

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ



**STUDIU CLINIC ȘI PARACLINIC PRIVIND
PROCESUL DE VINDECARE A
PARODONTITELOR
APICALE CRONICE PRIN TRATAMENT
ENDODONTIC ORTOGRAD**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

PROF. UNIV. DR. MARIA IANCĂU

STUDENT - DOCTORAND:

OANA- ANDREEA MIHĂILESCU

CRAIOVA

2013

CUPRINS

INTRODUCERE.....	pg.3
STADIUL CUNOAȘTERII.....	pg.3
CONTRIBUȚII PERSONALE.....	pg.4
Scopul și obiectivele cercetării.....	pg.4
Materiale și metode.....	pg.5
Rezultate.....	pg.6
Discuții.....	pg.7
Concluzii.....	pg.9
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	pg.11

CUVINTE CHEIE: parodontita apicală cronică, tratament endodontic ortograd, proces de vindecare.

INTRODUCERE

Printre stările patologice care domină tabloul clinic în îmbolnăvirile pulpare, complicațiile gangrenei pulpare au un rol bine stabilit. Formele cele mai frecvente sunt cele cronice, asimptomatice, cu evoluție îndelungată.

Tratamentul ortograd al parodontitelor apicale oferă avantaje crescute, atât din punct de vedere biologic, prin îndepărtarea majorității microorganismelor din canal înainte de instrumentarea porțiunii apicale, cât și mecanic prin determinarea cu o mai mare eficiență și siguranță a constricției apicale. Aceste aspecte ale tehnicii de preparație, alături de alegerea unei soluții de lavaj endodontic adecvate și eficiente conduc la rezultate optime ale tratamentului endodontic.

Toate progresele înregistrate în medicina dentară modernă ne îndreptățesc astfel să continuăm cercetările în domeniu și să încercăm să găsim soluțiile cele mai adecvate în tratamentul conservator al parodontitelor apicale cronice, pentru a obține o rată de vindecare cât mai crescută.

Sentimentul meu de mulțumire și deosebită admirație se îndreaptă către Doamna Profesor Universitar Doctor Maria Iancău, care a reușit cu bunăvoință, răbdare și aleasă măiestrie să îmi ghideze munca pe parcursul elaborării tezei de doctorat, oferindu-mi sugestii pertinente, sfaturi și îndrumări, ori de câte ori am avut nevoie.

STADIUL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1 prezintă caracteristicile morfo-funcționale ale regiunii apicale, înfățișând noțiuni generale referitoare la componentele periapexului și date morfologice privind sistemul endodontic, elemente ce influențează terapia endodontică și succesul acesteia pe termen lung. (*Vertucci FJ., 2005*)

CAPITOLUL 2 se referă la aspecte etiopatogenice și histopatologice ale parodontitelor apicale cronice. Bacteriile sunt cele mai importante microorganisme implicate în etiologia acestei boli. În procent mai mic, se găsesc fungii (*Candida albicans*) și mai nou archaeele și unele virusuri. (*Vianna ME, 2006, Rocas I. N., Siqueira J. F. Jr, 2008*)

CAPITOLUL 3 cuprinde noțiuni privind procesele reparatorii în leziunile cronice ale parodontiului apical. Nair PNR, 2008, afirmă faptul că înlăturarea surselor de iritație și

a iritațiilor, prin prepararea canalului radicular și obturația adecvată a acestuia, permite reducerea zonei de inflamație. În funcție de extinderea țesutului lezat, vindecarea lui variază de la o simplă reducere și rezoluție a inflamației la o regenerare mai complexă ce invocă remodelarea osului, a ligamentului parodontal și a cementului (**Gusiyska A, Dyulgerova E., 2009**).

CAPITOLUL 4 înfățișează conceptele moderne privind tratamentul chemo-mecanic de canal în parodontitele apicale cronice, pentru că respectarea principiilor de preparare și irigare a canalului radicular, pe parcursul realizării tratamentului endodontic, duce la eliminarea tuturor resturilor organice și microorganismelor din sistemul endocanalicular, creând astfel în final un spațiu endodontic „curat”, pregătit pentru a fi obturat.

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLELE 5 și 6 descriu **SCOPUL** și **OBIECTIVELE CERCETĂRII**, precum și **LOTUL DE CERCETAT** și **METODELE DE LUCRU**.

