Jamrogiewicz, Rafał Jamrogiewicz, Janusz Kocki, Influence of odontogenic cysts on immune system – cytometric analysis of T lymphocytes subpopulation *Polish Annals of Medicine*. 2018;25(2), (231-236)
30. Oliver Dimitrovski, Vancho Spirov, Blagoja Dastevski, Filip Koneski 10.2478/Balcan journal of dental medicine-2018-0014(81-86).
31. Camila de Oliveira Rodini, Vanessa Soares Lara, Study of the expression of CD68+ macrophages and CD8+ T cells in human granulomas and periapical cysts *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology* 2001;92(221-227).
32. Emerson Filipe de Carvalho Nogueira, Elder Gyress Feitosa Farias Luciano Barreto Silva Alexandrino Pereira dos Santos, Neto Emanuel Sávio de Souza Andrare Gerhilde Callou Sampal, Analysis of the presence and location of mast cells in periapical cysts and periapical granulomas, *Revista Gaúcha de Odontologia Porto Alegre*, 64, 4, 2016, (376-381).
33. Bárbara Albertini, Roquim Alcantara, Marina Lara de Carli Luiz, Alberto Beijo, Alessandro Antônio Costa Pereira, João Adolfo Costa Hanemann, Correlation between inflammatory infiltrate and epithelial lining in 214 cases of periapical cysts, *Brazilian Oral Research*. *Oral Pathology*, 2013 Nov-Dec;27(6), (490-495)
34. Priya Jeyaraj, Diagnostic and Prognostic value of Immunohistochemistry in Destructive Paediatric Maxillary Pathologies *J Immunological Sci* (2020); 4(4): (1-13).
35. S. Anil, K.R. Shanavas, V.T. Beena, P. Remani and T. Vijayakumar, Quantitation of Circulating Immune Complexes in Patients with Chronic Periapical Lesions, *J. Nihon Univ. Sch. Dent.*, 1993, Vol. 35, (175-178).
36. Weber M, Schlittenbauer T, Moebius P, Büttner-Herold M, Ries J, Preidl R, Geppert CI, Neukam FW, Wehrhan F. Macrophage polarization differs between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts. *Clin Oral Investig*. 2018 Jan;22(1):385-394.
37. Tek M, Metin M, Sener I, Bereket C, Tokac M, Kazancioglu HO, Ezirganli S. The



- predominant bacteria isolated from radicular cysts. *Head Face Med.* 2013 Sep 5;9: 25.
38. Menditti D, Laino L, DI Domenico M, Troiano G, Guglielmotti M, S, Mezzogiorno A, Baldi A. Cysts and Pseudocysts of the Oral Cavity: Revision of the Literature and a New Proposed Classification. *In Vivo.* 2018 Sep-Oct;32(5):999-1007.
39. Juliana R.B. Marc, Renata O. Samuel, Danielle Fernandes, Marcelo S. de Araujo, Marcelo H. Napimoga, Sanivia A.L. Pereira, Juliana T. Clemente-Napimoga, Polyanna M. Alves, Rinaldo Mattar, Virmondes Rodrigues, Denise B.R. Rodrigues, T-Helper Cell Type 17/Regulatory T-Cell Immunoregulatory Balance in Human Radicular Cysts and Periapical Granulomas, 2010, *JOE -Volume 36, Number 6, June, 995-999*
40. Andrew H. Fischer, Kenneth A. Jacobson, Jack Rose, and Rolf Zeller, Hematoxylin and Eosin Staining of Tissue and Cell Sections, Protocol at NYU MED CTR LIBRARY , 2017, 10,,1-3
41. Bussolati G, Leonardo E. Technical pitfalls potentially affecting diagnoses in immunohistochemistry. *J Clin Pathol.* 2008 Nov;61(11):1184-92.
42. Lin F, Chen Z. Standardization of Diagnostic Immunohistochemistry: Literature Review and Geisinger Experience. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2014 138:12, 1564-1577
43. Khoury T, Sait S, Hwang H, Chandrasekhar R, Wilding G, Tan D, Kulkarni S. Delay to formalin fixation effect on breast biomarkers. *Mod Pathol.* 2009 Nov;22(11):1457-67.
44. Bass BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE specimen? *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Nov;138(11):1520-30.
45. Engel KB1, Moore HM. Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(5):537-43.
46. Yildiz-Aktas IZ1, Dabbs DJ, Bhargava R. The effect of cold ischemic time on the immunohistochemical evaluation of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 expression in invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2012 Aug;25(8):1098-105.
47. Taylor CR, Rudbeck L eds. *Dako Immunohistochemical Staining Methods: Education Guide.* 6th Edition. Denmark: Dako Denmark A/S, An Agilent Technologies Company, 2013.
48. Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(6):411-418.
49. Vesna Supak Smolic, Lidija Bilic-Zulle, Elizabeta Fisic ,Validation of methods performance for routine biochemistry analytes at Cobas 6000 analyzer series module c 501, *Biochemia Medica* June 2011,2,182-190



50. Van Gammeren AJ, van Gool N, de Groot MJM, Cobbaert CM. Analytical performance evaluation of the Cobas 6000 analyzer – special emphasis on trueness verification. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:863-71.
51. Ricos C, Perich C, Minchinella J, Alvarez V, Simon M, Biosca C et al. Application of biological variation – a review. *Biochem Med* 2009; 19:250-9.
52. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125 (2):41-52.
53. Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, et al. The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins CRM470. Report EUR 15243 EN1993;1-186.
54. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
55. Breuer J. Report on the Symposium “Drug effects in Clinical Chemistry Methods”. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
56. Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
57. Attalman M, Levinson SS. Understanding and identifying monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2000;46(8 Pt 2):1230-1238.
58. Dati F, Schumann G, Thomas L, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:517-520.
59. Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals; study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the Behring LN Nephelometer. *Clin Chem* 1988;34:1618-1621.
60. Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
61. Hofmann W, Schmidt D, Guder WG, et al. Differentiation of hematuria by quantitative determination of urinary marker proteins. *Klin Wochenschr* 1991; 69:68-75.
62. Guder WG, Hofman W. Differentiation of proteinuria and haematuria by single protein analysis in urine. *Clin Biochem* 1993; 26:277-82.
63. Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) – a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994; 122:189-203.



64. Reiber H. Clinical Relevance of Neuroimmunological Reaction Patterns in Cerebrospinal Fluid. *Lab Med*. 1995; 19:444-462.
65. Reiber H. External Quality Assessment in Clinical Neurochemistry: Survey of Analysis for Cerebrospinal Fluid (CSF) Proteins based on CSF/Serum Quotients. *Clin Chem* 1995;41(2):256-263.
66. Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986; 32: 470-475.
67. Attaelmannan M, Levinson SS. Understanding and identifying monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2000;46(8 Pt 2):1230-1238.
68. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, et al. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays:Direct validation using reference samples from the CALIPER cohort.*Clin Biochem* 2013;46:1197–1219.
69. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, et al. Quality Assurance for Cerebrospinal Fluid Protein Analysis: International Consensus by an internet-based Group Discussion. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:331-337.
70. Bergón E, Granados R, Fernández-Segoviano P, et al. Classification of Renal Proteinuria: A simple Algorithm. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:1143-50.
71. Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.
72. Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals; study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the Behring LN Nephelometer. *Clin Chem* 1988; 34:1618-1621.
73. Killingsworth LM, Savory J. Manual Nephelometric Methods for Immunochemical Determination of Immunoglobulins IgG, IgA, and IgM in Human Serum. *J Clin Chem* 1972;18(4):335-339.
74. Barrios-Garay K, Agudelo-Sánchez LF, Aguirre-Urizar JM, Gay-Escoda C. Critical assessment of the latest classification of jaw cysts proposed by the World Health Organization (2017). *J Clin Exp Dent*. 2021 Nov 1;13(11):1147-1153.
75. Imran A, Jayanthi P, Tanveer S, Gobu SC. Classification of odontogenic cysts and tumors - Antecedents. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016 May-Aug;20(2):269-71.
76. De Grauwe A, Mangione F, Mitsea A, Kalyvas D, Yfanti Z, Ahbab G, Salmon B, Jacobs R. Update on a rare mandibular osteolytic lesion in childhood: the buccal bifurcation cyst. *BJR Case Rep*. 2018 Feb 9;4(2):20170109.
77. Sushruth Nayak, Asha Karadwal, Prachi Nayak, Kush Pathak, Prevalence of Odontogenic



Cysts and Tumors – A Clinicopathological Study, Medico-legal Update, July-September 2020, Vol.20, No. 3, 207-210

78. da Silva LP, Gonzaga AK, Severo ML, Barros CC, de Medeiros AM, de Souza LB, da Silveira ÉJ. Epidemiologic study of odontogenic and non-odontogenic cysts in children and adolescents of a Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Jan 1;23(1):e49-53.

79. Jones AV, Craig GT, Franklin CD. Range and demographics of odontogenic cysts diagnosed in a UK population over a 30-year period. *J Oral Pathol Med*. 2006 Sep;35(8):500-7.

80. Lo Muzio L, Mascitti M, Santarelli A, et al. Cystic lesions of the jaws: a retrospective clinicopathologic study of 2030 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;124:128–38.

81. Martin L, Speight PM. Mini-symposium: pathology of the jaws. Odontogenic cysts. *Diagn Histopathol*. 2015;21:359–69

82. Olojede O, Adisa AO, Effom O, Warith AA. Cysts of the orofacial region: a clinicopathologic review of 403 Nigerian cases. *East Afr Med J*. 2017;94(Suppl 2):116–24

83. Winnie Pradel, Günter Lauer, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, and Endodontology*, 2006,101, (3) 285–290.

84. Chiapasco, M., Rossi, A., Motta, J. J., & Crescentini, M. (2000). Spontaneous bone regeneration after enucleation of large mandibular cysts: A radiographic computed analysis of 27 consecutive cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(9), 942–948.

85 . Santos Luciano de Silva et al. Etiopatogenia do cisto radicular: parte I., *R. Ci. Méd. Biol., Salvador*. 2006; 5(1):69-74.

86. Marcussen LN, et al. Cisto residual das leguminosas asso- ciadas. *J. Oral Pathol Med*. 1993; 22:141-4.

87. Joseba Andoni, Garcia De La Fuente, (2008). Bone regeneration after radicular cyst removal with and without guided bone regeneration, University, *International J Oral Maxillofac Surg*.27(2).

88. Chrcanovic BR, Gomez RS. Gingival cyst of the adult, lateral periodontal cyst, and botryoid odontogenic cyst: An updated systematic review. *Oral Dis*. 2019 Jan;25(1):26-33.

89. Sharifian M, Khalili M. Odontogenic cysts: a retrospective study of 1227 cases in an Iranian population from 1987 to 2007. *J Oral Sci*. 2011;53(3):361–367.

90. Sushruth Nayak, Asha Karadwal, Prachi Nayak, Kush Pathak, Prevalence of Odontogenic Cysts and Tumors – A Clinicopathological Study, Medico-legal Update, July-September 2020, Vol.20, No. 3, (207-210)

91. Aydan Açıkgoz, Emel Uzun-Bulut, Bora Özden, Kaan Gündüz Prevalence and distribution



of odontogenic and nonodontogenic cysts in a Turkish Population, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan 1;17 (1):108-15.

92. Yeon-Woo Jeong, Byung-Hun Kang, Min-Jung Park, Song-Jay Choi, Hong-Ju Park, Hee-Kyun Oh, Min-Suk Kook, A retrospective study of cysts in the maxillofacial area, *Oral Biol Res* 2019;43(3):210-216

93. Paris Tamiolakis, Grigorios Thermos, Konstantinos I. Tosios Alexandra Sklavounou-Andrikopoulou, Demographic and Clinical Characteristics of 5294 Jaw Cysts: A Retrospective Study of 38 Years, *Head and Neck Pathology*: 02.2019,1-10

94. Sadia Ambreen Niazi and Abdulaziz Bakhsh , Association between Endodontic Infection, Its Treatment and Systemic Health: A Narrative Review *Medicina* 2022, 58-65

95. Browne RM, Rippin JW. Autofluorescent granular cells in odontogenic cysts. *Histopathology*. 1984, Nov;8(6):937-45.

96. Krammer IRH, Pindborg JJ, Shear M. Hystological typing of odontogenic tumors, 2nd edn. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1992, 34-42.

97. Matthews JB, Mason GI, Browne RM. Epithelial cell markers and proliferating cells in odontogenic jaw cysts. *J. pathol* 1988, 156, 283-290.

98. Main D.M.G.: The enlargement of epithelial jaw cysts. *Odont Revy*, 1970; 21:29-49.

99. Colic M, Lukic A, Vucevic, D, Milosavljevic P, Majstorovic I, Marjanovic M, Dimitrijevic J. Correlation between phenotypic characteristics of mononuclear cells isolated from human periapical lesions and their in vitro production of Th1 and Th2 cytokines. *Archives of Oral Biology*, 2006, 12; 1120-1130

100. Singh HP, Shetty DC, Kumar A, Chavan R, Shori DD, Mali J, A Molecular Insight into the Role of Inflammation in the Behavior and Pathogenesis of Odontogenic Cysts, *Annals of Medical and Health Sciences Research* | Oct-Dec 2013 | Vol 3 | Issue 4,523-528

101. Shear M, Seward G. Cysts of the oral regions. 3rd ed. John Wright: Oxford;1992. p.75-180.

102. Tim Peter, Deepthi Cherian, Tom Peter, Cysts of maxillary region,an overview, *Global Scholastic Research Journal Of Multidisciplinary*, 2015, Vol1 Issue 5,3-4, 80-85

103. Lin H-P, Chen H-M, Yu C-H, Kuo R-C, Kuo Y-S, Wang Y-P. Clinicopathological study of 252 jaw bone periapical lesions from a private pathology laboratory. *J Formos Med Assoc*. 2010 Nov;109(11):810-8.

104. Santos LCS, Vilas Bôas DS, Oliveira GQV, Ramos EAG, Gurgel CAS, Santos JN. Histopathological study of radicular cysts diagnosed in a Brazilian population. *Braz Dent J*. 2011;22(6):449-54.

105. Plengwitthaya C, Dhanuthai K, Chantarangsu S, Ratisoonporn C. Cholesterol crystals in periapical lesions of root filled teeth. *Int Endod J*. 2019 Apr;52(4):484-490.



106. Rajesh E, Masthan KMK, Aravindh Babu N, Balachander N, Anitha N, and Jayasri Krupaa R, Association of Cholesterol Crystals in Odontogenic Cysts: A Histological Review. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, March - April 2014 RJPBCS 5(2) 1334-1339
107. So-Woon Kim · Jin Roh, Chan-Sik Park Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips , Journal of Pathology and Translational Medicine 2016; 50: 411-418
108. Kaneko T, Okiji T, Kan L, Takagi M, Suda H , Ultrastructural analysis of MHC class II molecule-expressing cells in experimentally induced periapical lesions in rat. 2001 Journal of Endodontics 27, 337-4
109. Stern MH, Dreizen S, Mackler BF, Levy BM, Antibody-producing cells in human periapical granulomas and cysts. 1981, Journal of Endodontics 7, 447-52
110. Kawashima N, Stashenko P, Expression of bone-resorptive and regulatory cytokines in murine periapical inflammation. 1999, Archives of Oral Biology 44, 55-66.
111. Torabinejad M, Kettering JD, Identification and relative concentration of B and T lymphocytes in human chronic periapical lesions. 1985, Journal of Endodontics, 3, 122-5
112. Nilsen R, Johannessen AC, Skaug N, Matre R, In situ characterization of mononuclear cells in human dental periapical inflammatory lesions using monoclonal antibodies. 1984, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 58, 160-5.
113. Lukic A, Arsenijevic N, Vujanic G, Ramic Z , Quantitative analysis of the immunocompetent cells in periapical granuloma: correlation with the histological characteristics of the lesions. 1990 Journal of Endodontics 16, 119-22.
114. Marton IJ, Kiss C, Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions. 1993, International Endodontic Journal 26, 131-6.
115. Suzuki T, Kumamoto H, Ooya K, Motegi K, Immunohistochemical analysis of CD1a-labeled Langerhans cells in human dental periapical inflammatory lesions—correlation with inflammatory cells and epithelial cells, 2001, Oral Dis 7: 336–343.
116. Teixeira-Salum TB, Rodrigues DB, Gervasio AM, Souza CJ, Rodrigues V Jr, Loyola, Distinct Th1, Th2 and Treg cytokines balance in chronic periapical granulomas and radicular cysts. 2010. J Oral Pathol Med 39: 250–256.
117. Jurisic V, Terzic T, Colic S, Jurisic M The concentration of TNF- α correlate with number of inflammatory cells and degree of vascularization in radicular cysts. 2008, Oral Dis 14: 600–605.
118. Nonaka CF, Maia AP, Nascimento GJ, de Almeida Freitas R, Batista de Souza L, Galvão HC. Immunoexpression of vascular endothelial growth factor in periapical granulomas, radicular cysts, and residual radicular cysts. 2009, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral



Radiol Endod 106: 896–902

119. Ruiz PA, de Toledo OA, Nonaka CFW, Pinto LP, de Souza LB, Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in radicular and residual radicular cysts. 2010. J Appl Oral Sci 18: 613–620.

