

Fisiopatologia del complesso pulpo-dentinale

Nella gestione quotidiana di un caso endodontico conservativo, la nostra attenzione viene di frequente focalizzata sia sul tipo di materiali o tipo di strumenti da utilizzare, sia su come comportarci in una determinata situazione in base al nostro background di conoscenze. L'anatomia e la fisiopatologia, una volta affrontato lo scoglio di un esame universitario, passano spesso in secondo piano rispetto alla tecnica e alla merceologia. Nel caso specifico di una procedura come la gestione dell'esposizione pulpare, avere una conoscenza specifica dell'anatomia della polpa, della sua reazione a uno stress nocivo e delle risposte riparative e rigenerative è di fondamentale importanza per capire in primis come gestire questo tessuto e successivamente comprendere quale sarà l'interazione con i materiali da incappucciamento che andremo a utilizzare. Nei paragrafi che seguiranno illustreremo l'anatomia e la fisiopatologia della polpa per rendere le nostre scelte cliniche semplici e consapevoli.

Cenni di anatomia

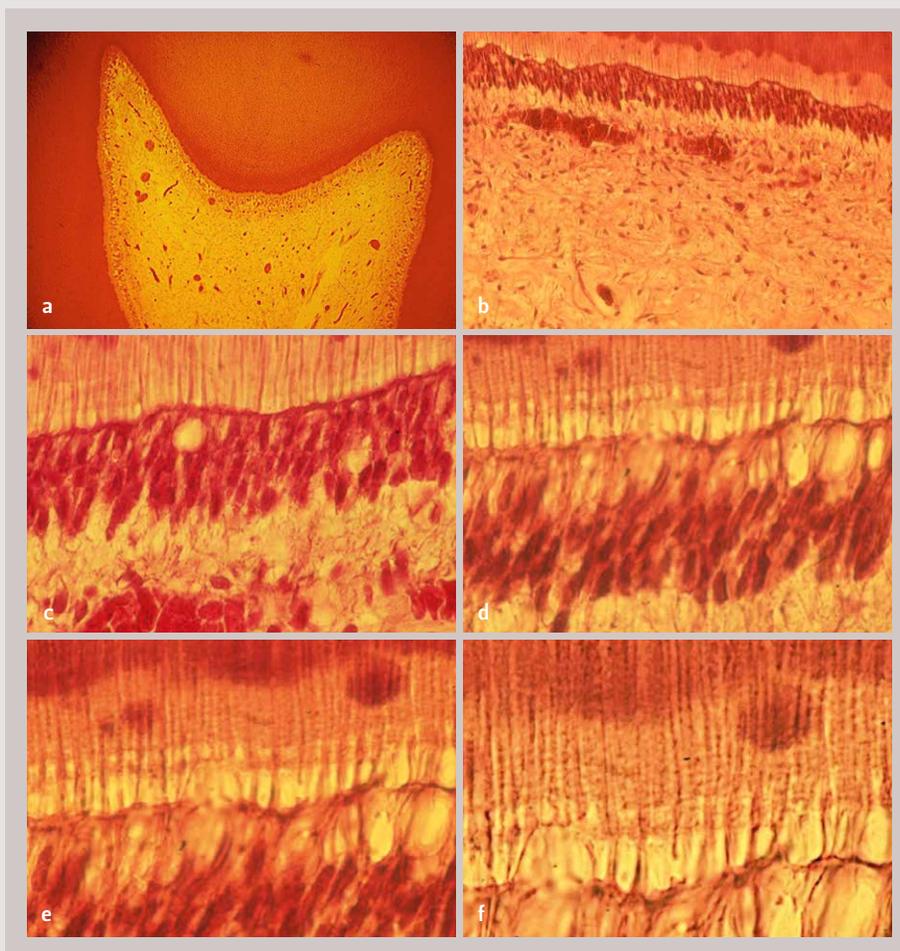
In un dente vivo, la polpa e la dentina sono interconnesse nella fisiologia e nella patologia, creando un complesso chiamato pulpo-dentinale (📖 2.1, 2.2).

Ogni elemento dentale, in dentizione decidua o definitiva, viene irrorato da una ramificazione dell'arteria mascellare interna che, passando attraverso gli apici e all'interno delle radici, attraversa la polpa (📖 2.3) per poi sfociare in un plesso capillare terminale nello strato sotto-odontoblastico. La densità capillare, quasi nulla nel centro della polpa, aumenta in maniera esponenziale verso la periferia.^{1,2} Il completamento del circolo sanguigno è assicurato dalle vene pulpari che, passando attraverso le pareti radicolari, fuoriescono dall'apice e defluiscono nelle vene alveolari superiori e inferiori.

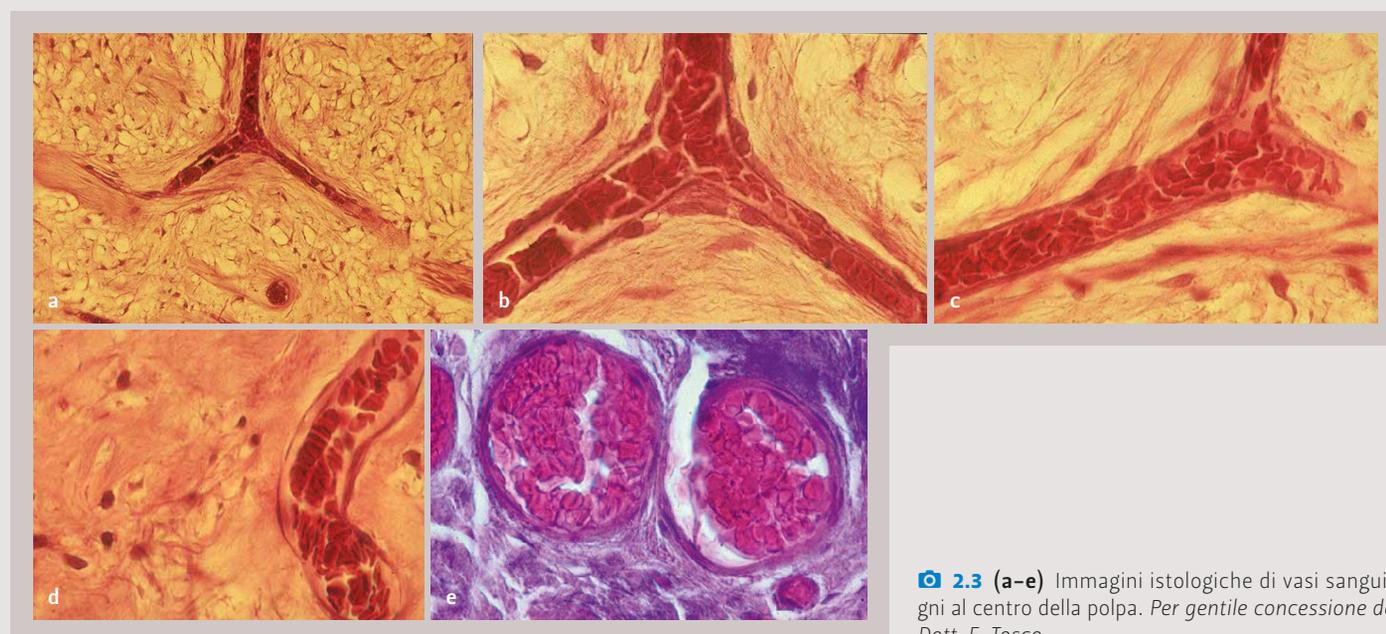
Dall'apice di ogni elemento dentale, oltre a vene e arterie, passano fibre nervose di diametro variabile da 2 a 12 micron che, dapprima raggruppate in un fascio, si ramificano poi in direzione apico-coronale per distribuirsi uniformemente fino allo strato odontoblastico (📖 2.4-2.7). Alcune fibre amieliniche, appartenenti al sistema nervoso simpatico, regolano attraverso i segnali elettrici il diametro vasale,³ mentre fibre mieliniche sensitive, appartenenti al sistema trigeminale, ramificandosi tra gli odontoblasti e nella prima porzione dei tubuli dentinali garantiscono la trasduzione dei segnali nocicettivi.⁴ Nel dente appena eretto la maggior parte delle terminazioni nervose per numero e concentrazione si trovano nel cornetto pulpare con il 40% dei tubuli dentinali innervati.