Am decis să aleg această temă pentru a evidenția efectul pe care îl are instituirea unei terapii endodontice conservatoare efectuate în condițiile respectării principiilor și tehnicilor de lucru asupra vindecării leziunilor cronice apicale și, în final, asupra menținerii viabilității acestor dinți pe arcada dentară.

Scopul acestui studiu, derivat din variabilitatea marcată a factorilor etiopatogenici implicați în apariția parodontitelor apicale cronice, este acela de a evidenția mecanismele de vindecare ale leziunilor cronice ale parodontiului apical prin tratament endodontic conservator ortograd.

În realizarea scopului propus se va urmări îndeplinirea următoarelor **obiective**:

1. efectuarea tratamentului conservator endodontic ortograd;
2. stabilirea unui protocol terapeutic clar pentru efectuarea tratamentului conservator care să determine vindecarea leziunilor periapicale;
3. urmărirea clinică a pacienților tratați endodontic;
4. urmărirea radiologică a pacienților tratați endodontic;
5. realizarea de interpretări radiologice și comparații pe parcursul tratamentului conservator, în vederea stabilirii gradului de afectare și apoi de vindecare al parodontiului apical.
6. recoltarea de material biologic reprezentat de granuloame apicale, în vederea examinării histologice și imunohistochimice, pentru a corela simptomele clinice și semnele radiologice cu modificările tisulare periradiculare, generate de infecțiile pulpare sau manoperele terapeutice endodontice.

7. evidențierea prin studii imunohistochimice a metaloproteinazelor matriceale 2 și 8, implicate în resorbția și remodelarea osoasă, prezența acestora fiind răspunzătoare de vindecarea leziunilor periapicale, precum și a factorilor profibrilogenetici TIMP 1, TIMP 2 și TGFβ1, al căror nivel se poate constitui într-un factor de prognostic pentru vindecarea leziunii granulomatoase.

Îndeplinirea obiectivelor amintite se bazează pe utilizarea următoarelor **studii**:

1. Studiul privind evaluarea clinică și radiologică a cazurilor selectate va urmări vindecarea sau nu a leziunilor periapicale, ținând cont de respectarea principiilor de realizare corectă a tratamentului mecanic de canal.

2. Studiul privind evaluarea clinico-statistică a cazurilor selectate va urmări prelucrarea datelor colectate din foile de observație clinică și prin anamneza directă a pacienților, scopul studiului fiind acela de a analiza descriptiv lotul de pacienți incluși în cercetarea de față din perspectiva unor factori preoperatori, care pot influența la un moment dat vindecarea leziunilor apicale și de a corela datele obținute cu cele existente în literatura de specialitate, precum și de a stabili existența unor diferențe semnificativ statistice, privind rata proceselor de vindecare periapicală.

3. Studiul privind evaluarea morfologică a cazurilor selectate va urmări diversele aspecte macro și microscopice ale granuloamelor.

4. Studiul privind evaluarea histopatologică și imunohistochimică a leziunilor apicale cronice, scopul principal fiind acela de a evalua interrelațiile ce se stabilesc între celule și matricea extracelulară, precum și între celulele cu origine epitelială, celulele mezenchimale și cele proinflamatorii identificate în structura inflamațiilor periapicale cronice, în raport cu aspectele histologice particulare.

Menționăm că derularea cercetării și a studiilor amintite s-a realizat cu respectarea principiilor eticii în cercetare.

Lotul asupra căruia s-au efectuat cercetările include un număr de 128 de pacienți care au prezentat 153 de leziuni cronice apicale. Pacienții provin din Clinica de Endodonție a Facultății de Medicină Dentară, U.M.F. Craiova precum și din cabinetul de practică privată din Craiova. Am analizat lotul de 128 de pacienți cu leziuni de parodontită apicală cronică, luând în considerare mai mulți factorii de prognostic pre, intra și postoperatori

Metode de lucru

Pacienții au fost investigați prin **examen clinic** completat cu determinări clasice de investigații clasice (**examenul radiologic**) și cu determinări moderne (**computer**

tomograf cu fascicol conic), ulterior instituindu-se **tratamentul și monitorizarea clinico- radiologică** a evoluției în timp a parametrilor urmăriți. Toate datele obținute au fost înscrise în tabele și grafice realizate în Microsoft Excel și supuse unui studiu de **analiză statistică**.