120. Cassanta LTC, Rodrigues V, Violatti-Filho JR et al, Modulation of Matrix Metalloproteinase 14, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 4, and Inducible Nitric Oxide Synthase in the Development of Periapical Lesions. 2017, Journal of Endodontics. 43,1122-9.

121. Weber M, Schlittenbauer T, Moebius P et al, Macrophage polarization differs between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts. 2017, Clinical Oral investigations. 22, 385-94.

122. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Robbins Patologia Básica, 2013, 9th edn Rio de Janeiro, RJ, Brazil: Elsevier Saunders, 54.

123. Barbosa NG, Sá MC, Pinto LP, Freitas RA, Immunohistochemical study of macrophages subpopulations associated with squamous cell carcinoma of the tongue, with and without metastasis. 2015, Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 51, 415-20.

124. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M, Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. Trends in Immunology, 2012, 229, 176-85.

125. Santos SCLT, Couto LA, Fonseca JM et al, Participation of osteoclastogenic factors in immunopathogenesis of human chronic periapical lesions. 2017, Journal of Oral Pathology and Medicine. 46, 846-52.

126. Walker KF, Lappin DF, Takahashi K, Hope J, Macdonald DG, Kinane DF. Cytokine expression in periapical granulation tissue as assessed by immunohistochemistry. Eur J Oral Sci 2000;108: 195-201.

127. Kopp W, Schwarting R. Differentiation of T lymphocyte subpopulations, macrophages and HLA-DR-restricted cells of apical granulation tissue. J Endod 1989; 15:72-5.

128. Miodrag Colic, Dragan Gazivoda, Dragana Vucevic, Sasa Vasilijic, Rebeka Rudolf, Aleksandra Lukic, Review Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions, Molecular Immunology 47, 2009, 101–113



9. ПРИЛОЗИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТ ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

НАОД: 1211878

Име: Пол: Машко
Презиме:
Роден:
Адреса:
Град:

Установа: Стоматолошки клиника - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса: СКОПЈЕ
Град: СКОПЈЕ
Лекар: ИРЕНА СТОЈАНОВА
Анб.број:
Прим./Зат.: 14.10.2022 - 03.11.2022

Клиничка дијагноза: Susp. cista mandibulae regio anterior
Вид на испратен материјал: Operative Material
Материјал опис:

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД
CYSTIS RADICULARIS
K09.9 - K09.9

Макроскопски наод:
Доставен е неправилен некотивен фрагмент со сиво белилава боја со изглед на сид од циста со димензии 2x0,5x0,3cm. Материјалот е вкапаен во 1 капац за ПХА. Пресеците се боени со HE и имунохистохемски за CD3, CD4, CD8, CD20, CD68.

Микроскопски наод:
Микроскопски се гледаат делови од сид на циста изграден од раслоено едематозно колагено ткиво на кое се надворува грануларно ткиво и зона со мешан инфламаторен субстрат. Епителен покров не се идентификува.
Имунохистохемски најдени е:
CD3+ лимфоцити и фокално понагласени Т клеточни насобири
CD4+ го следи CD3 (до 90%)
CD8+ до 10% од Т клеточна популација
CD20+ до 30% (во сооднос 1:3 со CD3+ Т лимфоцити)
CD68+ 1-3% резидентни хистиоцити.

Директор: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310
Консултант: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310
Лекар: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310

Слика 47

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТ ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

НАОД: 1211878

Име: Пол: Машко
Презиме:
Роден:
Адреса:
Град:

Установа: Стоматолошки клиника - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса: СКОПЈЕ
Град: СКОПЈЕ
Лекар: ИРЕНА СТОЈАНОВА
Анб.број:
Прим./Зат.: 14.10.2022 - 03.11.2022

Клиничка дијагноза: Susp. cista mandibulae regio anterior
Вид на испратен материјал: Operative Material
Материјал опис:

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД
CYSTIS RADICULARIS
K09.9 - K09.9

Макроскопски наод:
Доставен е неправилен некотивен фрагмент со сиво белилава боја со изглед на сид од циста со димензии 2x0,5x0,3cm. Материјалот е вкапаен во 1 капац за ПХА. Пресеците се боени со HE и имунохистохемски за CD3, CD4, CD8, CD20, CD68.

Микроскопски наод:
Микроскопски се гледаат делови од сид на циста изграден од раслоено едематозно колагено ткиво на кое се надворува грануларно ткиво и зона со мешан инфламаторен субстрат. Епителен покров не се идентификува.
Имунохистохемски најдени е:
CD3+ лимфоцити и фокално понагласени Т клеточни насобири
CD4+ го следи CD3 (до 90%)
CD8+ до 10% од Т клеточна популација
CD20+ до 30% (во сооднос 1:3 со CD3+ Т лимфоцити)
CD68+ 1-3% резидентни хистиоцити.

Директор: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310
Консултант: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310
Лекар: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310

Слика 48

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТ ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

НАОД: 1205501

Име: Пол: Женско
Презиме:
Роден:
Адреса:
Град:

Установа: Стоматолошки клиника - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса: СКОПЈЕ
Град: СКОПЈЕ
Лекар: ИРЕНА СТОЈАНОВА
Анб.број:
Прим./Зат.: 02.06.2022 - 23.06.2022

Клиничка дијагноза: K04.8, Cysta radicularis maxillae inflammata
Вид на испратен материјал: Operative Material
Материјал опис:

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД
CYSTIS RADICULARIS
K04.8 - K04.8

Макроскопски наод:
Доставени се 2 некотивни фрагменти со димензии:
- 1,3x0,7x0,2cm и
- 1,1x0,9x0,2cm, кои се целосно вклопени во 1 капац за ПХА.
Пресеците се боени со HE и имунохемски за CD 3, CD 4, CD 8, CD 20 и CD 68.

Микроскопски наод:
Микроскопски на исечоците се гледа сид од циста со паричално сочуван многуслоен плосет епител, поради улцерозирани промени и обилна мешан воспалителна инфилтрација во колагената страна. Не се гледаат холестеролни кристали.
Имунохемската анализа покажа: CD 3 + (во фокални и лимфари насобири повеќе од 60 %), CD 4 + (го следи CD 3), CD 8 + (во 15% лимфоцити клетки), CD 20 + (во 30% B-лимфоцити) и CD 68 + (10-20% активирани резидентни хистиоцити).
Наодот одговара за акутно инфламаторна радикуларна циста.

Директор: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310
Консултант: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310
Лекар: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310

Слика 49

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ,
ИНСТИТУТ ЗА ПАТОЛОГИЈА
ул.50-та Дивизија бр.6, 1000 Скопје
тел. 02/3-112-166

НАОД: 1208294

Име: Пол: Машко
Презиме:
Роден:
Адреса:
Град:

Установа: Стоматолошки клиника - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА
Адреса: СКОПЈЕ
Град: СКОПЈЕ
Лекар: ИРЕНА СТОЈАНОВА
Анб.број:
Прим./Зат.: 28.07.2022 - 18.08.2022

Клиничка дијагноза: K09.9, Cysts residualis mandibulae lat. sin.
Вид на испратен материјал: Operative Material
Материјал опис:

ХИСТОПАТОЛОШКИ НАОД
CYSTIS RESIDUALIS
K09.9 - K09.9

Макроскопски наод:
Доставен е цистичен фрагмент, сиво-беличест, со неправилна форма и димензии 0,7x0,6x0,4cm, земен во целост за ПХА. Пресеците се боени со HE и имунохемски за CD 3, CD 4, CD 8, CD 20 и CD 68.

Микроскопски наод:
Микроскопски на исечоците се гледа грабда на сид од циста чиј лумен е обложен со многуслоен плосет епител кој наленува на слој од обилан мешан хроничен воспалителен инфилтрат сочинет од лимфоцити и плазма клетки и потоа слој на колаген матрикс.
Имунохемски, застапени се CD 3 (+) Т-лимфоцити и CD 20 (+) B-лимфоцити во сооднос 60:40%.
CD 4 и CD 8 маркираат по 10-20% респективно, а CD 68 маркира ретки резидентни хистиоцити.
Наодот одговара за резидуална циста.

Директор: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310
Консултант: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310
Лекар: Проф. д-р Гордана Петрушевска 738310

Слика 50

Слики (47, 48, 49, 50) Хистопатолошки и имунохистохемски наоди на пациенти со одонтогени инфламаторни цисти



Резултати од лабораториски анализи

Пациент: -
Примен број: 143496/21
Клиника: ФЗОМ (250479000)
Соба (крават): -

Датум на прием: 14.10.2021 10:10:44
Датум на издавање: 14.10.2021 18:39:24
Оператор: Прим. Др. Спец. Оливера Давчева

Име	Рез.	Един.	Реф. вред.	А/З	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
IgA (S)	1.9	g/L	0.7-4.0	N	TURB
IgG (S)	14.1	g/L	7.0-16.0	N	TURB
IgM (S)	2.86	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Доц. д-р. ои. Јасмина Мечева
Медицинска валидација: Прим. Др. Спец. Оливера Давчева
718203

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопшени во овој сертификат се однесуваат само на инструментален примерок. Упатството на овој сертификат е доделено само како ситница. Детали за овој сертификат се наоѓаат во секој документ без платено одделение од страна на ЈЗУ "МББ".

* Опширните анализи се верифицирани

Слика 51 . Пациент 1 пред

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: -
Примен број: 165450/21
Клиника: ФЗОМ (250479000)
Соба (крават): -

Датум на прием: 19.11.2021 11:25:25
Датум на издавање: 19.11.2021 16:59:12
Оператор: Прим. Др. Спец. Оливера Давчева

Име	Рез.	Един.	Реф. вред.	А/З	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
IgA (S)	1.7	g/L	0.7-4.0	N	TURB
IgG (S)	12.8	g/L	7.0-16.0	N	TURB
IgM (S)	2.99	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Доц. д-р. ои. Јасмина Мечева
Медицинска валидација: Прим. Др. Спец. Оливера Давчева
718203

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопшени во овој сертификат се однесуваат само на инструментален примерок. Упатството на овој сертификат е доделено само како ситница. Детали за овој сертификат се наоѓаат во секој документ без платено одделение од страна на ЈЗУ "МББ".

* Опширните анализи се верифицирани

Слика 52 . Пациент 1 потоа

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: -
Примен број: 188741/21
Клиника: ФЗОМ (250479000)
Соба (крават): -

Датум на прием: 30.12.2021 12:40:17
Датум на издавање: 30.12.2021 17:30:45
Оператор: Прим. Др. Спец. Оливера Давчева

Име	Рез.	Един.	Реф. вред.	А/З	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
IgA (S)	1.8	g/L	0.7-4.0	N	TURB
IgG (S)	18.3	g/L	7.0-16.0	N	TURB
IgM (S)	1.29	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Доц. д-р. ои. Јасмина Мечева
Медицинска валидација: Прим. Др. Спец. Оливера Давчева
718211

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопшени во овој сертификат се однесуваат само на инструментален примерок. Упатството на овој сертификат е доделено само како ситница. Детали за овој сертификат се наоѓаат во секој документ без платено одделение од страна на ЈЗУ "МББ".

* Опширните анализи се верифицирани

Слика 53 . Пациент 2 пред

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: -
Примен број: 16511/22
Клиника: ФЗОМ (250479000)
Соба (крават): -

Датум на прием: 02.2.2022 08:03:02
Датум на издавање: 02.2.2022 10:36:41
Оператор: Др. Спец. Оливера Давчева

Име	Рез.	Един.	Реф. вред.	А/З	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
IgA (S)	1.84	g/L	0.4-2.3	N	TURB
IgG (S)	18.4	g/L	7.0-16.0	N	TURB
IgM (S)	1.9	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Доц. д-р. ои. Јасмина Мечева
Медицинска валидација: Др. Спец. Оливера Давчева
718220

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопшени во овој сертификат се однесуваат само на инструментален примерок. Упатството на овој сертификат е доделено само како ситница. Детали за овој сертификат се наоѓаат во секој документ без платено одделение од страна на ЈЗУ "МББ".

* Опширните анализи се верифицирани

Слика 54 . Пациент 2 потоа

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биологија
ул. „Мара Тереза“ бр 17 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: 15588421 Датум на прием: 04.11.2021 09:01:44
Примена бр: 030М (250479000) Датум на издавање: 04.11.2021 14:17:30
Соба (кревет): - Оператор: Спец.Д-р Никола Гроздановска

Име	Рез.	Един.	Реф. вред.	А/З	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
HA (S)	2.8	g/L	0.7-4.0	N	TURB
HA (S)	12.4	g/L	7.5-16.0	N	TURB
HA (S)	2.86	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Дип.инж.по Биологија Антонета Лоповска

Медицинска валидација: Спец.Д-р Никола Гроздановска 741167

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопштени во овој свештеник се објавуваат само на испитуваниот примерок. Тестированото на овој свештеник е доволно само како општа. Детали за овој свештеник не смеат да се употребуваат без писмено одобрение од страна на ЈЗУ 191165.

* Опакетите анализи се акредитирани

Слика 55. Пациент 3 пред

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биологија
ул. „Мара Тереза“ бр 17 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: 28993322 Датум на прием: 22.02.2022 09:15:08
Примена бр: 030М (250479000) Датум на издавање: 22.02.2022 12:52:04
Соба (кревет): - Оператор: Д-р Спец.Сим. Горан Николов

Име	Рез.	Един.	Реф. вред.	А/З	Метод
ХЕМАТОЛОШКИ СТАТУС:					
PLCR	41.7	%	13.0-43.0	N	CALC
WBC	8.6	%	0.0-1.0	N	FFC
MONO	7.3	%	0.0-1.0	N	FFC
EO	2.4	%	0.0-0.0	N	FFC
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
HA (S)	2.86	g/L	0.4-2.3	N	TURB
HA (S)	12.4	g/L	7.5-16.0	N	TURB
HA (S)	2.8	g/L	0.7-4.0	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Вок. проф. Д-р Сим. Димитров

Медицинска валидација: Д-р Спец.Сим. Горан Николов 741159

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопштени во овој свештеник се објавуваат само на испитуваниот примерок. Тестированото на овој свештеник е доволно само како општа. Детали за овој свештеник не смеат да се употребуваат без писмено одобрение од страна на ЈЗУ 191165.

* Опакетите анализи се акредитирани

Слика 56 . Пациент 3 потоа

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биологија
ул. „Мара Тереза“ бр 17 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: 15114721 Датум на прием: 27.10.2021 09:41:33
Примена бр: 030М (250479000) Датум на издавање: 27.10.2021 14:20:36
Соба (кревет): - Оператор: Д-р Спец.Сим. Горан Николов

Име	Рез.	Един.	Реф. вред.	А/З	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
HA (S)	3.4	g/L	0.7-4.0	N	TURB
HA (S)	12.7	g/L	7.5-16.0	N	TURB
HA (S)	6.80	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Д-р.Сим.Саша Доманетовска

Медицинска валидација: Д-р Спец.Сим. Горан Николов 741159

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопштени во овој свештеник се објавуваат само на испитуваниот примерок. Тестированото на овој свештеник е доволно само како општа. Детали за овој свештеник не смеат да се употребуваат без писмено одобрение од страна на ЈЗУ 191165.