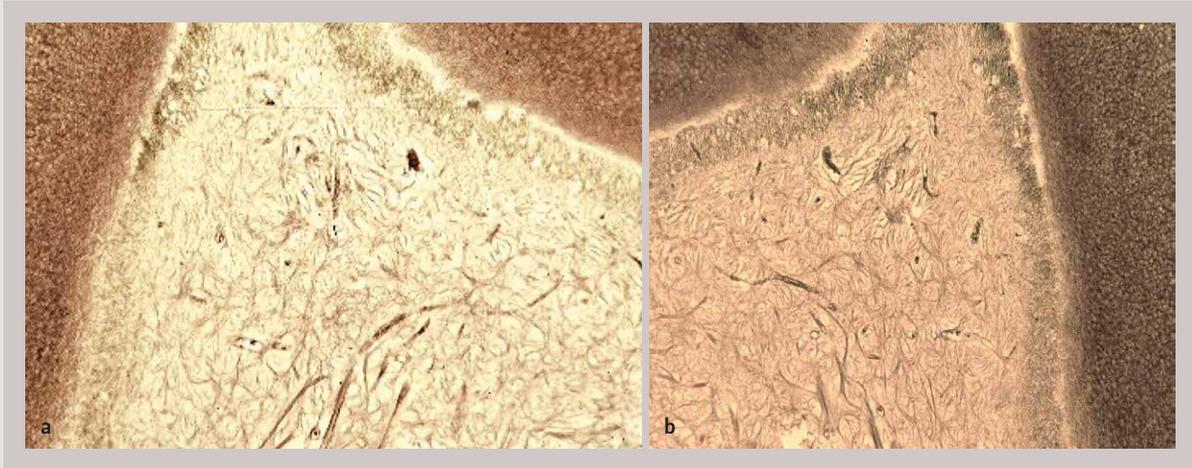
2.1 Rappresentazione grafica del complesso pulpo-dentinale di un dente integro.



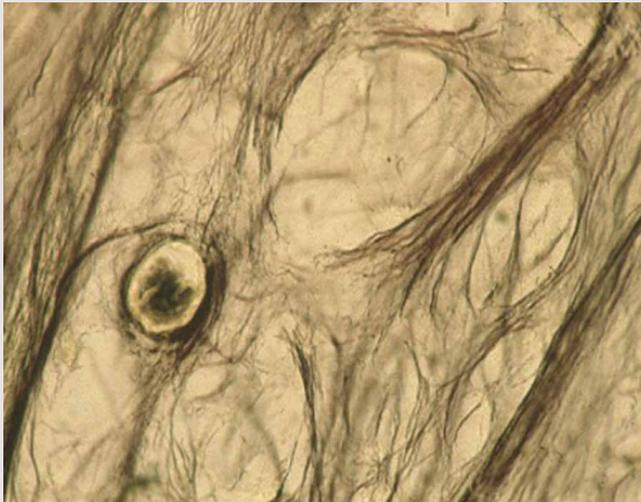
2.2 (a-f) Ingrandimenti del complesso pulpodentinale. Si notano numerosi vasi al di sotto del plesso sub-odontoblastico, in prossimità della zona povera di cellule del Weil. *Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.*



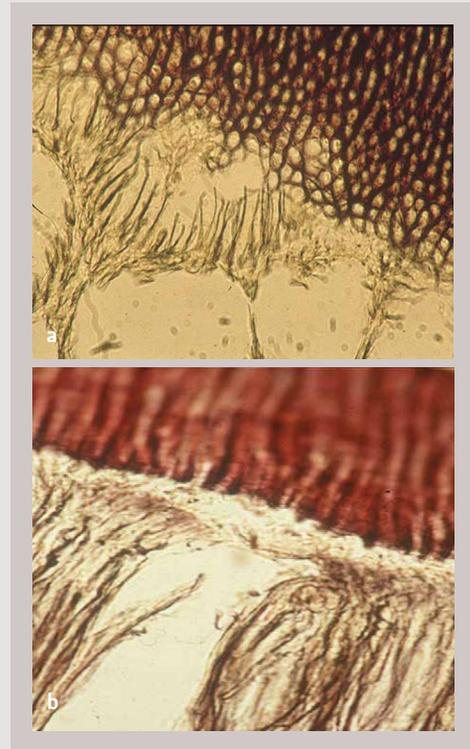
2.3 (a-e) Immagini istologiche di vasi sanguigni al centro della polpa. *Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.*



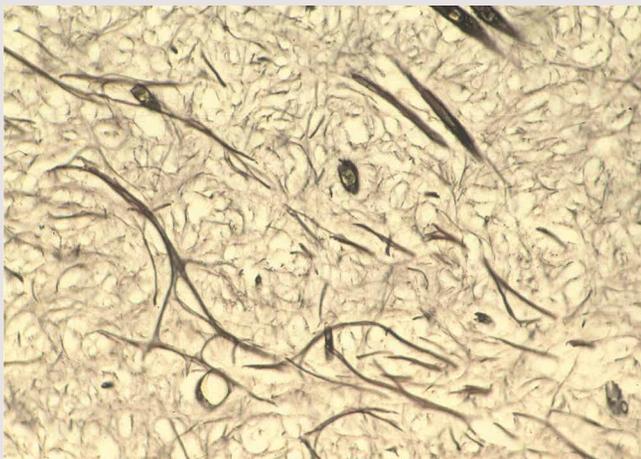
2.4 (a,b) Immagini del fascio nervoso nella polpa periferica subodontoblastica. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