În cazurile de eșec, finalizate prin extracție sau rezeecție apicală s-a colectat material biologic reprezentat de granuloame apicale, care au fost **analizate morfologic** și apoi incluse în parafină în vederea **examinării histologice și imunohistochimice**, pentru evidențierea complexă a factorilor responsabili de insuccesul tratamentului conservator ortograd.

CAPITOLUL 7 etalează **REZULTATELE** studiilor efectuate.

După **prelucrarea statistică** a datelor preluate din foile de observație am constatat că rezultatele studiului prezentat demonstrează eficiența tratamentelor conservatoare endodontice ale leziunilor periapicale cronice de tip granulom periapical sau osteită difuză periapicală.

Astfel, am constatat o scădere a scorului indicelui periapical PAI în intervalele de monitorizare, de la o valoare medie inițială de 4,07 la valori de 3,43 la 3 luni, 3,14 la 6 luni, 2,72 la 12 luni și 2,19 la 24 de luni. Există o diferență înalt semnificativă în ceea ce privește distribuția valorilor indicelui PAI, între valoarea inițială și cea de la 3 luni (p Chi pătrat 7.98×10^{-8}), pentru lunile următoare, diferența devenind și mai substanțială. (tabel1)

Comparând valorile inițiale ale indicilor PAI ai pacienților cu cele găsite în evoluție, la 3, 6, 12 și 24 de luni, prin testul Kruskal-Wallis, am obținut $p=7.33 \times 10^{-46} < 0,001$, deci există o diferență înalt semnificativă între valorile inițiale și cele obținute în evoluție. (tabel1)

Tabel1: Nivelul de semnificație a testelor statistice pentru indicelui PAI

Scor PAI	Medie	Dev.std.	C.V. (%)
Initial	4,07	0,78	19,28%
3 luni	3,43	1,17	34,22%
6 luni	3,14	1,17	37,11%
12 luni	2,72	1,22	44,94%
24 luni	2,19	1,14	52,06%
p K-W	7.33×10^{-46}		HS

Rezultatele privind influența grupului dentar (frontali, premolari, molari) asupra ratei de vindecare periapicală au arătat o pondere mai mare a leziunilor vindecate la nivelul molarilor (40.54%), față de celelalte grupuri dentare și, mai mult, la nivelul arcadei maxilare (58.56%), față de cea mandibulară (41.44%).

Rezultatele privind influența grupei de vârstă asupra ratei de vindecare periapicală (18-34 ani; 35-54 ani, 55-70 ani) au arătat o pondere mai mare a leziunilor vindecate în grupa de vârstă 18-34 de ani (45.95%), existând o diferență semnificativ statistică în ceea ce privește rezultatul tratamentului, în funcție de grupa de vârstă a pacienților (p Chi pătrat 0.00165).

În continuarea tezei sunt prezentate unele **cazuri clinice** semnificative pentru tema aleasă.

În urma diagnosticului radiologic și al **examinării histologice de rutină** (examen morfologic), 12 cazuri au fost încadrate ca parodontite cronice apicale (granuloame apicale) iar 6 cazuri au fost diagnosticate chisturi radiculare.

Majoritatea leziunilor diagnosticate clinic și radiologic drept granuloame apicale au prezentat la examenul histologic de rutină aspectul unor leziuni rotund-ovalare, bine delimitate, care atunci când au fost extrase împreună cu rădăcina dintelui apăreau atașate acesteia.

În zona adiacentă granulomului am remarcat frecvent resorbția țesuturilor radiculare ale dintelui cu apariția unor defecte resorbtive la nivelul cementului.

Aspectele histologice propriu-zise ale leziunilor diagnosticate drept granuloame apicale s-au caracterizat prin prezența concomitentă și constantă a două tipuri de țesut: țesut conjunctiv fibros și țesut de granulație. Structura țesutului inflamator a variat în raport cu vechimea leziunii, în sensul că cele mai acute, aflate în faza exudativă, s-au caracterizat prin prezența unui intens infiltrat inflamator situat central, înconjurat de o zonă fibroasă periferică.

Reacțiile imunohistochimice au arătat marcaje diferite pentru fibroblaste, în raport cu stadiul de evoluție al leziunii granulomatoase și cu zona lezională care a fost studiată.