* Опакетите анализи се акредитирани

Слика 57 . Пациент 4 пред

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биологија
ул. „Мара Тереза“ бр 17 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: 171267/21 Датум на прием: 30.11.2021 10:02:45
Примена бр: 030М (250479000) Датум на издавање: 30.11.2021 13:59:39
Соба (кревет): - Оператор: Спец.Д-р Никола Гроздановска

Име	Рез.	Един.	Реф. вред.	А/З	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
HA (S)	3.2	g/L	0.7-4.0	N	TURB
HA (S)	12.0	g/L	7.5-16.0	N	TURB
HA (S)	6.80	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Д-р.Сим.Мариана Гроздановска Наумовска

Медицинска валидација: Спец.Д-р Никола Гроздановска 741167

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопштени во овој свештеник се објавуваат само на испитуваниот примерок. Тестированото на овој свештеник е доволно само како општа. Детали за овој свештеник не смеат да се употребуваат без писмено одобрение од страна на ЈЗУ 191165.

* Опакетите анализи се акредитирани

Слика 58. Пациент 4 потоа

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биологија
ул. „Маја Тереза“ бр.17 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: 143482/21
Примен број: 143482/21
Клиника: ФЗОМ (250479000)
Соба (кравет): -

Датум на прием: 14.10.2021 10:09:47
Датум на издавање: 14.10.2021 16:36:13
Оператор: Прим.Др.Снеж.Сливерс Дачева

Име	Рез.	Едини.	Реф. вред.	AS	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
IgA (S)	1.5	g/L	0.7-4.0	N	TURB
IgG (S)	9.2	g/L	7.0-16.0	N	TURB
IgM (S)	0.80	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Д-р.д-р.с. Јасмина Мечева
Медицинска валидација: Прим.Др.Снеж.Сливерс Дачева 718203

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопшени во овој сертификат се обврзуваат само на испитуваниот примерок. Упокижувањето на овој сертификат е дозволено само ако целата Датока од овој сертификат се врати до да не реконструира без нивно одобрение од страна на ЈЗУ ИБ.

* Основните анализи се верифицирани

Слика 59 . Пациент 5 пред

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биологија
ул. „Маја Тереза“ бр.17 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: 169159/21
Примен број: 169159/21
Клиника: ФЗОМ (250479000)
Соба (кравет): -

Датум на прием: 26.11.2021 09:31:31
Датум на издавање: 26.11.2021 13:48:51
Оператор: Д-р.Снеж.Сливерс Горан Николов

Име	Рез.	Едини.	Реф. вред.	AS	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
IgA (S)	0.9	g/L	0.7-4.0	N	TURB
IgG (S)	9.1	g/L	7.0-16.0	N	TURB
IgM (S)	0.78	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Д-р.д-р.с. Јасмина Мечева
Медицинска валидација: Д-р.Снеж.Сливерс Горан Николов 741159

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопшени во овој сертификат се обврзуваат само на испитуваниот примерок. Упокижувањето на овој сертификат е дозволено само ако целата Датока од овој сертификат се врати до да не реконструира без нивно одобрение од страна на ЈЗУ ИБ.

* Основните анализи се верифицирани

Слика 60 . Пациент 5 потоа

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биологија
ул. „Маја Тереза“ бр.17 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: 161121/21
Примен број: 161121/21
Клиника: Биохемија (25094000)
Соба (кравет): -

Датум на прием: 12.11.2021 10:07:15
Датум на издавање: 12.11.2021 14:17:29
Оператор: Д-р.Снеж.Сливерс Горан Николов

Име	Рез.	Едини.	Реф. вред.	AS	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
IgA (S)	1.3	g/L	0.7-4.0	N	TURB
IgG (S)	9.3	g/L	7.0-16.0	N	TURB
IgM (S)	0.66	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Д-р.д-р.с. Јасмина Мечева
Медицинска валидација: Д-р.Снеж.Сливерс Горан Николов 741159

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопшени во овој сертификат се обврзуваат само на испитуваниот примерок. Упокижувањето на овој сертификат е дозволено само ако целата Датока од овој сертификат се врати до да не реконструира без нивно одобрение од страна на ЈЗУ ИБ.

* Основните анализи се верифицирани

Слика 61 . Пациент 6 пред

ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биологија
ул. „Маја Тереза“ бр.17 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Резултати од лабораториски анализи

Пациент: 185470/21
Примен број: 185470/21
Клиника: ФЗОМ (250479000)
Соба (кравет): -

Датум на прием: 24.12.2021 10:45:04
Датум на издавање: 24.12.2021 14:44:40
Оператор: Снеж.Д-р.Николина Гроздановска

Име	Рез.	Едини.	Реф. вред.	AS	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС:					
IgA (S)	2.4	g/L	0.7-4.0	N	TURB
IgG (S)	11.4	g/L	7.0-16.0	N	TURB
IgM (S)	2.83	g/L	0.4-2.3	N	TURB

Забелешка:

Аналитичка валидација: Д-р.д-р.с. Јасмина Мечева
Медицинска валидација: Снеж.Д-р.Николина Гроздановска 741167

РЕЗУЛТАТОТ Е ЕЛЕКТРОНСКИ ВАЛИДИРАН 1/1

Резултатите соопшени во овој сертификат се обврзуваат само на испитуваниот примерок. Упокижувањето на овој сертификат е дозволено само ако целата Датока од овој сертификат се врати до да не реконструира без нивно одобрение од страна на ЈЗУ ИБ.

* Основните анализи се верифицирани

Слика 62 . Пациент 6 потоа

Слики (51, 52, 53, 54, 55, 56,57, 58, 59, 60, 61,62) . Имунолошки наоди на пациенти со одонтогени инфламаторни цисти пред и по хируршка интервенција



10. АВТОРЕЗИМЕ



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
ВО СКОПЈЕ
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ**



ИРЕНА МИЛЕ СТОЈАНОВА

**ВЛИЈАНИЕТО НА ОДОНТОГЕНИТЕ ИНФЛАМАТОРНИ
ЦИСТИ ВРЗ ЛОКАЛНИОТ И СИСТЕМСКИОТ ИМУН
ОДГОВОР НА ОРГАНИЗМОТ ПРЕД И ПО НИВНАТА
ХИРУРШКА ТЕРАПИЈА**

Авторызуме на докторска дисертација

Скопје, 2013 година



1. ВОВЕД

Во однос на структурираноста и **нацртот на содржината**, докторскиот труд е поделен на осум дела и тоа вовед, преглед на достигнувањата во дадената научна област, образложение на работните хипотези и тези, применети научни методи и начин на работа, добиени резултати и нивно значење, примена на резултатите од истражувањето и можни насоки за натамошно истражување, заклучок и список на користената литература.

Значењето на изборот и на обработката на темата потекнува од фактот што одонтогените инфламаторни цисти се патолошки промени коишто често се застапени во клиничката пракса и можат да завршат со компликации поради нивната дијагностика, нивната ненавремена или неадекватна терапија, штетното влијание врз општата здравствена состојба како и можноста да претставуваат потенцијални фокални жаришта со влијание врз други органи и системи во организмот.

Се потенцира актуелноста на изучувањето на овие патолошки лезии која е се поголема поради барањето одговори на многубројните контроверзии и енигми кои ги следат сложените и недоволно разјаснети етиопатогенетски промени коишто настануваат при нивното формирање, раст и нивната перзистенција во усната празнина.

Се објаснува дека вообичаено цистите се последица на повеќе комплексни патогенетски механизми во кои најчесто се споменува влијанието на патогенетскиот ефект на предизвикувачот и намалената имунолошка одбрана локално во ткивото, но и пошироко во организмот. И покрај бројните разидувања меѓу авторите во однос на механизмот на раст на цистите, постојат истомисленици кои сметаат дека епителот за одонтогените инфламаторни цисти потекнува од остатоците на Хертвинг-овата мембрана кои се наоѓаат во периодонциумот на забите, а се последица на нејзината потполна дезинтеграција. Овие насобири на епител се нарекуваат Маласезови епителни островца и се наоѓаат во состојба на мирување се додека некој стимулус не делува врз нив.

Под влијание на бактериите и нивните продукти или под дејство на некои други фактори (механички, хемиски и антигени) се менува метаболичката активност на овие клетки и почнува нивната пролиферација.

Оттука произлегува дека основниот предуслов за појавата на инфламаторните цисти е претходно присуство на епител на местото на развој на цистата и инфламаторен стимулус.



Во процесот на развој на цистичната формација евидентирани се три фази: фаза на иницијација (епителна пролиферација), фаза на формирање на микропукнатина обложена со епител и фаза на зголемување на обемот на цистата.

Од исклучителна важност е особината на одонтогените инфламаторни цисти да перзистираат долго време, дури и повеќе години без никакви симптоми, без клинички манифестации, како резултат на поставената рамнотежа помеѓу одбрамбените реакции на организмот и агенсите присутни на местото на појавување на цистичната лезија.

Според одредени научни податоци се смета дека доминатна улога во патогенезата на цистите заземаат имунопатолошките реакции. Оттука потекнува **причината за избор на темата за проучување**. Во потесна смисла имуните механизми се базираат на дејството на неспецифичниот и специфичниот имунитет преку активноста на хуморалниот и целуларниот имун одговор.

Се укажува на значењето на имуните механизми и нивна активација под дејство на дразбата од туѓите антигени при кои организмот може да одговори со создавање на специфични антители (хуморален имун одговор) или со активација на сензибилизирани Тлимфоцити (целуларен имун одговор).

Се дава осврт на последната ревизија на Класификацијата на Светската Здравствена Организација (WHO) на одонтогените инфламаторни цисти од 2017 година во која истите се поделени во две големи групи:

- Радикуларни (апикални цисти, резидуални, пародонтални-латерални) и
- Колатерални инфламаторни цисти.

Се опишува значењето на најчесто застапените цисти во вилиците (радикуларните цисти) и нивното инфламаторно потекло кое е асоцирано со присуство на авитален заб, резидуалните цисти останати во вилиците после екстракција на афектираните заби и пародонталните радикуларни цисти кои обично се асоцирани со латерален коренски канал на зафатените заби.

Се утврдува предметот на истражување, а тоа е докажување на присуството на хуморален и целуларен имун одговор (локален имун одговор) преку употреба на имунохистохемиска метода кај пациенти со присутни одонтогени инфламаторни цисти преку која се локализира и маркира бараниот антиген и на тој начин се дефинира присуството на В, Т лимфоцитите и макрофагите како значајни клетки во имуниот одговор и докажување на присуството на хуморалниот имун одговор на системско ниво преку верификација на нивото на серумските имуноглобулини пред и по хируршката терапија на цистите.



Врз основа на сопствениот интерес, богатата литература и анализите на проучувањето на учеството на локалниот и системски имун одговор на организмот во етиопатогенезата на одонтогените инфламаторни цисти се прикажани **целите на ова истражување**, а тие се: да се утврди преваленцата кај сите три групи на цисти по однос на пол, возраст и локализација (горна и долна вилица), да се определат сличностите и разликите помеѓу радикуларните, резидуалните и пародонталните цисти од патохистолошки и имунохистохемиски аспект, да се утврди можната примена на релевантна имунохистохемиска метода кај пациенти со одонтогени инфламаторни цисти со цел да се проучи нивното настанување, развој и клиничка слика, да се утврди присуството на фенотипскиот профил на клетките присутни во хуморалниот и целуларниот имун одговор во воспалителниот инфилтрат на одонтогените радикуларни цисти, да се одреди застапеноста, дистрибуцијата и меѓусебниот сооднос на имунокомпетентните клетки од двете групи (В и Т лимфоцитите), како и соодносот помеѓу различни суппопулации на Т лимфоцити (CD4, CD8), да се детерминира присуството на доминантните клеточни популации во воспалителниот инфилтрат што ќе допринесе за подобро разбирање на природата на настанување на цистите, да се одговори дали присуството на локалната цистична лезија има влијание врз системскиот имун одговор преку верификација на промените на имуноглобулините во серумот кај пациенти пред и еден месец по хируршката терапија и да се евидентира евентуалната разлика во текот и квалитетот на коскено то зараснување кај сите три групи цисти во зависност од етиопатогенетскиот фактор.

По дефинирање на целите и по реализација на предвидените истражувања преку кои се докажува присуството на хуморалниот и целуларниот имун одговор на локалната ткивна деструкција и преку влијанието на инфламаторните цисти врз системскиот имун одговор на организмот го даваме својот **научен придонес** во нивната сеуште целосно неразјаснета етиопатогенеза и развој.

Во прегледот на достигнувањата во дадената научна област поврзани со предметот на истражување се опишани повеќе стручни и научни публикации кои ја потврдуваат асоцијацијата на одонтогените инфламаторни цисти со хистопатолошкиот наод, а во поново време и имунохистохемиските анализи спроведени на цистичните лезии со што се потенцира нарушениот имун одговор поврзувајќи ги овие лезии со промените во хуморалниот и целуларниот имунитет.

Од приложената литература се објаснува колку е голема потребата од долгорочни клинички студии со хистолошка, имунохистохемиска и имунолошка



евалуација на резултатите за подобро разјаснување на патогенетските случувања во појавата на одонтогените инфламаторни цисти.

Дополнително даден е осврт на хипотезите на истражувањето, односно на Хипотеза 1 - Присуството на хуморален и целуларен имун одговор го потврдува концептот на имуни реакции во етиопатогенезата на одонтогените инфламаторни цисти, Хипотеза 2 - Присуството на одонтогени инфламаторни цисти влијае врз локалниот (хуморален и целуларен) имун одговор на организмот преку евалуација на CD3, CD4, CD8, CD20 и CD68 маркерите при имунохистохемиска анализа и

Хипотеза 3 - Присуството на одонтогени инфламаторни цисти влијае врз системскиот имун одговор на организмот со утврдување на разликите на вредностите на серумските IgA, IgG и IgM пред и по нивната хируршка терапија (енуклеација *in toto*).



2. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА

За реализација на поставените цели беше спроведено истражување кое содржеше 63 системски здрави пациенти, од двата пола на возраст од 18 до 65 години со клинички поставена дијагноза на одонтогени радикуларни инфламаторни цисти. Испитуваната група од 63 пациенти беше поделена во три групи: Група 1-пациенти со присуство на радикуларни цисти, Група 2-пациенти со резидуални цисти и Група 3-пациенти со присуство на пародонтални цисти. Кај сите испитаници поединечно беа изведени клинички и параклинички иследувања. Се опишаа инклузиони критериуми кај испитуваната група со присуство на одонтогена инфламаторна циста во вилиците (радикуларна, резидуална или пародонтална), а исто така беа наведени и ексклузиони критериуми. Наведено е дека добиените вредности на испитувана група беа споредени помеѓу себе (трите видови на инфламаторни цисти) од хистопатолошки и имунохистохемиски аспект и пред и по терапија-од имунолошки и рендгенолошки аспект. Од значење е објавениот анкетен прашалник и потпишаната Информирана согласност пред почетокот на испитувањето од сите учесници во истражувањето која беше одобрено од Етичката Комисија на Стоматолошкиот Факултет со број 02-3152/3 на 23.12.2021 година.