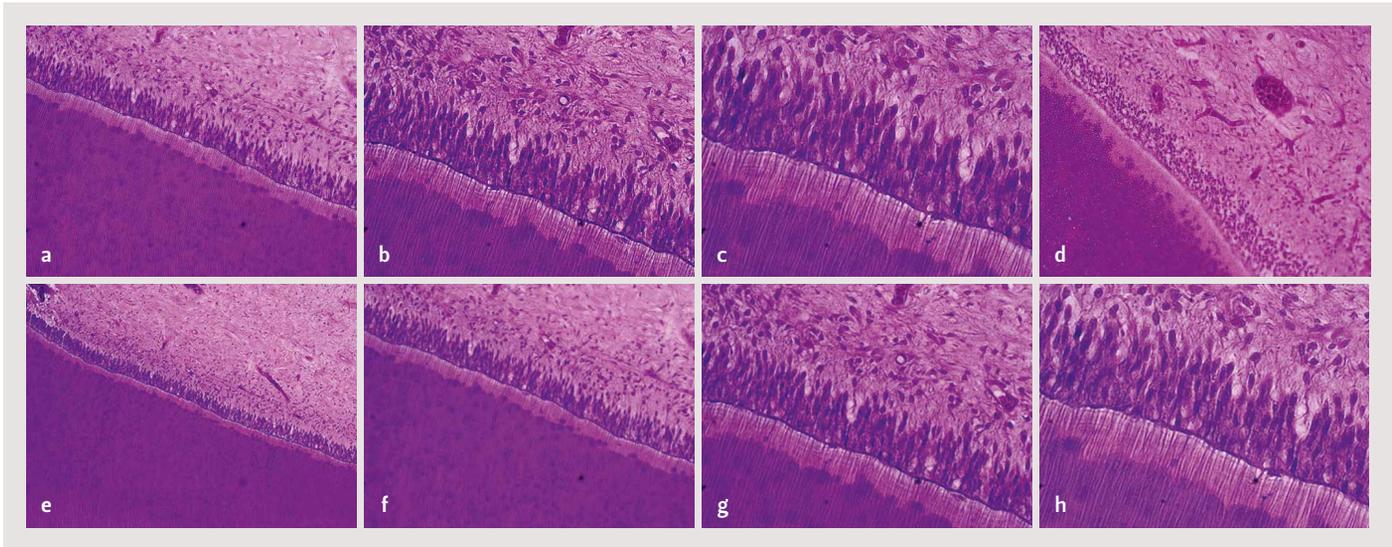
2.5 Fibre nervose e collagene assieme. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



2.6 (a,b) Fibre nervose che entrano nei tubuli dentinali. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



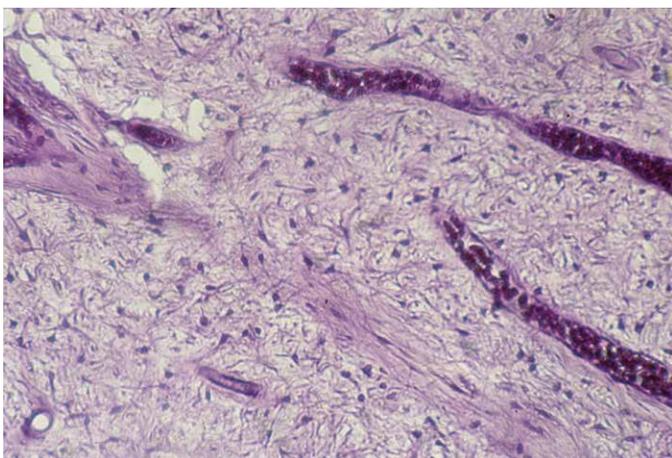
2.7 Immagine del fascio nervoso nella polpa centrale (plessus di Raschkow). Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



2.8 (a-h) Immagine della polpa periferica e del complesso pulpo dentinale. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.

Questa percentuale scende al 4,8% nelle parti laterali della polpa coronale e all'1% nelle regioni cervicali.⁵ I vasi sanguigni, i nervi e le loro ramificazioni, insieme a elementi cellulari (perlopiù fibroblasti) e al tessuto connettivo lasso che li circonda, costituiscono la polpa centrale.

Spostandoci verso l'esterno in prossimità della dentina (2.8), ritroviamo dapprima lo strato di Hohl (2.9), ricco di plessi arterovenosi contenente fibroblasti e cellule bipolari in grado di differenziarsi in odontoblasti, poi lo strato acellulare di Weil (2.10-2.12), anch'esso ricco di un importante plesso capillare e nervi sensitivi ma po-

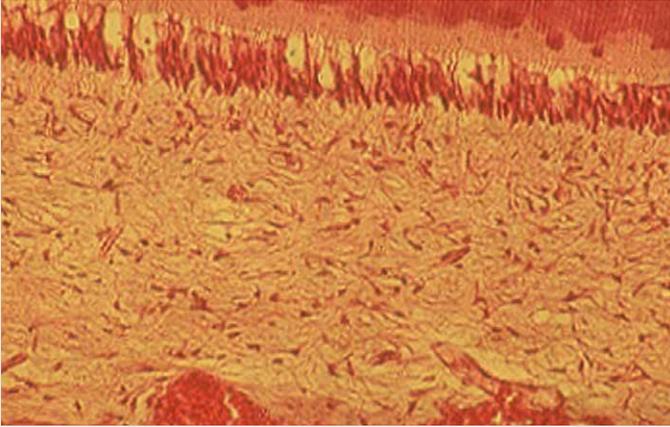


2.9 Zona cellulare di Hohl. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.

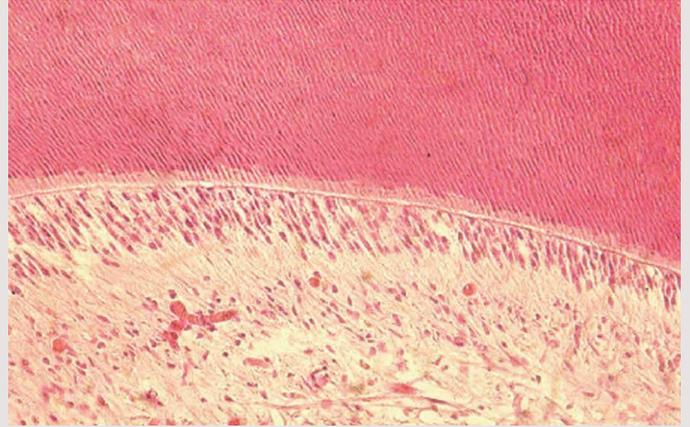
vero di cellule, e infine lo strato odontoblastico (2.13, 2.14), costituito da elementi specifici, gli odontoblasti appunto, disposti singolarmente gli uni affianco agli altri (2.15). Questi tre strati costituiscono il sistema della polpa periferica.

Dagli odontoblasti dipartono processi citoplasmatici periferici, diretti verso la giunzione smalto-dentale, chiamati fibre di Tomes, lunghi a volte oltre 3 mm⁶ e immersi in un liquido trasudato dalla polpa (2.16). Nella prima parte del processo possono essere presenti fibre nervose sensitive che trasferiscono al sistema trigeminale gli stimoli nocicettivi (2.17). Una guaina, chiamata guaina di Neuman, circonda e separa questo ambiente dal tubulo dentinale mineralizzato circostante. L'insieme di tubuli dentinali (2.18, 2.19) con il loro contenuto costituisce la dentina, a sua volta suddivisa in tre regioni concentriche distinte: la predentina (2.20) costituita da uno strato non mineralizzato di 15-20 micron di spessore, la dentina circum-pulpare che costituisce la massa principale e calcificata della dentina e la dentina mantellare periferica, anch'essa di 15-20 micron posta a diretto contatto con la giunzione smalto-cemento.