CAPITOLUL 8 este destinat **DISCUȚIILOR** referitoare la rezultatele cercetării, prin analizarea și compararea datelor obținute cu cele existente în literatura de specialitate. Studiile referitoare la statusul periapical și calitatea tratamentelor endodontice indică parodontita apicală cronică ca fiind cea mai răspândită afecțiune dentară în rândul populației adulte (**Kabak și Abbot 2005, Scudutyte-Rysstad și Eriksen 2006, Sunay și colab. 2007, Ng YL și colab.2011, Pak J și colab.2012**). Pacienții luați în studiu nu reprezintă un eșantion randomizat din populația română, însă furnizează informații privind starea de sănătate dento-parodontală, calitatea

tratamentelor endodontice, precum și necesitatea efectuării unor tratamente endodontice.

Prevalența leziunilor cronice de parodontită apicală a fost de 68%, valoare pe care am considerat-o crescută, dar inclusă în intervalul rezultat din studiile efectuate în alte țări. **(Kabak și Abbot, 2005, Sunay și colab 2007, Ozbas și colab. 2011, Al Omari și colab, 2011).**

În acest studiu majoritatea leziunilor de parodontită apicală cronică s-au vindecat până în doi ani, doar 2% necesitând o perioadă de 3 până la 4 ani de supraveghere clinică și radiologică.

Protocolul terapeutic folosit în acest studiu se bazează pe multiple strategii orientate spre îndepărtarea a cât mai multor populații bacteriene din canalele radiculare, folosite deja în studii clinice consacrate **(Siqueira JF Jr. și colab., 2008)**, pentru a ne putea raporta datele obținute la cele existente deja în literatura de specialitate. Acestea ar fi: preparații apicale largi (lărgirea considerabilă a constricției apicale) **(Card SJ și colab. 2002)**, irigații cu hipoclorit de sodiu 2,5% **(Siqueira JF Jr, Rôças IN, 2000)** și aplicarea între ședințele de tratament chemo-mecanic de canal a unui tratament medicamentos cu hidroxid de calciu pentru minimum 10 zile. **(Siqueira JF Jr. și colab. 2007).**

Studiile arată că atunci când o leziune apicală este detectată radiologic, ea corespunde histologic unei inflamații medii sau severe, iar atunci când regiunea periapicală este diagnosticată intactă radiologic, numai în 55% din cazuri nu există, din punct de vedere histologic, inflamații **(Ricucci și Bergenholtz, 2004, Ricucci și colab, 2006).**

Patogenia infecțiilor apicale și aspectele lor histologice au făcut obiectul a numeroase studii de specialitate **(Nair, 2004, 2006, 2008, Garcia și colab., 2007, Graunaitė și colab., 2011)**, studiul histologic fiind un demers ulterior diagnosticului clinic și examenului radiologic, util pentru evaluarea gradului și naturii alterărilor periradiculare, dar și pentru diferențierea unei parodontite de eventuale leziuni neinflamatorii **(Garcia și colab. 2007).**

Majoritatea autorilor sunt în acord cu faptul că leziunile cronice periapicale nu se pot autovindeca în mod natural **(Nair, 2004, Kiss, 2004, Graunaitė și colab., 2011)**, singura modalitate de tratament fiind fie cea de eliminare a infecției prin asanarea germenilor cantonați în canalul radicular, fie de eradicare a leziunii prin extirparea chirurgicală a granulomului, atunci când tratamentul endodontic eșuează.

Țesuturile periradiculare parcurg în timp dar și în spațiu aspecte necrotice, exudative, granulomatoase și fibroase, sub aceste forme fiind regăsite în țesutul osos ce circumscrie rădăcina dintelui afectat. La nivelul țesutului osos înconjurător aceste țesuturi avansează centrifug dinspre foramenul apical, astfel încât aspectul histologic de ansamblu a unei leziuni granulomatoase este de bulb de ceapă (*Kiss, 2004*).

În studiul nostru ne-am propus abordarea unei alte componente a granuloamelor, cea reprezentată de celulele autohtone ale țesuturilor periapicale, reprezentate de celule de origine mezenchimală, care formează diferitele populații de fibroblaste rezidente în ligamentul parodontal, dar care funcțional sunt implicate în turnoverul cementului sau osului alveolar.

În același timp, prin specificitatea anticorpilor folosiți, am atins și problematica legată de interacțiuni intercelulare între celulele rezidente de origine mezenchimală și epitelială, respectiv celulele mobile proinflamatorii.