Како користени научни методи на работа во текот на истражувањето се опишани земената детална анамнеза од испитаниците, клиничкиот преглед и параклинички испитувања. Преку анамнезата добивме увид за генералиите на испитаниците (име и презиме, година на раѓање, пол и место на раѓање), нивните главни тегоби, сегашната болест, присуство или отсуство на минати заболувања и фамилијарна анамнеза. Клиничкиот преглед ги опфати status localis extraoralis, status localis intraoralis и status localis dentalis. Опишани се и параклиничките иследувања кои ги опфаќаат рендгенолошките, хистопатолошките, имунохистохемиските и имунолошките иследувања. Рендгенолошките испитувања се спроведоа на Стоматолошкиот Клинички Центар Св Пантелејмон на апаратот Owandy Radiology 3D I-max за 2D Panoramix снимки и ретроалвеоларни снимки направени на апаратот Codak 2200 со цел да се утврди присутното просветлување, зоната на кондензација, големината и локализацијата на патолошката лезија и зафатеноста на околните анатомоморфолошки структури. Радиографската слика на радикуларните цисти се карактеризира со јасно изразено унилокуларно просветлување, ограничено со зона на



коскена демаркација локализирано во вилиците.

Во рендгенолошките иследувања беше објаснета и употребата СВСТ снимката за проценка на степенот на деструктивни процеси на алвеоларната коска изразени во милиметри (mm). Рендгенолошките испитувања беа извршени пред и после 6 месеци по хируршката терапија.

Следува опис на хируршката интервенција која беше изведена на Клиниката за орална хирургија која започнува со дезинфекција на оперативното поле со 1% раствор на Betadine (providon -iodine), апликација на анестезија со мепивикаин (Scandonest3%) за обезболување на оперативното поле, инцизија и формирање на мукопериостален флап, подигнување на мукопериосталното ламбо во цела дебелина, остеотомија со цел да се експонира цистичниот сакус и енуклеација на цистите in toto- Cystaectomy (Partch II). Следува прв контролен преглед наредниот ден, а потоа 7 дена по хируршката интервенција кога се отстрануваат конците.

Следува детално објаснување за постапката кога земениот материјал од патолошката лезија се аплицира во стерилен шприц наполнет со физиолошки раствор на Клиниката за Орална Хирургија и истиот се транспортира и анализира на Институтот за патолошка анатомија. Оттука се опишуваат хистопатолошките иследувања со тоа што примерокот се стави во 10 % формалин(формалдехид), ткивото се фиксира наредните 24 часа по што се процесира во автохникон од каде се носи во апарат за калапење. Од таму материјалот се калапи во парафин и се сече со микротом со дебелина од 5 микрони. Постапката продолжува со боење на материјалот со стандардна хистохемиска постапка по Hematoxylin Eosin(HE) боење. Хематоксилинот се користи за илустрација на нуклеарните детали во клетките. Еозинот е најчестата пропратна боја која ги разликува цитоплазмата и јадрото на клетките. Типично е розева, со различни нијанси на розево за посебните видови на сврзно ткивни влакна. Апаратот Leica за боење е соодветно програмиран и самиот процес на боење трае 30-40 мин. Депарафинираните стаклата се редат на соодветните носачи од апаратот кои се редат во контејнер. Стаклото заедно со материјалот се покриваат со канада балзам или неомаунт и истите се препокриваат со покровно стакло. Понатаму материјалот се микроскопира со светлосен микроскоп Leitz со зголемување од 40-400 пати.

Се објаснува ИНС- имунохистохемијата која претставува лабораториска техника која се користи во секојдневната дијагностика како составен дел од хистопатолошката дијагноза. Методата се изведува на пресеци од ткиво кое е претходно фиксирано во формалин и вкалапено во парафин.



Овој систем користи примарно антителио (од стаорец или зајак), а рекацијата се визуелизира со Dako EnVision Flex системот за детекција. Се користат EnVision flex+mouse или EnVision flex+rabbit реагенси за амплификација на сигналот од примарното антителио соодветно од стаорец или зајак во крајниот резултат на боене со хромогенот. EnVision-flex реагенсите се наменети за употреба на ткива фиксирани во формалин и вкалапени во парафин. Се користи биоптичен или оперативен материјал или клеточен блок од цитолошки примероци. Ткивните примероци се фиксираат во 10% неутрален пуфериран формалин. Оптимално време на фиксација е 12 часа, но времето на фиксација може да варира во интервал не пократок од 6 часа и не подолг од 72 часа. Пресеците од ткивото фиксирано во формалин и вкалапено во парафин подлежат на претретман - постапка за депарафинизација и хидрација која што се врши во соодветен апарат за топлинско индуцирање за разоткривање на епитопите (HIER), на површината на целните клетки во фиксираното ткиво. Парафинизираниите ткива, калапи кои претходно се фиксирани во формалин се сечат на микротом со дебелина од 5 микрони (максимум) и се ставаат на предметни (полилизински стакла) кои се користат специјално за имунохистохемиските боења. За анализа може да се користат пресеци од парафински блокови не постари од 25 години и ткивни исечоци не постари од 6 дена, кои се чувани во соодветни услови. Тенкиот пресек исечен на микротомот се става во врела вода на 59°C, плива на површината на врелата вода и со помош на стакленце се аплицира на неговата површина. Веќе добиените стакла со парафинизиранио ткиво се ставаат во термостат добро да се исушат и депарафинизираат, на темепература од 59°C (59°C е точката на топење на парафинот) 20 часа (ден, пред да се започне со постапката на Dako EnVision методата за боене на ткивото). Откако ќе се заврши со постапката на депарафинизација во термостат, стаклата се редат на соодветни држачи (дел од Dako Pt Link апаратот кој собира вкупно 48 стакла), и потоа се потопуваат во двете кадички на апаратот. Кадичките се исполнети со дестилирана вода во која се става Target Retrieval solution (low (ниска) pH или high (висока) pH, во зависност од антителиата кои се аплицираат), кој се разредува 50x. Следува анализата на светлосен микроскоп. Постојат посебни протоколи за CD3, CD4, CD8, CD20 и CD68 клеточните маркери со цел визуелизација и маркирање на бараните антигени.

Имунолошкиот статус е опишан како квантитативна и квалитативна проверка на хуморалниот имунитет во крвта. По земањето на примероците од венска крв (9 мл) на Клиниката за клиничка биохемија по методот на венепункција по Вакутаинер се



проследува присуството на хуморалниот имун одговор преку одредување навредностите на имуноглобулините во серум. Имуноглобулините во серум се одредуваат во апаратот Cobas 6000 model c501 (Roche, Germany) којшто претставува биохемиски анализатор на спектрофотометриска, имуотурбодиметриска и јон селективна метода на одредување на концентрациите на биохемиските аналити, а тоа во нашето истражување е крвта.

Вредностите на IgA, IgM и IgG се базира на принцип на имунолошка аглутинација со употреба на специфични антитела -Anti-IgA, Anti-IgM и Anti-IgG кои реагираат со антигенот во примерокот и формираат антиген-антитело комплекс по што следи аглутинација што се мери турбидиметриски заедно со употреба на polyethylene glycol (PEG) кој ја зголемува и подобрува сензитивноста, точноста и прецизноста на методата. Прикажани се стандардните вредности за IgA (0.7-4 g/L), IgM (0.4-2.3 g/L) и IgG (7-16 g/L) според CRM 470 Protein Standardization. Вредностите на имуноглобулините во серумот се испитуваа пред хируршката терапија на цистите и еден месец после неа кога се очекува да настане комплетно клиничко зараснување на раната во услови на отсуство на постоперативни компликации или рани рецидиви.

Се опишуваат податоците добиени со истражувањето кои беа обработени во SPSS software package, version 22.0 for Windows и беа прикажани табеларно и графички. Анализата на квалитативните серии беше направена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите беа прикажани како апсолутни и релативни броеви. Квантитативните серии беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални вредности), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација). Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на нумеричките варијабли. Pearson Chi square test и Fisher Freeman Halton test, беа користен за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени атрибутивни белези. За споредба на пропорциите беше користен Difference test. За анализа на параметрите за имунолошкиот одговор (IgA, IgG и IgM) помеѓу двете мерења (пред операцијата и 1 месец после) за секоја од трите испитувани групи беше користен Wilcoxon Signed Ranks test за две зависни варијабли. Споредбата меѓу трите групи во однос на висината на IgA, IgG и IgM пред и еден месец после интервенцијата беше направена со Kruskal-Wallis H test за повеќе независни варијабли односно со Mann Whitney U тест и T-test for independent sample за две независни варијабли со консеквентно непаравилна односно правилна дистрибуција на фреквенциите. За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0.05$.



3. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ

Следува објаснување на добиените наоди од рендгенолошките иследувања кои го потврдија присуството на инфламаторните цисти во двете вилици.

Во однос на застапеноста на одонтогените инфламаторни цисти според полот на пациентите, од нашите резултати застапеноста на цисти укажа на присуство на 40 (63,49%) мажи и 23 (36,51%) жени, беше поголема кај мажите (64%), додека кај жените (36%). Односот помеѓу половите (мажи/жени) изнесуваше 1,7:1. Процентуалната застапеност на машкиот пол во целиот примерок беше сигнификантно поголема споредено со женскиот за $p=0,0026$. Во Група 1 на Радикуларни цисти, од вкупно 23 (100%) пациенти, 15 (65,22%) беа од машки, а 8 (34,78%) од женски пол. Во Група 2 на Резидуални цисти, од вкупно 20 (100%) испитаници, 15 (75%) беа од машки, а 5 (25%) од женски пол. Во Група 3 на Пародонтални-латерални цисти, со 20 (100%) пациенти, застапеноста на машкиот односно женски пол беше подеднаква и изнесуваше по 10 (50%). (Табела 1)

Табела 1. Анализа на типови одонтогени инфламаторни цисти според пол

Одонтогени инфламаторни цисти		Пол		
		Мажи	Жени	Вкупно
Радикуларни цисти	N	15	8	23
	%	65,22%	34,78%	36,51%
Резидуални цисти	N	15	5	20
	%	75%	25%	31,75%
Пародонтални-латерални цисти	N	10	10	20
	%	50%	50%	31,75%
Вкупно	N	40	23	63
	%	63,49%	36,51%	100%
Pearson Chi-square test: $X^2=2,743$; $df=2$; $p=0,2537$		*сигнификантно за $p<0,05$		

Нашите добиени резултати од испитаниците покажаа дека одонтогените инфламаторни цисти беа најмногу застапени над 46 години со минимална/максимална возраст од 19 до 65 години, односно Група 1 радикуларните цисти беа најмногу застапени на возраст над 44 години, кај Група 2 резидуалните цисти беа најзастапени над 57 години и тоа жените беа сигнификантно постари споредено со мажите за $p=0,0495$ и кај Група 3 со пародонтални цисти најмногу присутни над 35 години. (График 1)



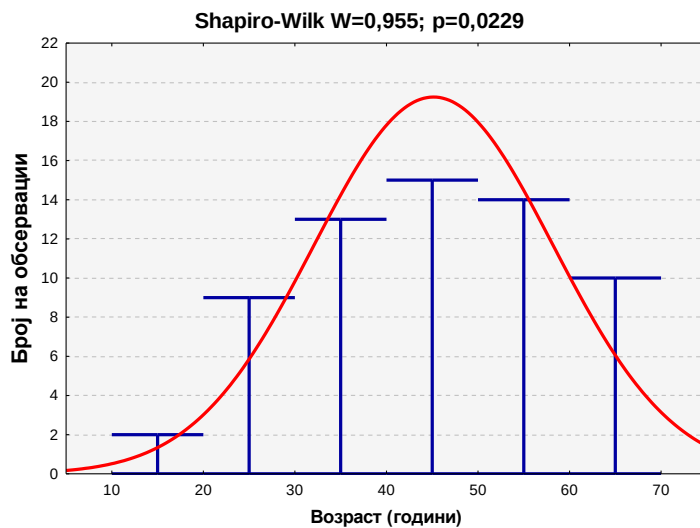


График 1. Дистрибуција на фреквенциите на возраст (години)

Мнозинството на нашето истражување од 39 случаи (61,90%) на инфламаторни одонтогени цисти во целиот примерок беа со локализација во горна вилица (максила), а 24 (38,10%) имаа локализација во долна вилица (мандибула). Максиларната локација доминираше и кај радикуларните цисти и кај пародонталните – латерални цисти за консеквентно 18 (78,26%) vs. 17 (85%) споредено со мандибуларната локација за консеквентно 5 (21,74%) vs. 3 (15%). Најчеста локализација на случаите со резидуални цисти беше мандибуларна и тоа кај 16 (80%) споредено со максиларна кај 4 (20%) од овие случаи. (График 2)

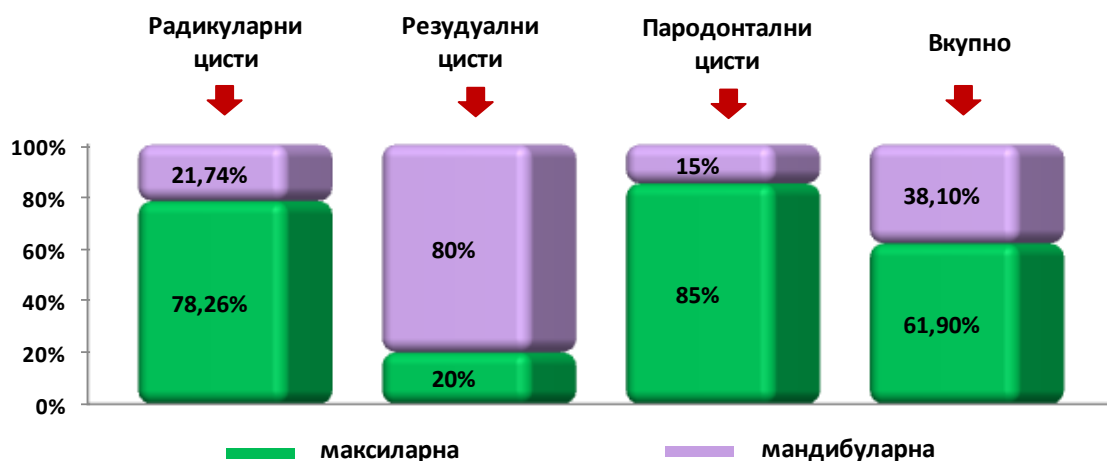


График 2. Типови одонтогени инфламаторни цисти според локација



Преку хистопатолошките анализи се постави дијагнозата на сите три вида на одонтогени инфламаторни радикуларни цисти со присутен повеќеслоен плочест епител. Најзастапен вид на повеќеслоен плочест епител на сидот на цистата беше псеудоепителиоматозно хиперплазираниот застапен кај радикуларните цисти со 20 (86,86%) случаи, кај резидуалните цисти со 15 (75%) случаи, и кај пародонталните цисти со 13 (65%) случаи. (Табела 2)

Табела 2. Анализа на типови одонтогени цисти според вид на повеќеслоен плочест епител на сид на циста

Параметри	Тип на одонтогени цисти			P
	Радикуларни N=23	Резидуални N=20	Пародонтални N=20	
Вид на епител на зид на циста				
ПЕХ	20 (86,86%)	15 (75%)	13 (65%)	X²=0,342; df=2; p=0,3424
ЕПЕХ	3 (13,04%)	5 (25%)	6 (30%)	
УПЕ	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	
ПЕХ = псеудоепителиоматозно хиперплазиран; ЕПЕХ = еродиран и псеудоепителиоматозно хиперплазиран; УПЕ = улцеративен и псеудоепителиоматозен				
X²= Pearson Chi-square test			*сигнификантно за p<0,05	

Нашето истражување покажа присуство на холестериснки кристали кај 13 (56,52%) пациенти со радикуларни цисти, 9 (45%) пациенти со резидуални цисти и кај 10 (50%) пациенти со пародонтални латерални цисти. Немаше сигнификантна асоцијација помеѓу типот на одонтогенати воспалителни цисти и присуство/ отсуство на холестерински кристали. (Табела 3)



Табела 3. Анализа на типови одонтогени инфламаторни цисти според холестерински кристали

Одонтогени инфламаторни цисти		Холестерински кристали		
		Има	Нема	Вкупно
Радикуларни цисти	N	13	10	23
	%	56,52%	43,48%	36,51%
Резидуални цисти	N	9	11	20
	%	45%	55%	31,75%
Пародонтални-латерални цисти	N	10	10	20
	%	50%	50%	31,75%
Вкупно	N	32	31	63
	%	50,79%	49,21%	100%
Pearson Chi-square test: $X^2=0,575$; $df=2$; $p=0,7499$				*сигнификантно за $p<0,05$