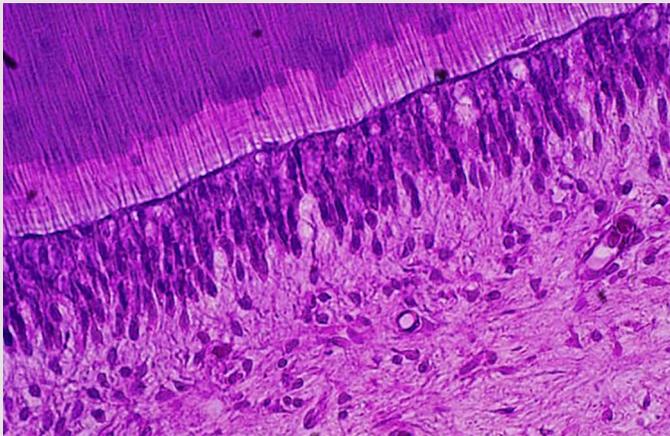
I tubuli dentinali hanno un decorso ondulato a s italiana, una forma conica dalla polpa verso la giunzione smalto-dentale e una concentrazione di 45.000/mm³ in corrispondenza della polpa.



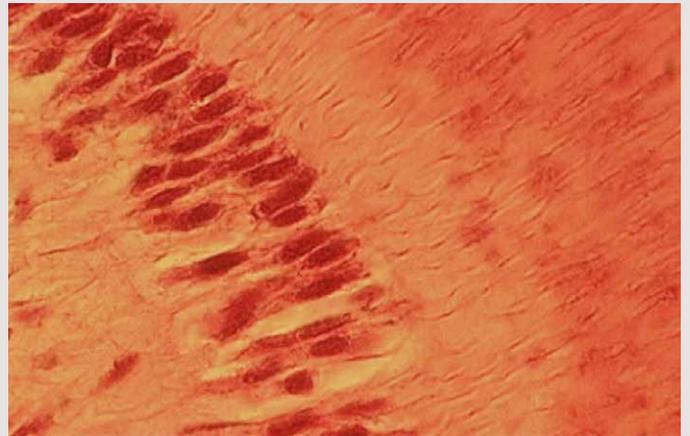
2.10 Zona di Weil. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



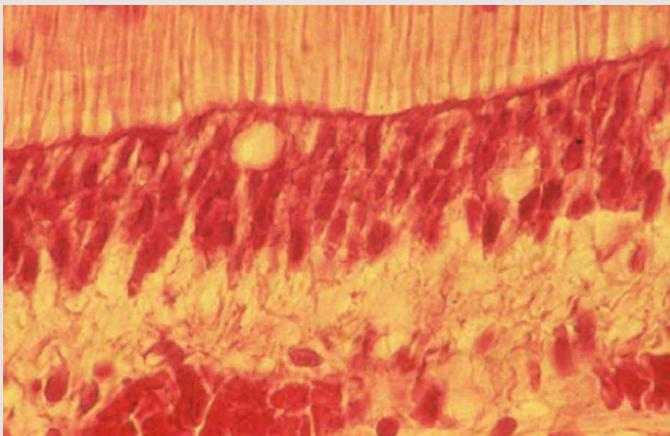
2.11 Zona di Weil in un elemento dentale giovane. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



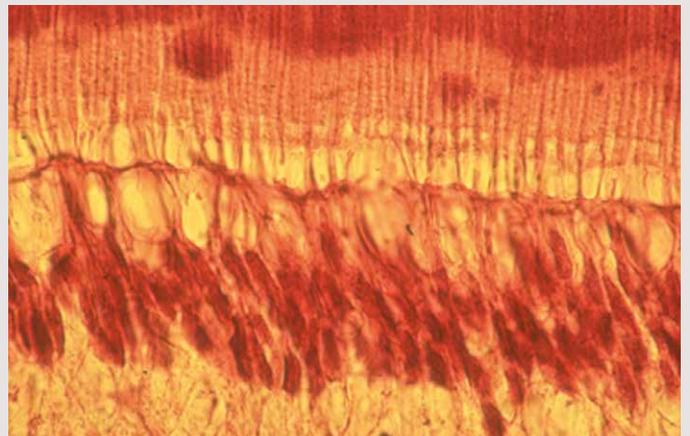
2.12 Zona di Weil a forti ingrandimenti. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



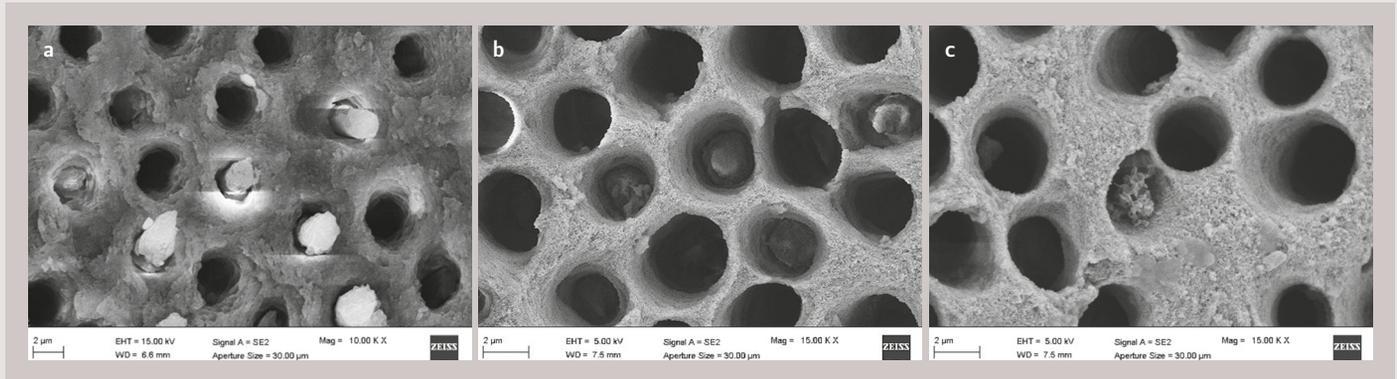
2.13 Odontoblasti di una polpa giovane. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



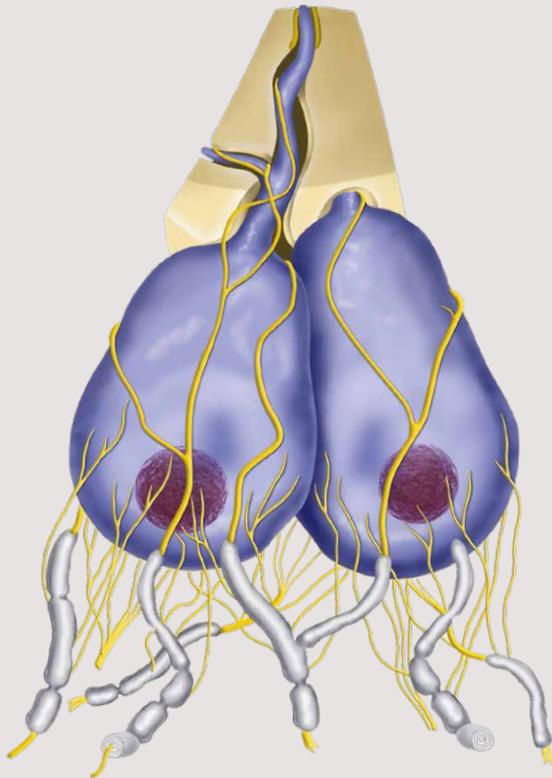
2.14 Plesso degli odontoblasti. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