Vindecarea leziunilor poate avea loc prin reparație sau regenerare. Scopul final al vindecării leziunilor este de a restabili arhitectura originală și funcția biologică a țesutului afectat. Pulpita ireversibilă sau parodontitele apicale se vindecă întotdeauna prin reparare sau printr-o combinație între reparare și regenerare. (*Lin LM, Rosenberg PA, 2011*)

CAPITOLUL 9 prezintă **CONCLUZIILE** lucrării, dintre care le considerăm ca fiind importante pe următoarele:

1. Studiul longitudinal efectuat pe 128 de pacienți cu leziuni de parodontită apicală cronică la care s-a efectuat tratament conservator ortograd, a condus la o rată de supraviețuire a dinților pe arcadă de 72,5 %.
2. S-a remarcat scăderea scorului indicelui periapical PAI în intervalele de monitorizare, de la o valoare medie inițială de 4,07 la valori de 3,43 la 3 luni, 3,14 la 6 luni, 2,72 la 12 luni și 2,19 la 24 de luni, existând o diferență înalt semnificativă în ceea ce privește distribuția valorilor indicelui PAI, între valoarea inițială și cea de la 3 luni (p Chi pătrat 7.98×10^{-8}), pentru lunile următoare, diferența devenind și mai substanțială.
3. A fost evidențiată existența unei diferențe înalt semnificative între valorile inițiale ale indicilor PAI ai pacienților cu valorile găsite în evoluție, la 3, 6, 12 și 24 de luni, prin testul Kruskal-Wallis ($p=7.33 \times 10^{-46} < 0,001$)
4. Rezultatele privind influența grupului dentar (frontali, premolari, molari) asupra ratei de vindecare periapicală au arătat o pondere mai mare a leziunilor vindecate

la nivelul molarilor (40.54%), față de celelalte grupuri dentare, și mai mult la nivelul arcadei maxilare(58.56%), față de cea mandibulară(41.44%).

5. Rezultatele privind influența grupei de vârstă asupra ratei de vindecare periapicală (18-34 ani; 35-54 ani, 55-70 ani) au arătat o pondere mai mare a leziunilor vindecate în grupa de vârstă 18-34 de ani (45.95%), existând o diferență semnificativ statistică în ceea ce privește eficiența tratamentului, în funcție de grupa de vârstă a pacienților (p Chi pătrat 0.00165).
6. Rezultatele studiului histologic au indicat că țesutul periradicular conjunctiv al ligamentului parodontal parcurge în timp, dar și în spațiu, aspecte histologice exudative, necrotice, granulomatoase și fibroase, însoțite constant de fenomene de resorbție a țesuturilor mineralizate radiculare (cement și os alveolar).
7. Am observat că în dezvoltarea leziunilor granulomatoase există un "dialog" permanent între celulele proinflamatorii migrate și celulele autohtone, în sensul că modificarea citokinelor proinflamatorii determină modificarea fenotipului și deci a activității fibroblastelor, iar aceasta la rândul ei duce la modificări la nivelul matricei extracelulare.
8. Rezultatele noastre au arătat că miofibroblastele sunt principalele celule fibrilosecretante rezidente în ligamentul parodontal din leziunile granulomatoase, care dețin și rol în degradarea matricei extracelulare, prin sinteza și eliberarea de enzime proteolitice matriciale, metaloproteinaze (MMP) și de inhibitori ai acestora (TIMP).
9. Tratamentul endodontic retrograd nu trebuie să fie considerat un tratament de primă intenție, deoarece sigilarea apicală a unui canal infectat poate conduce spre un eșec al tratamentului chirurgical cu absența apariției vindecării leziunilor apicale, iar micșorarea lungimii radiculare post tratament retrograd poate avea implicații în susținerea unei viitoare restaurări protetice.
10. Studiul nostru evidențiază cu pregnanță avantajele tratamentului endodontic ortograd față de cel chirurgical (retrograd), acestea fiind datorate îndepărtării, cât mai mult posibil, a biofilmului bacterian endodontic, urmată de obturarea etanșă a canalului radicular, aspecte confirmate prin urmărirea radiologică și histopatologică evolutivă, fiind semnalate și diferențe în funcție de vârstă și localizare ale procesului de vindecare, cele menționate configurând caracterul original al lucrării și importanța sa pentru practica medicală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ :

1. Vertucci FJ. Root canal morphology and its relationship to endodontic procedures. *Endod Topics*:10: 3–29. 2005.
2. Vianna ME, Conrads G, Gomes BPF, Horz HP. Identification and quantification of arachaea involved in primary endodontic infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 44, 1274-1282, 2006
3. Rôças I. N., Siqueira J. F. Jr. Root Canal Microbiota of Teeth with Chronic Apical Periodontitis, *Journal of Clinical Microbiology*, 11, 3599–3606, 2008
4. Gusiyska A., Dyulgerova E. Remodeling of periapical lesions scaffolding by biphasic calcium phosphate ceramics - a pilot study. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers) book 2*, 113-118, 2009.
5. KabakY, Abbot PV- Prevalence of apical periodontitis and quality of endodontic treatment in an adult Belarusian population. *International Endodontic Journal*; 38, 238-245, 2005.
6. Skudutyte-Rysstad R, Eriksen HM. Endodontic status amongst 35-year-old Oslo citizens and changes over a 30-year period. *Int Endod J*. Aug;39(8):637-42. 2006.
7. Sunay H, Tanalp J, Dikbas I, Bayirli G. Cross-sectional evaluation of the periapical status and quality of root canal treatment in a selected population of urban Turkish adults. *Int Endod J*. Feb;40(2):139-45. 2007.
8. Ng YL, Mann V., Gulabivala K- A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: part1:Periapical health, *International Endodontic Journal*, 44, 583-609, 2011.
9. Pak JG, Fayazi S, White SN. Prevalence of periapical radiolucency and root canal treatment: a systematic review of cross-sectional studies. *J Endod*. Sep;38(9):1170-6. 2012.
10. Ozbaş H, Aşci S, Aydın Y.- Examination of the prevalence of periapical lesions and technical quality of endodontic treatment in a Turkish subpopulation. *Oral Surgery, Oral Med, Oral Pathol, Oral radiol. Endod*. 2011; 112,136-142.
11. Al Omari MA, Hazaa A., Haddad F., Frequency and distribution of root field teeth and apical periodontitis in a Jordanian subpopulation. *Oral Surgery Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*; 111, 59-65. 2011.
12. Siqueira José F Jr., Rôças IN, Fernanda N. S. J. Riche, José C. Provenzano. Clinical outcome of the endodontic treatment of teeth with apical periodontitis

- using an antimicrobial protocol Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod;106:757-62, 2008
13. Siqueira JF Jr, Favieri A, Lima KC. Chemomechanical reduction of the bacterial population in the root canal after instrumentation and irrigation with 1%, 2.5%, and 5.25% sodium hypochlorite. *J Endod*;26:331-4, 2000.
 14. Card Steven J., Asgeir Sigurdsson, Dag Ørstavik, Martin Trope. The Effectiveness of Increased Apical Enlargement in Reducing Intracanal Bacteria, *Journal of Endodontics*, 11,779-783, 2002.
 15. Ricucci D & Bergenholtz G. Histologic features of apical periodontitis in human biopsies *Endodontic Topics*, 8, 68–87,2004.
 16. Ricucci D, Mannocci F, Ford TR. A study of periapical lesions correlating the presence of a radiopaque lamina with histological findings. *Oral Surgery, Oral Med, Oral Path, Oral Radiol and Endo*. 2006, 101, 389-394.
 17. Siqueira JF Jr, Magalhaes KM, Rôças IN. Bacterial reduction in infected root canals treated with 2,5 % NaOCl as an irrigant and calcium hydroxide/ camphorated paramonochlorphenol paste as in intracanal dressing, *J. Endod.*, 33, 667-672.2007.
 18. Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. Review. *Crit Rev Oral Biol Med.*;15(6):348-81. 2004
 19. Nair PNR. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J*. 39(4):249-81. 2006.
 20. Nair PNR. Pathobiology of apical Periodontitis in *Essential Endodontology Prevention and Treatment of Apical Periodontitis, Second edition*, Edn. Blakwell-Munksgaard, Singapore, 2008
 21. García CC, Sempere FV, Diago MP, Bowen EM. The post-endodontic periapical lesion: histologic and etiopathogenic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 12(8):E585-90. 2007
 22. Graunaite I, Lodiene G, Maciulskiene V. Pathogenesis of apical Periodontitis: a literature review. *J. Oral Maxillofacial Res*,2(4), 2011.
 23. Kiss Csongor. Cell-to-cell interactions. *Endodontic Topics*, 8,88-103, 2004.
 24. Lin LM, Rosenberg PA. Repair and regeneration in endodontics. *Int Endod J*. Oct;44(10):889-906. 2011.