Во однос на воспалителниот инфилтрат се укажа дека акутен тип имаше кај 3 (4,76%) лица, хроничен тип имаше кај 20 (31,75%) лица, мешан тип имаше најмногу и тоа кај 39 (61,90%) лица, и хроничен егзацерибиран тип беше присутен само кај 1 (1,59%) лице .(График 3)

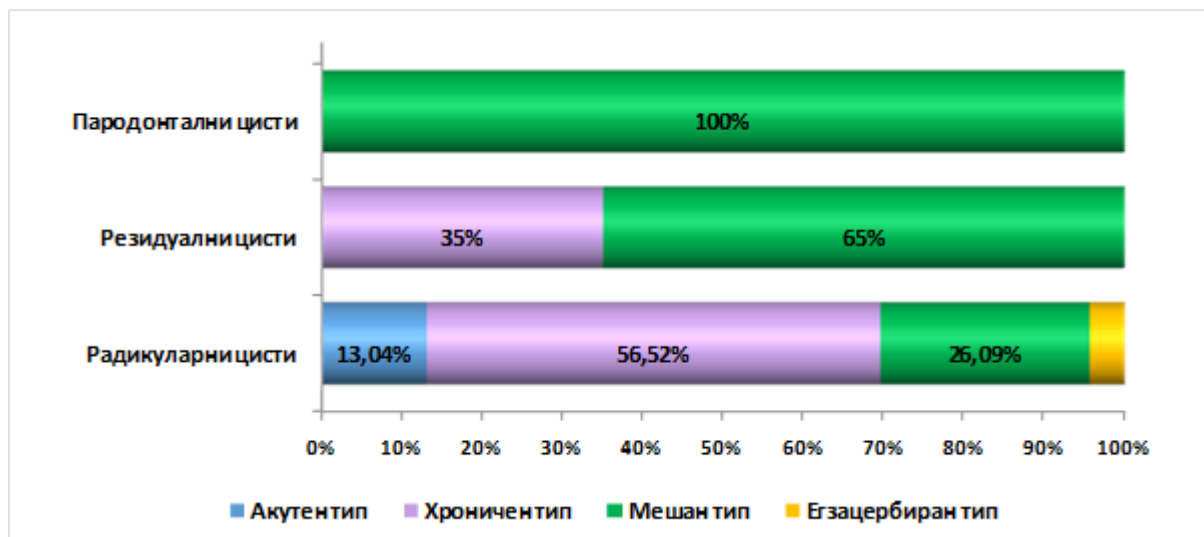


График 3. Дистрибуција на типови одонтогени цисти според типови воспалителен инфилтрат



Со имунохистохемиските иследувања се дефинираше доминантното присуството на Т лимфоцити (CD3) кај радикуларните цисти - $60,87 \pm 20,59\%$, резидуалните цисти - $69,50 \pm 10,99\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $53 \pm 5,71\%$ и беше утврдена сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD3-Т лимфоцити за ($p=0,0001$). (График 4)

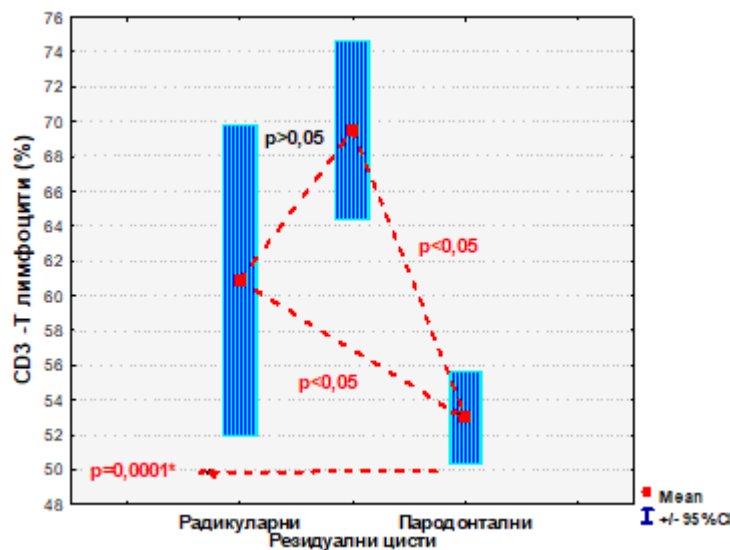


График 4. Споредба на три типа одонтогени цисти според ниво на CD3-Т лимфоцити

Се потврди присуството на суппопулациите на Т лимфоцитите, доминантно застапените CD4-помошните хелпер лимфоцити кај радикуларните цисти - $61,74 \pm 21,19\%$, резидуалните цисти - $73,25 \pm 12,59\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $52,50 \pm 5,50\%$ и утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD4-Т лимфоцити за ($p=0,00001$) наспроти CD8- цитотоксичните Т лимфоцити кај радикуларните цисти - $12,17 \pm 5,39\%$, резидуалните цисти - $15,90 \pm 9,11\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $6,65 \pm 3,03\%$ и утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD8-Т цитотоксични лимфоцити за ($p=0,0001$). (График 5 и 6)



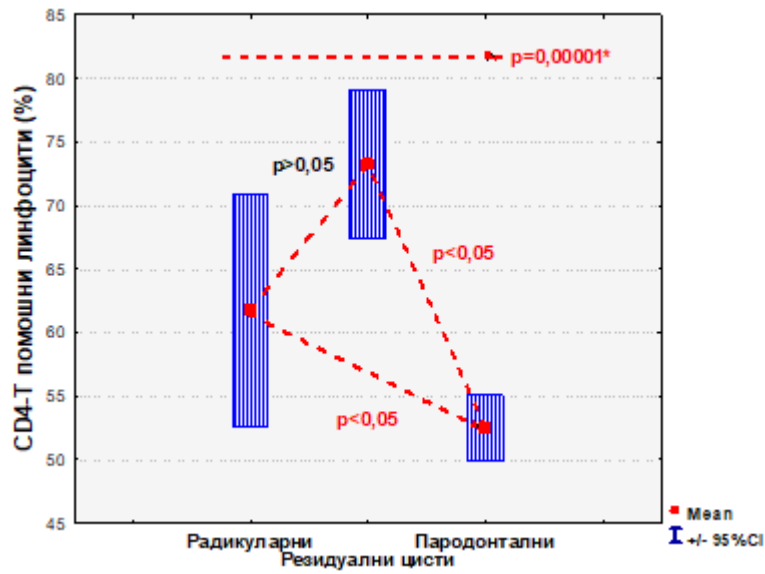


График 5. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD4-T помошни лимфоцити

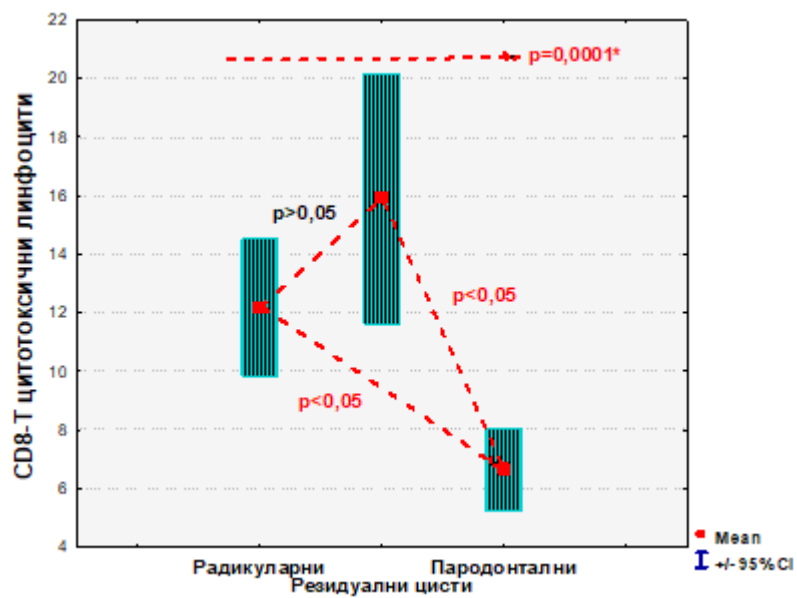


График 6. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD8-T лимфоцити



Се дефинираше присуството на CD20 - В лимфоцитите кај радикуларните цисти - $26,59 \pm 12,57\%$, резидуалните цисти - $22,25 \pm 10,32\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $45,50 \pm 6,05\%$ и утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD20-В лимфоцити за ($p=0,00001$). (График 7)

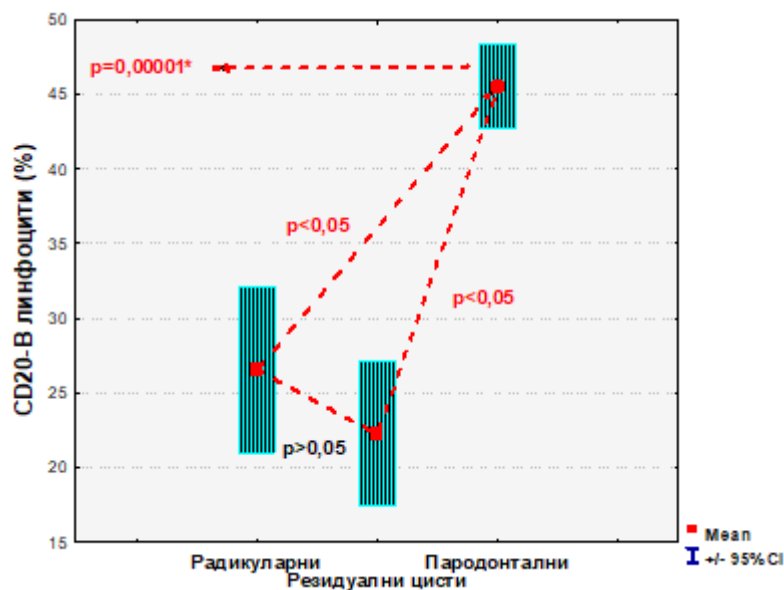


График 7. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD20-В лимфоцити

CD68-макрофагите беа застапени кај радикуларните цисти - $14,26 \pm 15,89\%$, резидуалните цисти - $15,75 \pm 13,59\%$ и кај пародонталните латерални цисти - $4,8 \pm 1,88\%$ и утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти во однос на нивото на CD68 за ($p=0,00001$). (График 8)



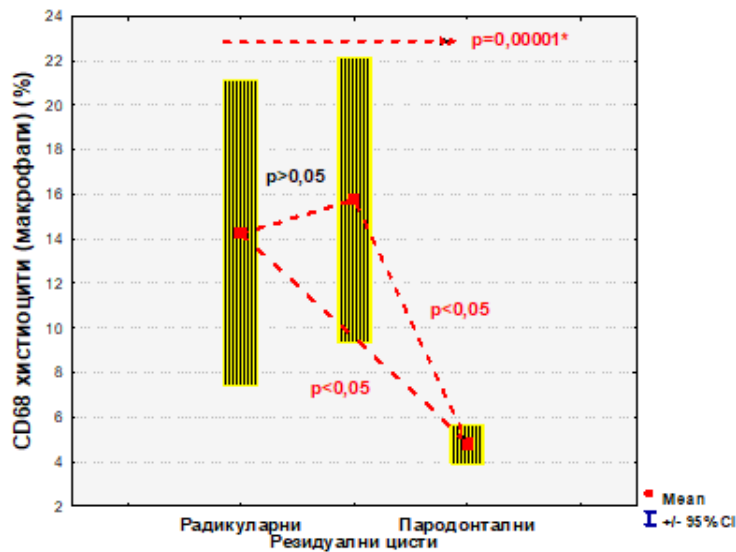


График 8. Споредба на три типа одонтогени цисти според CD68 макрофаги

За сите три испитувани параметри на хуморалниот имунитет (IgA, IgG и IgM во серум), кај пациентите согледана беше сигнификантна разлика во прилог на намалување на нивните вредности 1 месец по оперативната интервенција споредено со пред интервенцијата.

За група 1 радикуларни цисти имаше сигнификантно повисоко ниво на сите три вида имуноглобулини и тоа за IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата за ($p=0,0001$), за IgG за ($p=0,00004$) и за IgM за ($p=0,0093$). (Табела 4)

Табела 4. Споредба на В лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум во две времиња кај пациенти со радикуларна циста

Параметри	Радикуларна циста				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
IgA – g/L					
пред операција	23	2,18±0,88	0,8/4,2	2,1 (1,7-2,6)	Z=3,723; p=0,0001*
после 1 месец	23	2,01±0,86	0,6/4,1	2,0 (1,6-2,4)	
IgG – g/L					
пред операција	23	11,86±2,49	7,6/17	11,4 (9,9-13,8)	Z=4,107; p=0,00004*
после 1 месец	23	11,50±2,38	7,3/16	11,2 (9,8-13,6)	
IgM – g/L					
пред операција	23	1,11±0,55	0,4/2,7	0,9 (0,8-1,3)	Z=2,600; p=0,0093*
после 1 месец	23	1,09±0,58	0,3/2,5	0,8 (0,7-1,3)	
Wilcoxon Signed Ranks Test			*сигнификантно за p<0,05		



За група 2 резидуални цисти имаше сигнификантно повисоко ниво на сите три вида имуноглобулини и тоа за IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата за ($p=0,0005$), за IgG за ($p=0,00009$) и за IgM за ($p=0,0004$). (Табела 5)

Табела 5. Споредба на В лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум во две времиња кај пациенти со резидуални циста

Параметри	Резидуални циста				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
IgA – g/L					
пред операција	20	2,29±1,17	0,7/5,4	2 (1,6-3,1)	Z=3,472; p=0,0005*
после 1 месец	20	1,10±0,59	0,3/5,0	0,9 (0,9-1,3)	
IgG – g/L					
пред операција	20	13,21±2,40	10,2/19,2	12,8 (11,7-13,7)	Z=3,919; p=0,00009*
после 1 месец	20	12,67±2,25	9,9/18,4	12,3 (11,0-13,3)	
IgM – g/L					
пред операција	20	0,93±0,73	0,1/2,6	0,8 (0,4-0,9)	Z=3,516; p=0,0004*
после 1 месец	20	0,89±0,69	0,1/2,5	0,7 (0,4-0,9)	
¹Wilcoxon Signed Ranks Test					

За група 3 пародонтални цисти имаше сигнификантно повисоко ниво на сите три вида имуноглобулини и тоа за IgA во серум пред интервенцијата споредено со 1 месец после истата за ($p=0,00008$), за IgG за ($p=0,0002$) и за IgM за ($p=0,00009$). (Табела 6)

Табела 6. Споредба на В лимфоцити IgA, IgG и IgM во серум во две времиња кај пациенти со пародонтални латерални цисти

Параметри	Пародонтални латерални циста				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
IgA – g/L					
пред операција	20	1,93±1,00	0,6/3,8	1,7 (1,1-2,6)	Z=3,919; p=0,00008*
после 1 месец	20	1,73±0,90	0,5/3,2	1,5 (0,9-2,6)	
IgG – g/L					
пред операција	20	12,57±2,07	10,2/17	11,8 (11,1-13,2)	Z=3,702; p=0,0002*
после 1 месец	20	12,05±1,93	9,1/15,9	11,1 (10,9-12,8)	
IgM – g/L					
пред операција	20	1,56±0,49	0,8/2,5	1,6 (1,1-1,9)	Z=3,919; p=0,00009*
после 1 месец	20	1,35±0,52	0,7/2,1	1,3 (0,9-1,9)	
¹Wilcoxon Signed Ranks Test					



Во меѓугрупната споредба кај трите групи (радикуларни, резидуални, пародонтални) во однос на секој од анализираните имуноглобулини IgA, IgG и IgM во серумот, имаше сигнификантна разлика помеѓу трите типа на одонтогени цисти само во однос на нивото на IgM во серум пред операција за ($p=0,0006$) и еден месец по терапијата и тоа кај пародонталните латерални цисти споредено со радикуларните цисти за ($p=0,0039$) и споредено со резидуалните цисти за ($p=0,0007$). (Табела 7)

Табела 7. Меѓугрупна споредба на одонтогени цисти според В лимфоцити IgM во серум

Типови одонтогени цисти	IgM во серум						¹p
	N	Mean±SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
IgM (g/L) – пред операција							
Радикуларни	23	1,11±0,55	0,4/2,7	0,8	0,9	1,3	X²=14,754; df=2; p=0,0006*
Резидуални	20	0,93±0,73	0,1/2,6	0,4	0,8	0,9	
Пародонтални	20	1,56±0,49	0,8/2,5	1,1	1,6	1,9	
IgM (g/L) – после операција							
Радикуларни	23	1,09±0,58	0,3/2,5	0,7	0,8	1,3	X²=8,850; df=2; p=0,0120*
Резидуални	20	0,89±0,69	0,1/2,5	0,4	0,7	0,9	
Пародонтални	20	1,35±0,52	0,7/2,1	0,9	1,3	1,9	
¹Kruskal-Wallis H test				*сигнификантно за p<0,05			

Се детерминираа резултатите од сите иследувања (клинички, рендгенолошки, хистопатолошки, имунохистохемиски и имунолошки), се анализираа поединечно и во компарација со добиените наоди на други автори дојдовме до многу конкретни сознанија за природата на одонтогените инфламаторни цисти и етиопатогенетските збиднувања во овие патолошки лезии присутни во оралната регија. Се потенцира потребата од идни студии за да се укаже дали нашите резултати се поврзани со други одговори и фактори и дали нивното откривање може да биде важно за целосно разбирање на процесот на рано формирање на цистичните лезии. На тој начин би се пополнила голема и значајна празнина во актуелната дијагностика на одонтогените инфламаторни цисти.