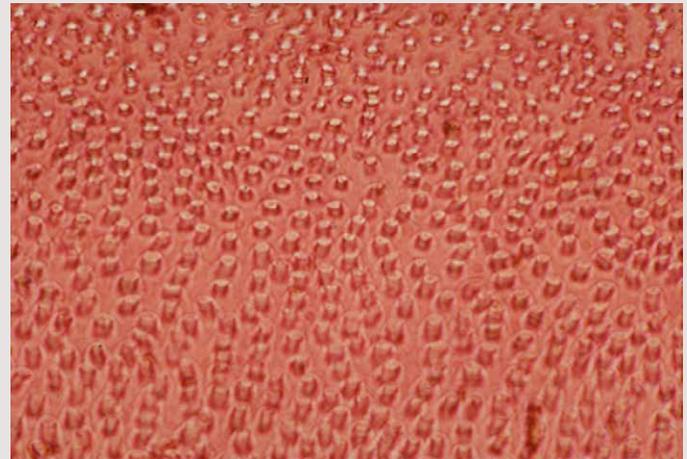
2.15 Strato degli odontoblasti, prolungamenti in predentina. Si evidenziano calcosferiti in predentina. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



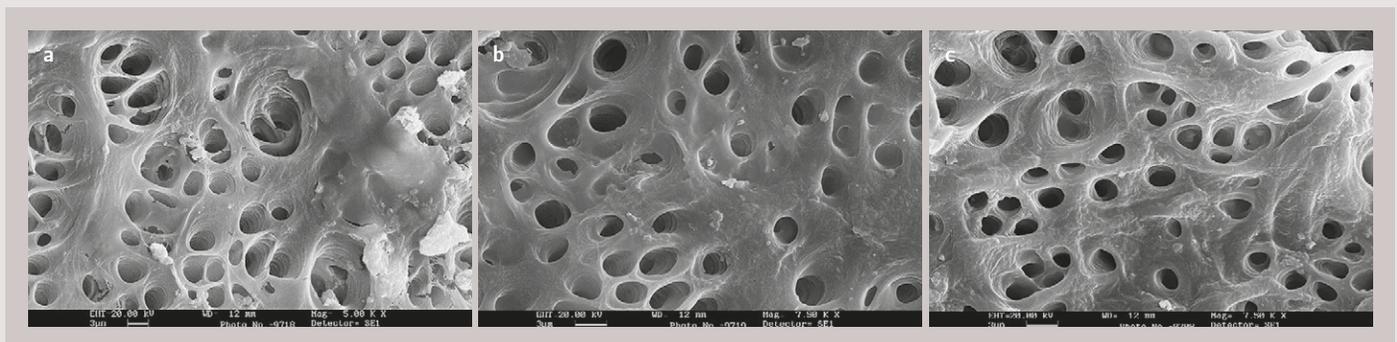
2.16 (a-c) Sezione di dentina sana dove è possibile vedere i tubuli dentinali e le fibre di Tomes. *Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.*



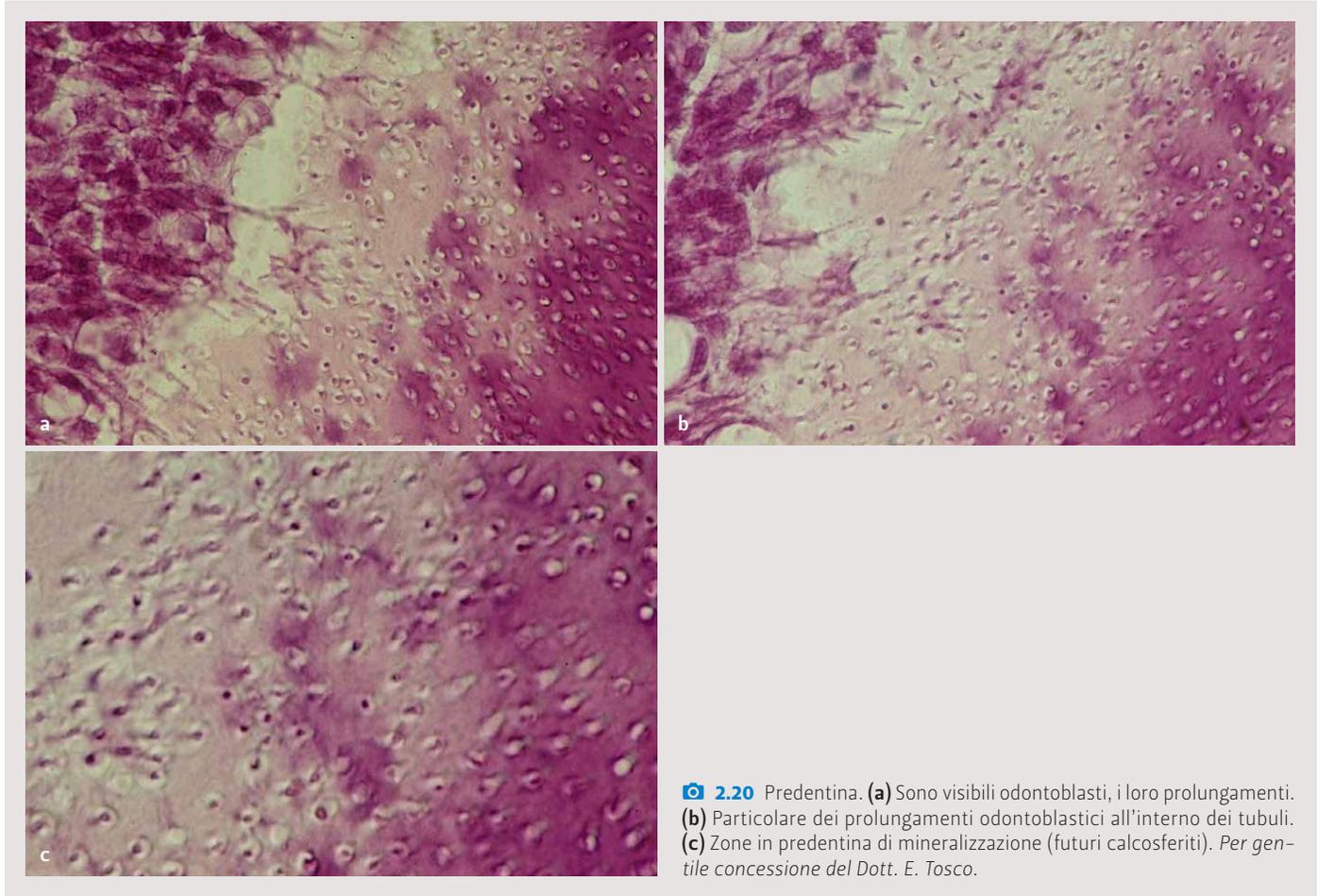
2.17 Innervazione degli odontoblasti.