4.ЗАКЛУЧОК

Врз основа на поставените цели, избраните научни методи и метод на работа со кои добивме веродостојни резултати и врз основа на нивната анализа се опишани следниве заклучоци со кои потврдуваме дека нашите цели во воведот се постигнати:

1. Одонтогените инфламаторни цисти доминантно се поприсутни кај машкиот пол наспроти женската популација, со преминација во петтата деценија на животот и најчесто се локализирани во максилата споредено со мандибулата.

2. Освен клиничкиот, се укажа на потребата на позитивен рендгенолошки наод на ограничено просветлување со склеротичен прстен кој ни дава попрецизен увид за присуството и видот на инфламаторната циста.

3. Гледано од хистопатолошки аспект, микроскопски кај сите три вида на инфламаторни цисти се потврди присуство на повеќеслоен плочест епител, холестерински кристали и мешан (полиморфонуклеарен и моноклеарен) тип на воспалителен инфилтрат.

4. Преку добиените наоди од нашите истражувања со употреба на имунохистохемијата го дефинираме присуството на локалниот (хуморален и целуларен) имун одговор на ткивната деструкција. Со тоа се овозможи квалитативно продлабочување на морфолошката анализа на ткивните примероци, се постигна визуелизација на одредени молекули во ткивата и нивна прецизна локализација и се потврди влијанието на присуството на одонтогените инфламаторни цисти врз локалниот имун одговор.

5. Со употреба на имунохистохемијата се потврди имунолошката теорија во етиопатогенезата на одонтогените инфламаторни цисти, односно се докажа присуството на CD3-T лимфоцитите и нивната преобладавајќа застапеност наспроти CD 20-B лимфоцитите. Се утврди присуството на супопулациите на CD3-T лимфоцитите, односно преобладавајќата застапеност на CD4-помошни лимфоцити наспроти CD8-цитотоксични лимфоцити. Со имунохистохемијата се потврди и присуството на CD68-макрофагите како значајни клетки кои учествуваат во имуниот одговор.

6. Земајќи ги предвид сите позитивни карактеристики на имунохистохемијата како значајна дијагностичка метода препорачуваме нејзина примена кај пациенти со



одонтогени инфламаторни цисти, како за нивна детекција, така и за дистинкција помеѓу нив и други одонтогени цисти (одонтогени кератоцисти, фоликуларни-дентигерозни цисти) и одонтогени тумори (амелобластом).

7. Се потврдија и резултатите добиени со имунолошките иследувања и разликите во просечните вредности на имуноглобулините пред и по хируршката терапија на одонтогените инфламаторни цисти со што се докажа нивното влијание вез системскиот (хуморалниот) имун одговор. Со тоа се потврди колку е важна нивната рана детекција и ефикасноста на терапевската интервенција врз капацитетот на имунолошката одбрана на организмот.

8. Во однос на коскено то заздравување, кај сите три испитувани групи во најголем процент од случаите, по шест месеци од направената интервенција со примарно затварање, постигнато е целосно коскено заздравување на лезијата.





**Ss.Cyril and Methodius University
in Skopje
Doctoral School
Faculty of Dentistry**



IRENA MILE STOJANOVA

**THE INFLUENCE OF ODONTOGENIC INFLAMMATORY
CYSTS ON THE LOCAL AND SYSTEMIC IMMUNE RESPONSE
OF THE ORGANISM BEFORE AND AFTER THEIR SURGICAL
THERAPY**

Doctoral dissertation autoresume



1. INTRODUCTION

Regarding **the structuring and draft of the content**, the doctoral thesis is divided into eight parts: introduction, overview of achievements in the given scientific field, explanation of working hypotheses and theses, applied scientific methods and method of work, obtained results and their significance, application of the research results and possible directions for further research, conclusion and list of the used literature.

The significance of the selection and processing of the subject comes from the fact that odontogenic inflammatory cysts are pathological lesions that are often represented in clinical practice and can end up with complications due to their diagnosis, their untimely or inadequate therapy, the harmful impact on the general health as well as the possibility of representing potential focal points with an impact on other organs and systems in the human body.

The actuality of the study of these pathological lesions is emphasized, which is increasing due to the search for answers to numerous controversies and enigmas that follow the complex and insufficiently clarified etiopathogenetic changes that occur during their formation, growth and their persistence in the oral cavity.

It is explained that cysts are usually the result of more complex pathogenetic mechanisms in which the influence of the pathogenetic effect of the causative agent and the reduced immune defense locally in the tissue, but also more widely in the body. Despite numerous disagreements among authors regarding the mechanism of cyst growth, there are like-minded people who believe that the epithelium for odontogenic inflammatory cysts originates from the remains of Hertwing's membrane found in the periodontium of the teeth, and is a consequence of its complete disintegration. These collections of epithelium are called epithelial islets of Malaise and they are in a state of rest until some stimulus acts on them. Under the influence of bacteria and their products or under the influence of some other factors (mechanical, chemical and antigens), the metabolic activity of these cells changes and their proliferation begins.

It follows from this that the basic prerequisite for the appearance of inflammatory cysts is the previous presence of an epithelium at the site of cyst development and an inflammatory stimulus.

Three phases in the development process of the cystic formation were explained: the initiation phase (epithelial proliferation), the phase of formation of a microcrack lined with epithelium and the phase of increasing the volume of the cyst.



Of exceptional importance is the characteristics of odontogenic inflammatory cysts to persist for a long time, even several years without any symptoms, without clinical manifestations as a result of the established balance between the human immune defense reactions and the agents that are present at the the cystic lesion.

According to certain scientific data, it is considered that immunopathological reactions play a dominant role in the pathogenesis of cysts. That is the the reason for choosing **the topic of study**. In a narrower sense, immune mechanisms are based on the action of non-specific and specific immunity through the activity of the humoral and cellular immune response. The importance of immune mechanisms and their activation under the influence of stimuli from foreign antigens is indicated, during which the body can respond by creating specific antibodies (humoral immune response) or by activating sensitized T lymphocytes (cellular immune response).

The latest revision of the World Health Organization (WHO) Classification of odontogenic inflammatory cysts from 2017 is reviewed in which they are divided into two large groups:

- Radicular (apical, residual, periodontal-lateral cysts) and
- Collateral inflammatory cysts.

The significance of the most common cysts in the jaws (radicular cysts) and their inflammatory origin which is associated with the presence of a vital tooth, the residual cysts left in the jaws after the extraction of the affected teeth and the periodontal radicular cysts which are usually associated with the lateral root canal of the affected teeth, are described.

The subject of the research is determined and that is proving the presence of a humoral and cellular immune response (local immune response) through the use of an immunohistochemical method in patients with odontogenic inflammatory cysts through which the required antigen is localized and marked and thus the presence is defined of B, T lymphocytes and macrophages as important cells in the immune response and proving the presence of the humoral immune response at the systemic level by verifying the level of serum immunoglobulins before and after surgical therapy of cysts.

Based on our own interest, the rich literature and analyzes of the study of the participation of the local and systemic immune response of the organism in the etiopathogenesis of odontogenic inflammatory cysts, **the aims of this research** are shown and they are: to determine the prevalence in all three groups of cysts after in relation to gender, age and localization (upper and lower jaw), to determine the similarities and differences between radicular, residual and periodontal cysts from a pathohistological and immunohistochemical aspect, to determine the possible application of a relevant



immunohistochemical method in patients with odontogenic inflammatory cysts in order to study their occurrence, development and clinical picture, to determine the presence of the phenotypic profile of cells present in the humoral and cellular immune response in the inflammatory infiltrate of odontogenic radicular cysts, to determine the representation, distribution and mutual ratio of immunocompetent cells from both groups (B and T lymphocytes), as well as the ratio between different subpopulations of T lymphocytes (CD4, CD8), to determine the presence of predominant cell populations in the inflammatory infiltrate that will contribute to a better understanding of the nature of cyst formation, to answer whether the presence of the local cystic lesion has an impact on the systemic immune response by verifying the changes of immunoglobulins in the serum in patients before and one month after surgical therapy and to record the possible difference in the course and quality of bone healing in all three groups of cysts depending on the etiopathogenetic factor. After defining the aims and after realizing the planned investigations through which the presence of the humoral and cellular immune response to the local tissue destruction is proven and through the influence of the inflammatory cysts on the systemic immune response of the body, we give our **scientific contribution** to their still not completely clarified etiopathogenesis and development. .

In the review of the achievements in the given scientific area related to the subject of research, several professional and scientific publications are described that confirm the association of odontogenic inflammatory cysts with the histopathological findings, and more recently, the immunohistochemical analyzes carried out on the cystic lesions, which emphasize the impaired immune response linking these lesions to changes in humoral and cellular immunity. The attached literature explains how great the need is for long-term clinical studies with histological, immunohistochemical and immunological evaluation of the results for a better clarification of the pathogenetic events in the occurrence of odontogenic inflammatory cysts.

Additionally, a review of the hypotheses of the research is given: Hypothesis 1 - The presence of humoral and cellular immune response confirms the concept of immune reactions in the etiopathogenesis of odontogenic inflammatory cysts, Hypothesis 2 - The presence of odontogenic inflammatory cysts affects the local (humoral and cellular) immune response of the organism through evaluation of CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 markers during immunohistochemical analysis and Hypothesis 3 - The presence of odontogenic inflammatory cysts affects the systemic immune response of the body by determining the differences in the values of serum IgA, IgG and IgM before and after their surgical therapy (enucleation in toto).



2. APPLIED SCIENTIFIC METHODS AND METHOD OF WORK

To realize the set aims, a study was conducted that included 63 systemically healthy patients, of both sexes, aged 18 to 65 years, with a clinically established diagnosis of odontogenic radicular inflammatory cysts. The studied group of 63 patients was divided into three groups: Group 1-patients with the presence of radicular cysts, Group 2-patients with residual cysts and Group 3-patients with the presence of periodontal cysts.

Clinical and paraclinical examinations were performed individually for all subjects. Inclusion criteria were described in the studied group with the presence of an odontogenic inflammatory cyst in the jaws (radicular, residual or periodontal), and exclusion criteria were also specified. It is stated that the obtained values of the studied group were compared with each other (the three types of inflammatory cysts) from a histopathological and immunohistochemical point of view and before and after therapy - from an immunological and X-ray aspects. It is important that the published survey questionnaire and the signed Informed Consent before the start of the examination by all participants in the research were approved by the Ethics Commission of the Faculty of Dentistry with number 02-3152/3 on 23.12.2021.

The detailed anamnesis taken from the participants, the clinical examination and paraclinical examinations are described as the scientific methods of work used during the research. Through the anamnesis, we gained insight into the participants' generalities (name and surname, year of birth, gender and place of birth), their main complaints, current illness, presence or absence of past illnesses and family history. The clinical examination included status localis extraoralis, status localis intraoralis and status localis dentalis. Paraclinical investigations are also described, which include radiological, histopathological, immunohistochemical and immunological investigations.

X-ray examinations were performed at the St. Panteleimon Dental Clinic Center on the Owandy Radiology 3D I-max device for 2D Panoramix images and retroalveolar images taken on the Codak 2200 device in order to determine the present illumination, the condensation zone, the size and localization of the pathological lesion and the involvement of the surrounding anatomomorphological structures. The radiographic image of radicular cysts is characterized by clearly expressed unilocular illumination, limited by a zone of bone demarcation localized in the jaws.

In the X-ray studies, the use of the CBCT image was also explained to assess the degree of destructive processes of the alveolar bone expressed in millimeters (mm). X-ray examinations were performed before and after 6 months after surgical therapy.



The following is a description of the surgical intervention that was performed at the Clinic for Oral Surgery, which begins with disinfection of the operative field with a 1% solution of Betadine (providon-iodine), application of anesthesia with mepivacaine (Scandonest3%) for anesthesia of the operative field, incision and formation of a mucoperiosteal flap, elevation of the mucoperiosteal flap in full thickness, osteotomy in order to expose the cystic sac and enucleation of the cysts in toto- Cystaectomio (Partch II). There is a first control examination the next day, and then 7 days after the surgical intervention when the sutures are removed.

The following is a detailed explanation of the procedure when the material taken from the pathological lesion is applied in a sterile syringe filled with physiological solution at the Clinic for Oral Surgery and it is transported and analyzed at the Institute of Pathological Anatomy. From here, the histopathological investigations are described by placing the sample in 10% formalin (formaldehyde), the tissue is fixed for the next 24 hours, after which it is processed in an autochthon from where it is taken to a molding machine. From there, the material is embedded in paraffin and cut with a microtome to a thickness of 5 microns. The procedure continues by staining the material with a standard histochemical procedure after Hematoxylin Eosin(HE) staining. Hematoxylin is used to illustrate nuclear details in cells. Eosin is the most common accompanying dye that distinguishes the cytoplasm and the nucleus of cells. It is typically pink, with different shades of pink for the particular types of connective tissue fibers. The Leica staining device is properly programmed and the staining process itself lasts 30-40 min. The deparaffinized glasses are placed on the appropriate supports from the apparatus, which are placed in a container. The glass together with the material are covered with Canadian balsam or neomount and they are covered with cover glass. Furthermore, the material is microscopized with a Leitz light microscope with a magnification of 40-400 times.

IHC – immunohistochemistry is explain as a laboratory technique used in everyday diagnostics as an integral part of histopathological diagnosis. The method is performed on tissue sections that have been previously fixed in formalin and embedded in paraffin.

This system uses a primary antibody (from rat or rabbit) and the reaction is visualized with the Dako EnVision Flex detection system. EnVision flex+mouse or EnVision flex+rabbit reagents are used to amplify the signal from the rat or rabbit primary antibody respectively in the final staining result with the chromogen. EnVision-flex reagents are intended for use on formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. Biopsy or operative material or cell block from cytological samples is used. Tissue samples are fixed in 10% neutral buffered formalin. The optimal fixation time is 12 hours, but the fixation time can vary in an interval not shorter than 6 hours and not longer than 72 hours. Sections from



formalin-fixed and paraffin-embedded tissue undergo pretreatment—a deparaffinization and hydration procedure performed in an appropriate heat-induced epitope exposure (HIER) apparatus on the surface of target cells in the fixed tissue. Paraffinized tissues, casts previously fixed in formalin are cut on a microtome with a thickness of 5 microns (maximum) and placed on slides (polylysine slides) used specifically for immunohistochemical staining. Sections from paraffin blocks not older than 25 years and tissue sections not older than 6 days, which have been stored in appropriate conditions, can be used for analysis. The thin section cut on the microtome is placed in boiling water at 59°C, floats on the surface of the boiling water and with the help of a glass is applied to its surface. Already obtained slides with paraffinized tissue are placed in a thermostat to dry well and deparaffinize, at a temperature of 59°C (59°C is the melting point of paraffin) for 20 hours (the day before starting the procedure of the Dako EnVision tissue staining method). After the deparaffinization procedure is finished in a thermostat, the glasses are arranged on appropriate holders (part of the Dako Pt Link apparatus which collects a total of 48 glasses), and then they are immersed in the two tubs of the apparatus. The tubs are filled with distilled water in which the Target Retrieval solution (low pH or high pH, depending on the antibodies to be applied) is placed, which is diluted 50x. Light microscope analysis follows. There are special protocols for CD3, CD4, CD8, CD20 and CD68 cell markers in order to visualize and mark the required antigens.

Immunological status is described as a quantitative and qualitative measure of humoral immunity in the blood. After taking venous blood samples (9 ml) at the Clinical Biochemistry Clinic using the Vacutainer venipuncture method follows the presence of the humoral immune response by determining the values of immunoglobulins in serum. Immunoglobulins in serum are determined in the Cobas 6000 model c501 device (Roche, Germany) which is a biochemical analyzer of spectrophotometric, immunoturbidimetric and ion selective method of determining the concentrations of biochemical analytes and in our research it is blood.

The values of IgA, IgM and IgG are based on the principle of immune agglutination using specific antibodies - Anti-IgA, Anti-IgM and Anti-IgG that react with the antigen in the sample and form an antigen-antibody complex followed by agglutination that is measured turbidimetric along with the use of polyethylene glycol (PEG) which increases and improves the sensitivity, accuracy and precision of the method. Standard values for IgA (0.74 g/L), IgM (0.4-2.3 g/L) and IgG (7-16 g/L) according to CRM 470 Protein Standardization are shown. The values of immunoglobulins in the serum were examined before the surgical therapy of the cysts and one month after it when complete clinical healing of the wound is expected to occur in conditions of the absence of postoperative complications or early



relapses.

The data obtained with the research are described, which were processed in SPSS software package, version 22.0 for Windows and were presented tabularly and graphically. The analysis of the qualitative series was done by determining the coefficient of relations, proportions and rates, and the same were shown as absolute and relative numbers. Quantitative series were analyzed with measures of central tendency (average, median, minimum values, maximum values), as well as with measures of dispersion (standard deviation). The Shapiro-Wilk W test was used to determine the normality of the frequency distribution of the numerical variables. Pearson Chi square test and Fisher Freeman Halton test were used to determine the association between certain attribute marks. Difference test was used to compare the proportions. For the analysis of immune response parameters (IgA, IgG and IgM) between the two measurements (before surgery and 1 month after) for each of the three studied groups, the Wilcoxon Signed Ranks test was used for two dependent variables. The comparison between the three groups regarding the level of IgA, IgG and IgM before and one month after the intervention was made with the Kruskal-Wallis H test for several independent variables, that is, with the Mann Whitney U test and the T-test for independent sample for two independent variables with consequently, non-parallel, ie regular distribution of frequencies. A two-sided analysis with a significance level of $p < 0.05$ was used to determine statistical significance.



3. OBTAINED RESULTS AND THEIR SIGNIFICANCE

The following is an explanation of the findings from the X-ray examinations that confirmed the presence of inflammatory cells in both jaws.

Regarding the prevalence of odontogenic inflammatory cysts according to the gender of the patients, from our results the prevalence of cysts indicated the presence of 40 (63.49%) males and 23 (36.51%) females, it was higher in males (64%), while among women (36%). The gender ratio (male/female) was 1.7:1. The percentage representation of the male gender in the entire sample was significantly higher compared to the female for $p=0.0026$. In Group 1 of Radicular cysts, out of a total of 23 (100%) patients, 15 (65.22%) were male and 8 (34.78%) were female. In Group 2 of Residual Cysts, out of a total of 20 (100%) subjects, 15 (75%) were male and 5 (25%) were female. In Group 3 of Periodontal-lateral cysts, with 20 (100%) patients, the representation of the male and female gender was equal and amounted to 10 (50%) each. (Table 1)

Table 1. Analysis of types of odontogenic inflammatory cysts according to sex

Одонтогени инфламаторни цисти		Пол		
		Мажи	Жени	Вкупно
Радикаларни цисти	N	15	8	23
	%	65,22%	34,78%	36,51%
Резидуални цисти	N	15	5	20
	%	75%	25%	31,75%
Пародонтални-латерални цисти	N	10	10	20
	%	50%	50%	31,75%
Вкупно	N	40	23	63
	%	63,49%	36,51%	100%
Pearson Chi-square test: $X^2=2,743$; $df=2$; $p=0,2537$		*сигнификантно за $p<0,05$		

Our obtained results from the subjects showed that odontogenic inflammatory cysts were most prevalent over 46 years with a minimum/maximum age of 19 to 65 years, i.e. Group 1 radicular cysts were most prevalent over 44 years of age, in Group 2 residual cysts were most prevalent over 57 years and women were significantly older compared to men by $p=0.0495$ and in Group 3 with periodontal cysts mostly present over 35 years. (Chart 1)



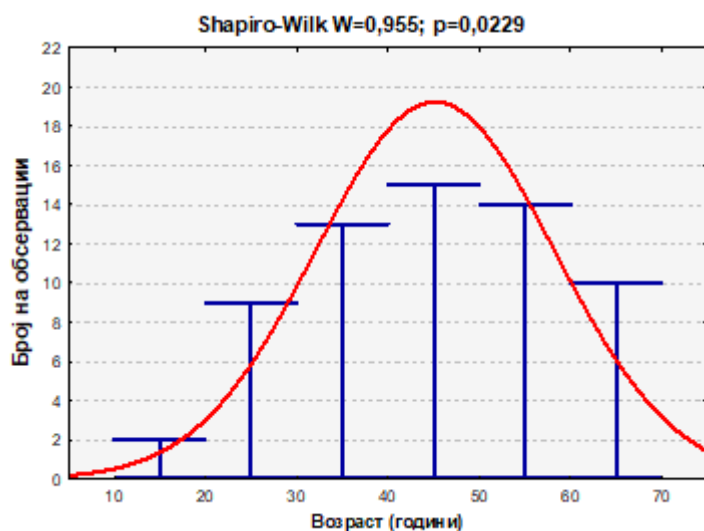


Chart 1. Distribution of frequencies by age (years)

The majority of our study of 39 cases (61.90%) of inflammatory odontogenic cysts in the entire sample were localized in the upper jaw (maxilla), and 24 (38.10%) were localized in the lower jaw (mandible). The maxillary location dominated both radicular cysts and periodontal-lateral cysts for 18 (78.26%) vs. 17 (85%) compared to the mandibular location for a consequent 5 (21.74%) vs. 3 (15%). The most common localization of cases with residual cysts was mandibular in 16 (80%) compared to maxillary in 4 (20%) of these cases. (Chart 2)

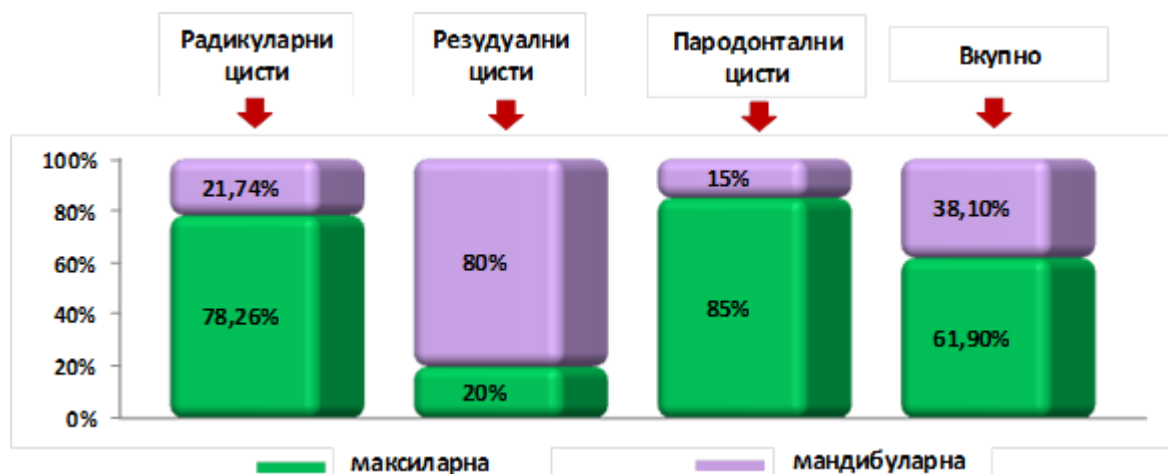


Chart 2. Types of odontogenic inflammatory cysts according to location



Through histopathological analyses, the diagnosis of all three types of odontogenic inflammatory radicular cysts with the presence of multilayered squamous epithelium was established. The most common type of multi-layered squamous epithelium on the cyst wall was the pseudoepitheliomatous hyperplasia present in radicular cysts with 20 (86.86%) cases, in residual cysts with 15 (75%) cases, and in periodontal cysts with 13 (65%) cases.(Table 2)

Table 2. Analysis of types of odontogenic cysts according to the type of multilayer cyst wall epithelium

Параметри	Тип на одонтогени цисти			P
	Радикуларни N=23	Резидуални N=20	Пародонтални N=20	
Вид на епител на зид на циста				
ПЕХ	20 (86,86%)	15 (75%)	13 (65%)	X ² =0,342; df=2; p=0,3424
ЕПЕХ	3 (13,04%)	5 (25%)	6 (30%)	
УПЕ	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	
ПЕХ = псеудоепителиоматозно хиперплазиран; ЕПЕХ = еродиран и псеудоепителиоматозно хиперплазиран; УПЕ = улцеративен и псеудоепителиоматозен				
X ² = Pearson Chi-square test			*сигнификантно за p<0,05	

Our research showed the presence of cholesterol crystals in 13 (56.52%) patients with radicular cysts, 9 (45%) patients with residual cysts and in 10 (50%) patients with periodontal lateral cysts. There was no significant association between the type of odontogenic inflammatory cysts and the presence/absence of cholesterol crystals. In relation to the inflammatory infiltrate, it was indicated that the acute type was present in 3 (4.76%) persons, the chronic type was present in 20 (31.75%) persons, the mixed type was the most present in 39 (61.90%) persons, and chronic exacerbated type was present only in 1 (1.59%) person.(Table 3)



Table 3. Analysis of types of odontogenic inflammatory cysts according to cholesterol crystals

Одонтогени инфламаторни цисти		Холестерински кристали		
		Има	Нема	Вкупно
Радикуларни цисти	N	13	10	23
	%	56,52%	43,48%	36,51%
Резидуални цисти	N	9	11	20
	%	45%	55%	31,75%
Пародонтални-латерални цисти	N	10	10	20
	%	50%	50%	31,75%
Вкупно	N	32	31	63
	%	50,79%	49,21%	100%
Pearson Chi-square test: $X^2=0,575$; $df=2$; $p=0,7499$				*сигнификантно за $p<0,05$

In relation to the inflammatory infiltrate, it was indicated that the acute type was present in 3 (4.76%) persons, the chronic type was present in 20 (31.75%) persons, the mixed type was the most present in 39 (61.90%) persons, and chronic exacerbated type was present only in 1 (1.59%) person. (Chart 3)

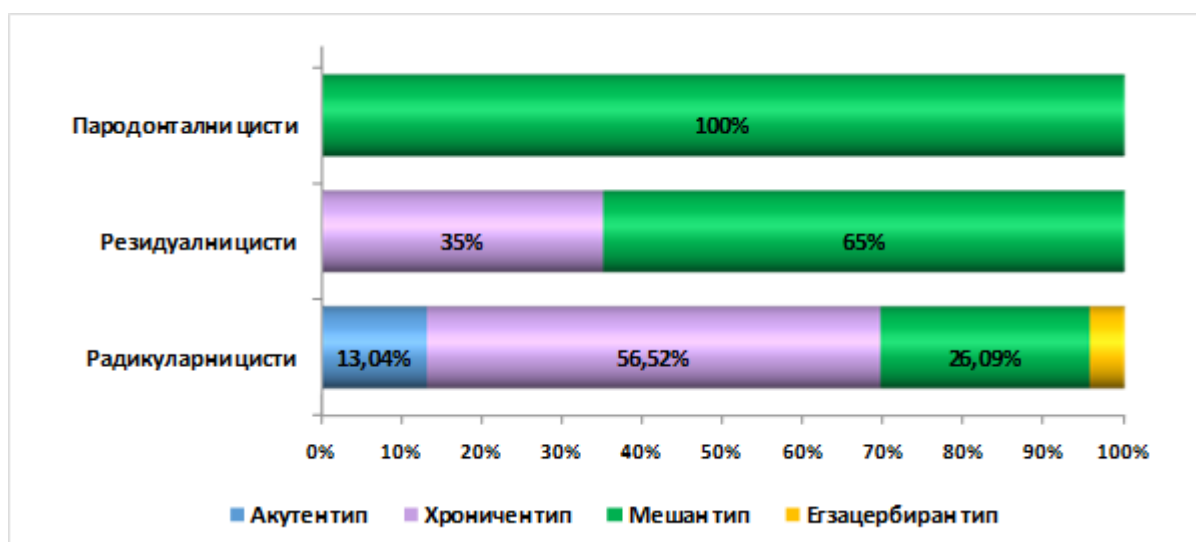


Chart 3. Distribution of types of odontogenic cysts according to types of Inflammatory infiltrate



Immunohistochemical studies defined the dominant presence of T lymphocytes (CD3) in radicular cysts - $60.87 \pm 20.59\%$, residual cysts - $69.50 \pm 10.99\%$ and in periodontal lateral cysts - $53 \pm 5.71\%$ and a significant difference was determined between the three types of odontogenic cysts regarding the level of CD3-T lymphocytes for ($p=0.0001$). (Chart 4)

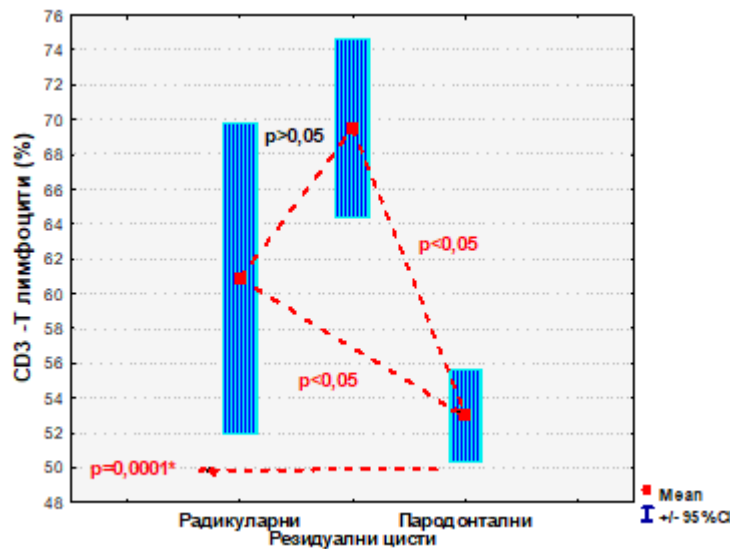


Chart 4. Comparison of three types of odontogenic cysts according to the level of CD3-T lymphocytes