2.18 Insieme dei tubuli dentinali E.E. 1200x. Immagine di aspetto tridimensionale ottenuta lavorando con i diaframmi. *Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.*



2.19 (a-c) Tubuli dentinali in visione tridimensionale. *Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.*



Fisiopatologia pulpo-dentale

Nel complesso pulpo-dentale, assistiamo a un continuo scambio di liquidi interstiziali sostenuto dal circolo sanguigno all'interno di una cavità inestensibile. La pressione pulpare, di circa 8-15 mmHg⁷ in condizioni di salute, viene compensata dalla pressione capillare (📷 2.21). Parte del liquido interstiziale per gradiente pressorio trasuda all'interno dei tubuli dentinali garantendo nutrimento ai processi odontoblastici. Per la “teoria idrodinamica”, una variazione in termini di pressione del liquido intratubulare andrebbe a stimolare le fibre sensitive generando così una sensazione di dolore.^{4,8,9}

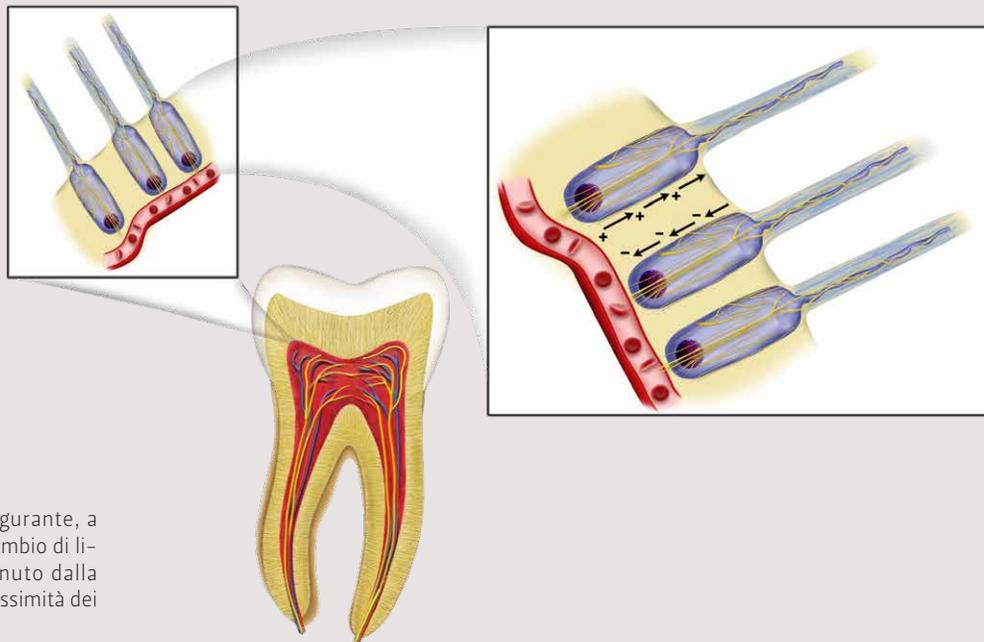
I processi odontoblastici depositano, nell'arco di tutta la vita, quantità variabili di dentina peritubulare provocando, in funzione dell'età, una riduzione crescente della pervietà dei tubuli, fino a una loro completa obliterazio-

ne. Lo stesso processo interessa anche l'estensione della polpa camerale (📷 2.22). Questa dentina prodotta nel fisiologico processo di invecchiamento prende il nome di dentina secondaria (📷 2.23).

Negli stati infiammatori, segnali molecolari (chiamati mediatori dell'infiammazione) guidano molteplici eventi vascolari modificando il fisiologico scambio di fluidi interstiziali e contestualmente a livello tissutale si assiste a una migrazione extravasale delle cellule dell'immunità.

L'infiammazione può essere acuta o cronica, con differenze in termini di modificazioni tissutali, segni e sintomi e tipi di leucociti coinvolti.

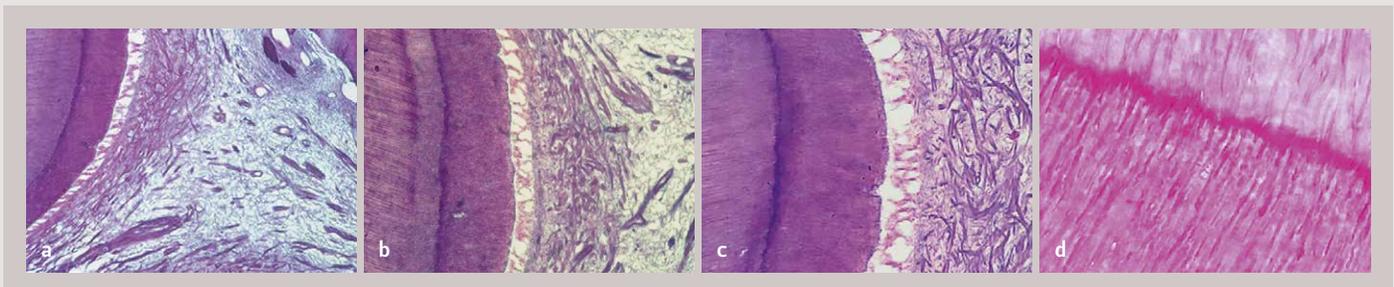
In particolare la risposta del complesso pulpo-dentale a uno stimolo nocivo è una reazione tra processi infiammatori difensivi e processi rigenerativi; l'equilibrio tra queste due fasi è di fondamentale importanza per la preservazione della vitalità pulpare¹⁰ (📷 2.24, 2.25).



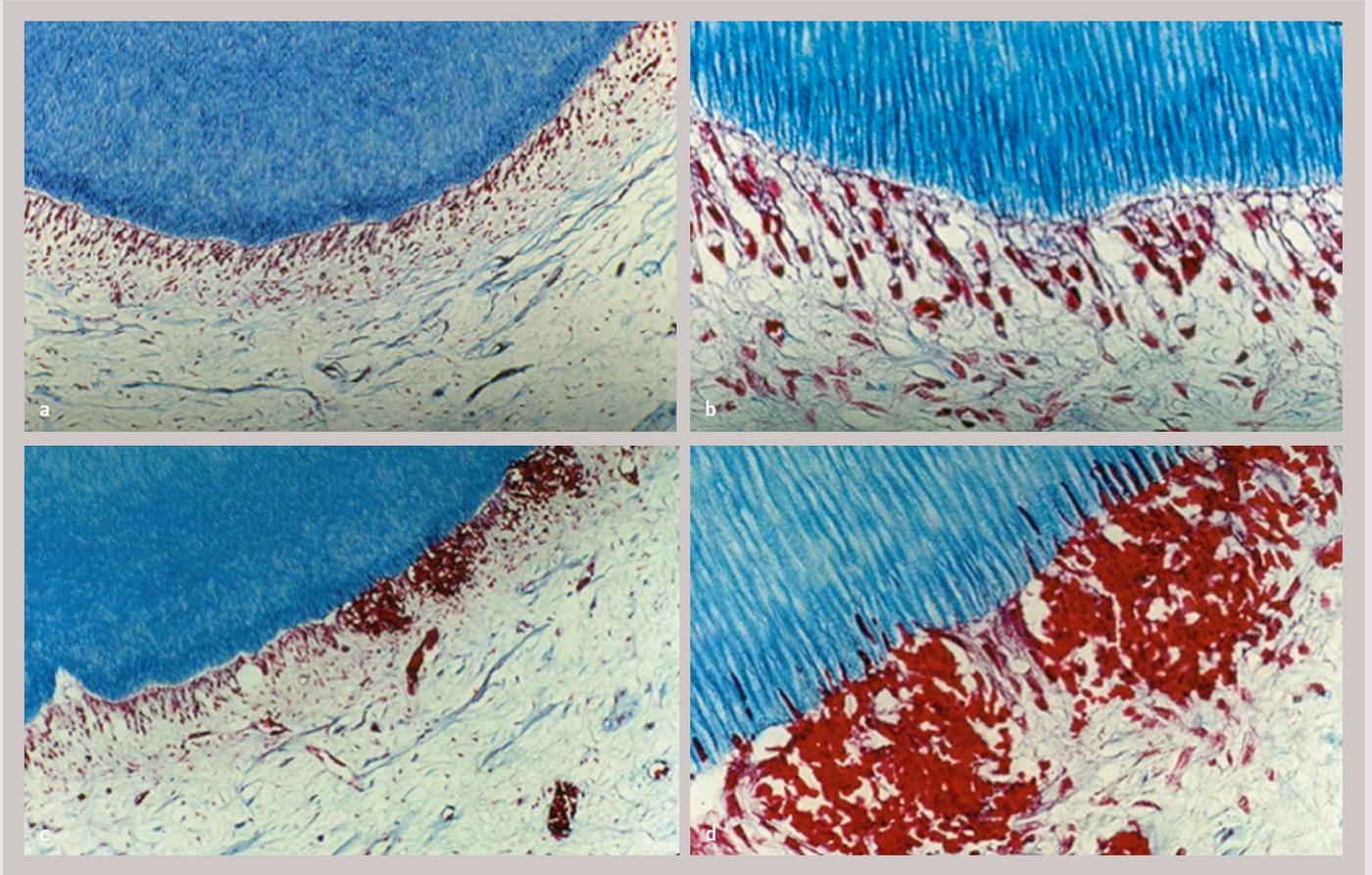
2.21 Immagine raffigurante, a più ingrandimenti, lo scambio di liquidi interstiziali sostenuto dalla pressione capillare in prossimità dei tubuli dentinali.