The presence of subpopulations of T lymphocytes was confirmed, the predominantly represented CD4 helper lymphocytes in radicular cysts - $61.74 \pm 21.19\%$, residual cysts - $73.25 \pm 12.59\%$ and in periodontal lateral cysts - $52.50 \pm 5.50\%$ and a significant difference was determined between the three types of odontogenic cysts in terms of the level of CD4-T lymphocytes ($p=0.00001$) versus CD8- cytotoxic T lymphocytes in radicular cysts - $12.17 \pm 5.39\%$, residual cysts - $15.90 \pm 9.11\%$ and in periodontal lateral cysts - $6.65 \pm 3.03\%$ and a significant difference was determined between the three types of odontogenic cysts regarding the level of CD8-T cytotoxic lymphocytes for ($p=0.0001$). (Chart 5, Chart 6)



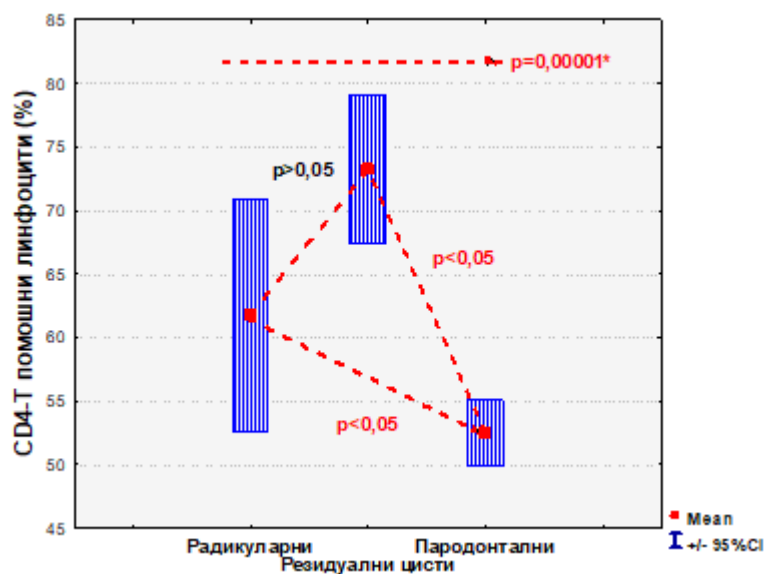


Chart 5. Comparison of three types of odontogenic cysts according to CD4-T helper lymphocytes

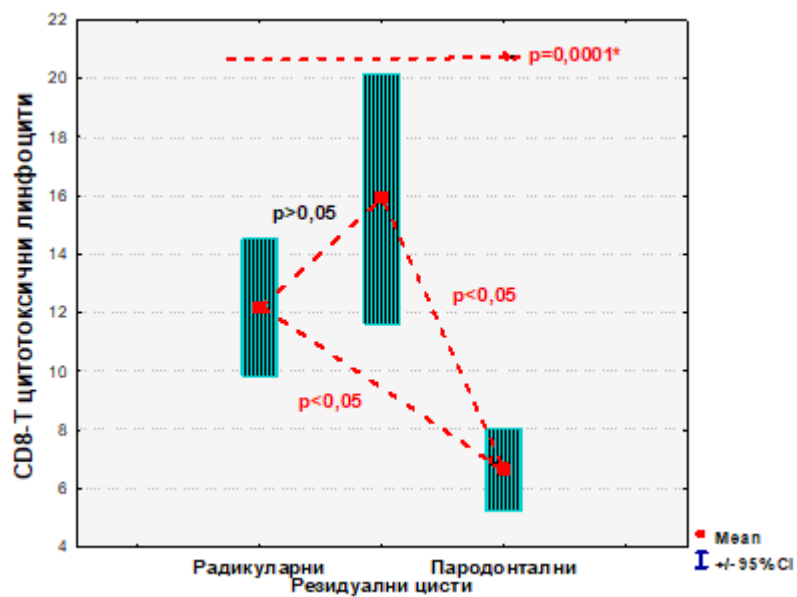


Chart 6. Comparison of three types of odontogenic cysts according to CD8-T lymphocytes



The presence of CD20 - B lymphocytes in radicular cysts - $26.59 \pm 12.57\%$, residual cysts - $22.25 \pm 10.32\%$ and in periodontal lateral cysts - $45.50 \pm 6.05\%$ was determined and a significant difference between the three types of odontogenic cysts regarding the level of CD20-B lymphocytes by ($p=0.00001$). (Chart 7)

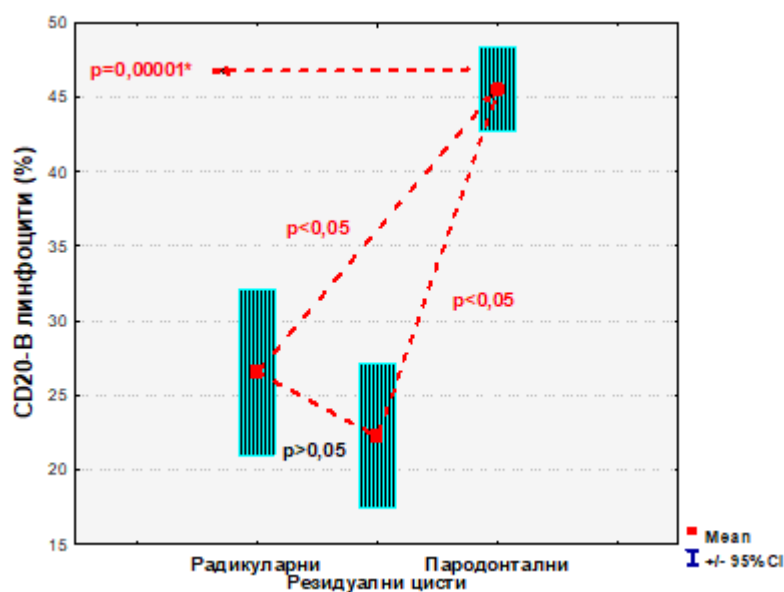


Chart 7. Comparison of three types of odontogenic cysts according to CD20-B lymphocytes

CD68-macrophages were represented in radicular cysts - $14.26 \pm 15.89\%$, residual cysts - $15.75 \pm 13.59\%$ and in periodontal lateral cysts - $4.8 \pm 1.88\%$ and a significant difference was determined between the three types of odontogenic cysts in relation to the level of CD68 for ($p=0.00001$). (Chart 8)



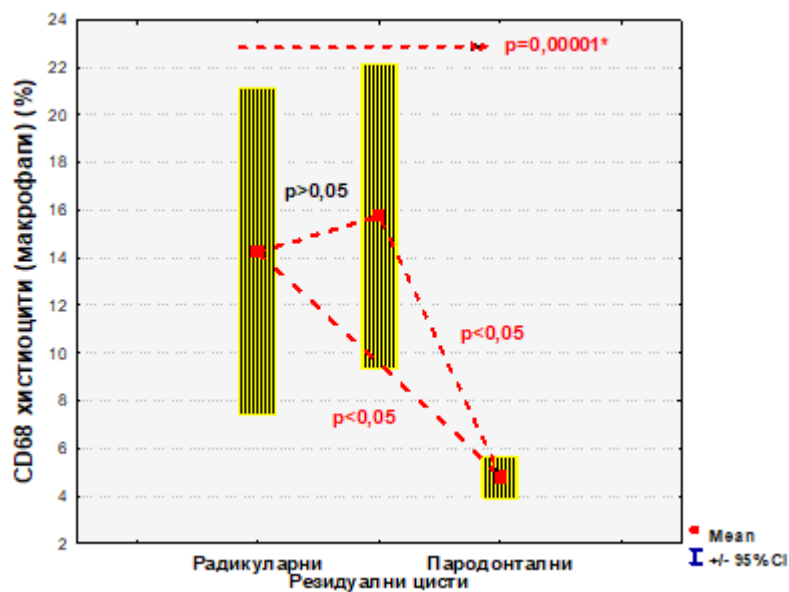


Chart 8. Comparison of three types of odontogenic cysts according to CD68 macrophages

For all three investigated parameters of humoral immunity (IgA, IgG and IgM in serum), a significant difference was observed in the patients in addition to a decrease in their values 1 month after the operative intervention compared to before intervention.

For group 1 radicular cysts, there was a significantly higher level of all three types of immunoglobulins, for IgA in serum before the intervention compared to 1 month after it for ($p=0.0001$), for IgG for ($p=0.00004$) and for IgM for ($r=0.0093$). (Table 4)

Table 4. Comparison of B lymphocytes IgA, IgG and IgM in serum in patients with radicular cyst before and after cistaectomy

Параметри	Радикуларна циста				p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
IgA – g/L					
пред операција	23	2,18±0,88	0,8/4,2	2,1 (1,7-2,6)	Z=3,723; p=0,0001*
после 1 месец	23	2,01±0,86	0,6/4,1	2,0 (1,6-2,4)	
IgG – g/L					
пред операција	23	11,86±2,49	7,6/17	11,4 (9,9-13,8)	Z=4,107; p=0,00004*
после 1 месец	23	11,50±2,38	7,3/16	11,2 (9,8-13,6)	
IgM – g/L					
пред операција	23	1,11±0,55	0,4/2,7	0,9 (0,8-1,3)	Z=2,600; p=0,0093*
после 1 месец	23	1,09±0,58	0,3/2,5	0,8 (0,7-1,3)	
Wilcoxon Signed Ranks Test					
*сигнификантно за p<0,05					



For group 2 residual cysts, there was a significantly higher level of all three types of immunoglobulins, for IgA in serum before the intervention compared to 1 month after it for ($p=0.0005$), for IgG for ($p=0.00009$) and for IgM for ($r=0.0004$). (Table 5)

Table 5. Comparison of B lymphocytes IgA, IgG and IgM in serum in patients with residual cysts before and after cistaectomy

Параметри	Резидуални циста				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
IgA – g/L					
пред операција после 1 месец	20	2,29±1,17	0,7/5,4	2 (1,6-3,1)	Z=3,472; p=0,0005*
	20	1,10±0,59	0,3/5,0	0,9 (0,9-1,3)	
IgG – g/L					
пред операција после 1 месец	20	13,21±2,40	10,2/19,2	12,8 (11,7-13,7)	Z=3,919; p=0,00009*
	20	12,67±2,25	9,9/18,4	12,3 (11,0-13,3)	
IgM – g/L					
пред операција после 1 месец	20	0,93±0,73	0,1/2,6	0,8 (0,4-0,9)	Z=3,516; p=0,0004*
	20	0,89±0,69	0,1/2,5	0,7 (0,4-0,9)	
¹Wilcoxon Signed Ranks Test					

For group 3 periodontal cysts, there was a significantly higher level of all three types of immunoglobulins, for IgA in serum before the intervention compared to 1 month after it for ($p=0.00008$), for IgG for ($p=0.0002$) and for IgM for ($r=0.00009$). (Table 6)

Table 6. Comparison of B lymphocytes IgA, IgG and IgM in serum in patients with periodontal lateral cysts before and after cistaectomy

Параметри	Пародонтални латерални циста				¹p
	Број (N)	Mean± SD	Мин/Мак (Min/Max)	Median (IQR)	
IgA – g/L					
пред операција после 1 месец	20	1,93±1,00	0,6/3,8	1,7 (1,1-2,6)	Z=3,919; p=0,00008*
	20	1,73±0,90	0,5/3,2	1,5 (0,9-2,6)	
IgG – g/L					
пред операција после 1 месец	20	12,57±2,07	10,2/17	11,8 (11,1-13,2)	Z=3,702; p=0,0002*
	20	12,05±1,93	9,1/15,9	11,1 (10,9-12,8)	
IgM – g/L					
пред операција после 1 месец	20	1,56±0,49	0,8/2,5	1,6 (1,1-1,9)	Z=3,919; p=0,00009*
	20	1,35±0,52	0,7/2,1	1,3 (0,9-1,9)	
¹Wilcoxon Signed Ranks Test					



In the intergroup comparison in the three groups (radicular, residual, periodontal) in relation to each of the analyzed immunoglobulins IgA, IgG and IgM in serum, there was a significant difference between the three types of odontogenic cysts only in relation to the level of IgM in serum before surgery for ($p=0.0006$) and one month after the therapy in periodontal lateral cysts compared to radicular cysts for ($p=0.0039$) and compared to residual cysts for ($p=0.0007$). (Table 7)

Table 7. Intergroup comparison of odontogenic cysts according to B lymphocytes IgM in serum before and after cistaectomy

Типови одонтогени цисти	IgM во серум						¹p
	N	Mean±SD	Min/ Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
IgM (g/L) – пред операција							
Радикуларни	23	1,11±0,55	0,4/2,7	0,8	0,9	1,3	X²=14,754; df=2; p=0,0006*
Резидуални	20	0,93±0,73	0,1/2,6	0,4	0,8	0,9	
Пародонтални	20	1,56±0,49	0,8/2,5	1,1	1,6	1,9	
IgM (g/L) – после операција							
Радикуларни	23	1,09±0,58	0,3/2,5	0,7	0,8	1,3	X²=8,850; df=2; p=0,0120*
Резидуални	20	0,89±0,69	0,1/2,5	0,4	0,7	0,9	
Пародонтални	20	1,35±0,52	0,7/2,1	0,9	1,3	1,9	
¹Kruskal-Wallis H test				*сигнификантно за p<0,05			

The results of all investigations (clinical, x-ray, histopathological, immunohistochemical and immunological) were determined, analyzed individually and in comparison with the findings of other authors we came to very specific knowledge about the nature of odontogenic inflammatory cysts and etiopathogenetic interactions in these pathological lesions present in the oral region. The need for future studies is emphasized to indicate whether our results are related to other responses and factors and whether their detection may be important for a complete understanding of the process of early formation of cystic lesions. Thus, a large and significant gap in the current diagnosis of odontogenic inflammatory cysts would be filled.



4. CONCLUSION

Based on the set goals, the chosen scientific methods and working method with which we obtained reliable results and based on their analysis, the following conclusions are described with which we confirm that our goals in the introduction have been achieved:

1. Odontogenic inflammatory cysts are predominantly more present in the male sex compared to the female population, with predominance in the fifth decade of life and are mostly localized in the maxilla compared to the mandible.

2. Apart from the clinical one, it was pointed out the need for a positive X-ray finding of limited illumination with a sclerotic ring that gives us a more precise insight into the presence and type of the inflammatory cyst.

3. From a histopathological point of view, the presence of multilayered squamous epithelium, cholesterol crystals and mixed (polymorphonuclear and mononuclear) type of inflammatory infiltrate was confirmed microscopically in all three types of inflammatory cysts.

4. Through the findings of our research using immunohistochemistry, we defined the presence of the local (humoral and cellular) immune response to tissue destruction. This enabled a qualitative deepening of the morphological analysis of the tissue samples, the visualization of certain molecules in the tissues and their precise localization was achieved, and the influence of the presence of odontogenic inflammatory cysts on the local immune response was confirmed.

5. Using immunohistochemistry, the immunological theory in the etiopathogenesis of odontogenic inflammatory cysts was confirmed, that is, the presence of CD3-T lymphocytes and their predominant representation compared to CD 20-B lymphocytes was proven. The presence of subpopulations of CD3-T lymphocytes was determined, that is, the predominant representation of CD4-helper lymphocytes against CD8-cytotoxic lymphocytes. Immunohistochemistry confirmed the presence of CD68-macrophages as important cells that participate in the immune response.

6. Taking into account all the positive features of immunohistochemistry as a significant diagnostic method, we recommend its application in patients with odontogenic inflammatory cysts, both for their detection and for distinguishing between them and other odontogenic cysts (odontogenic keratocysts, follicular-dentigerous cysts) and odontogenic tumors (ameloblastoma).



7. The obtained results with the immunological studies and the differences in the average values of the immunoglobulins before and after the surgical therapy of the odontogenic inflammatory cysts were confirmed, thus proving their influence on the systemic (humoral) immune response. This confirmed how important their early detection is and the effectiveness of therapeutic intervention on the body's immune defense capacity.

8. In terms of bone healing, in all three studied groups, in the largest percentage of cases, six months after the intervention with primary closure, complete bone healing of the lesion was achieved.