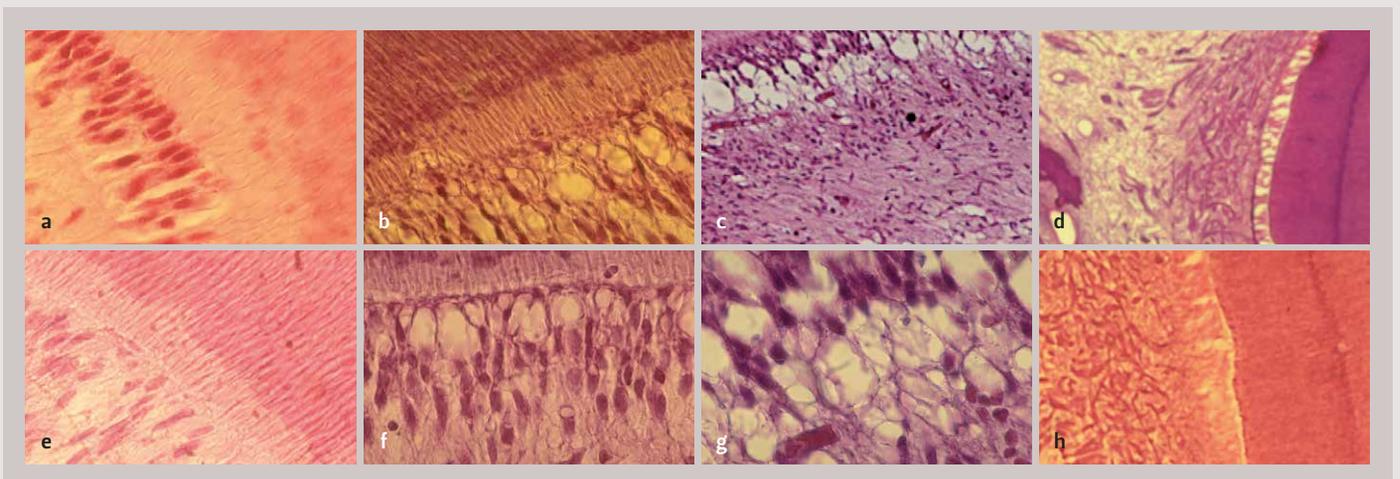
2.22 (a) Radiografia della polpa di un soggetto giovane. (b) Radiografia della polpa di un soggetto anziano con parziale obliterazione della camera pulpare e dei canali radicolari.



2.23 (a-c) Dentina secondaria a diversi ingrandimenti. (d) Linea di giunzione tra dentina primaria e dentina secondaria: si nota in dentina secondaria un minor numero di tubuli dentinali. *Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.*



2.24 (a,b) Strato di odontoblasti in condizioni normali. (c,d) Prelievo dallo stesso elemento dopo terapia conservativa. Si notano emazie extravasali e rarefazione dello strato degli odontoblasti, a testimonianza del processo infiammatorio incipiente. *Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.*



2.25 Evoluzione nelle 72 ore del processo infiammatorio cronico della polpa dentale. A 12 ore gli odontoblasti sono spinti verso l'esterno per effetto della pressione endocamerale; a 24 ore si sfaldano e si retraggono; a 48 ore si verifica la fuoriuscita delle emazie con invasione dello spazio subodontoblastico; a 72 ore comparsa di fibrosi pulpale per l'aumento dei fibroblasti e diminuzione marcata degli odontoblasti. (a,e) 12 ore. (b,f) 24 ore. (c,g) 48 ore. (d,h) 72 ore. *Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.*

Risposta dentinale a uno stimolo batterico

La maggior causa di infiammazione del complesso pulpo-dentale è la presenza di batteri nella dentina¹¹ (📷 2.26, 2.27).

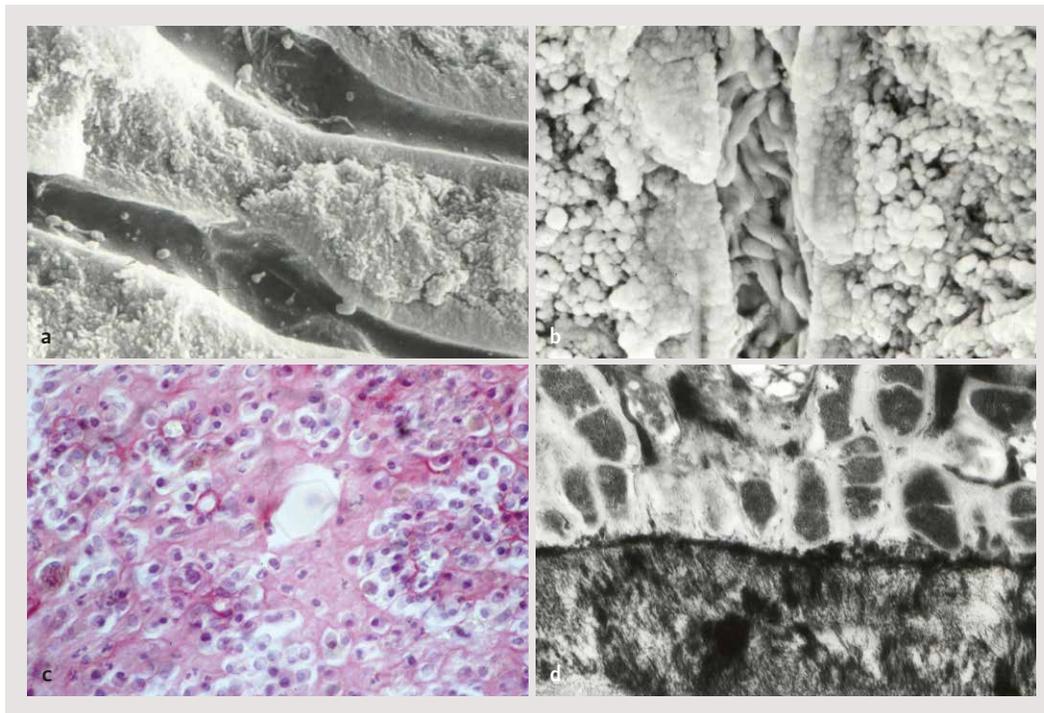
Quando l'odontoblasta capta la presenza di questi patogeni all'interno del tubulo dentinale, attiva una serie di processi difensivi. Inizialmente avvia la produzione di ossido nitrico, un neurotrasmettitore implicato nei processi vaso-dilatativi, sovraregola il processo di dentinogenesi obliterando l'estremità affetta del tubulo dentinale e invia dei segnali chimici (chemochine e citochine) alla polpa che verranno captati dalle cellule immunocompetenti in circolazione.¹² Così facendo non solo limita l'avanzare di batteri nel tubulo dentinale ma allerta le cellule competenti di una possibile minaccia (📷 2.28).

Un ulteriore meccanismo di difesa, se i batteri avanzano in direzione pulpare, è costituito dalla deposizione

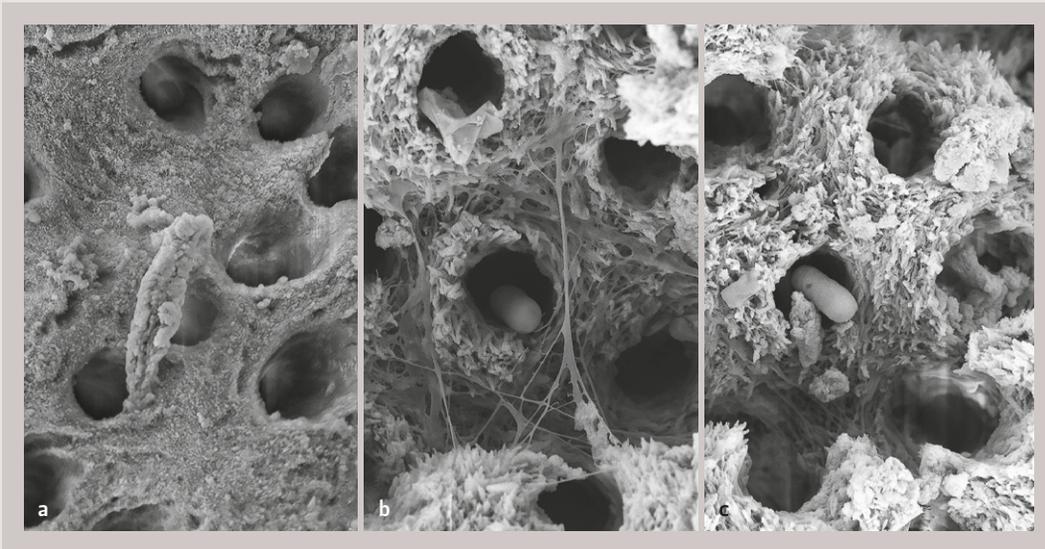
della dentina terziaria reattiva (📷 2.29), prodotta dagli odontoblasti e depositata a livello della camera pulpare¹³ (📷 2.30). È stato dimostrato che l'attivazione della produzione di dentina terziaria può essere promossa da alcune molecole bioattive liberate dalla disgregazione della dentina.¹³⁻¹⁵

A seconda della velocità della progressione batterica, la composizione della dentina terziaria assumerà una struttura più o meno organizzata. Più è rapido e importante lo stimolo nocivo, più velocemente gli odontoblasti dovranno produrre dentina, e meno organizzata sarà la sua struttura.

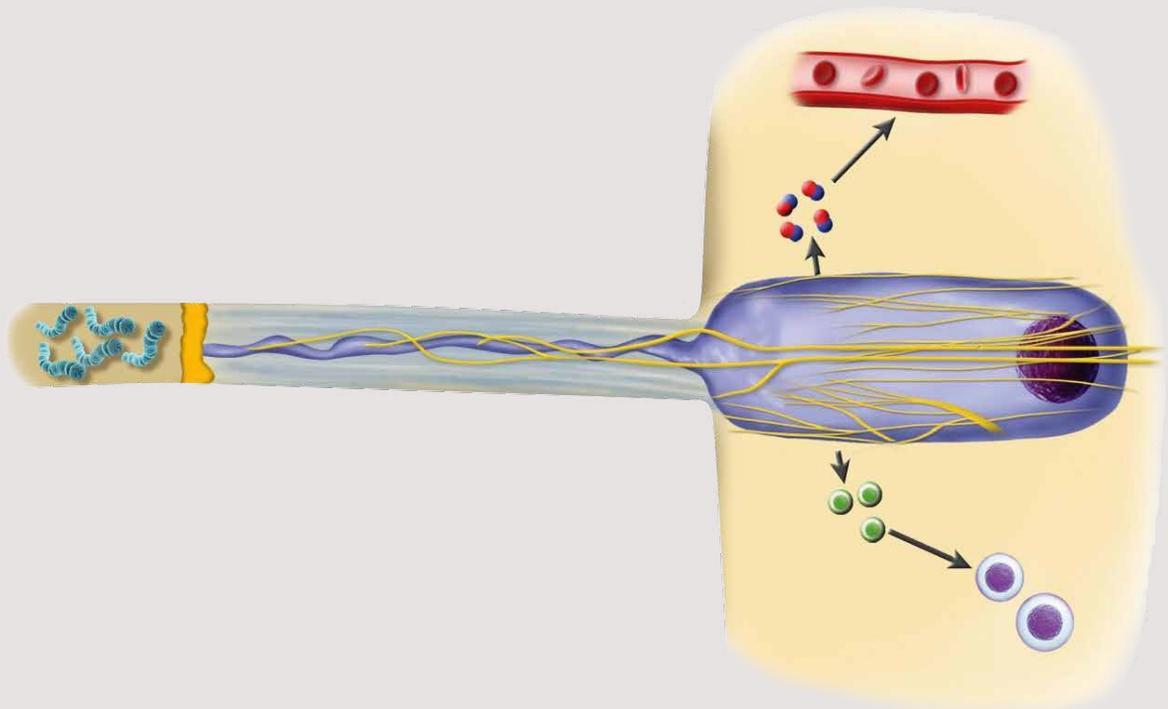
Nel caso in cui l'odontoblasta morisse nella progressione del processo patologico, le cellule staminali pulpari chiamate DPSCs (Dental Pulp Stem Cells) vengono attivate da una cascata di mediatori cellulari differenziandosi nelle cellule simil-odontoblastiche. Queste cellule neodifferenziate sono in grado di creare una dentina che prenderà il nome di dentina riparativa.



📷 2.26 Batteri all'interno dei tubuli dentinali. **(a, b)** Batteri all'interno dei vasi pulpari. **(c)** Penetrazione dei batteri all'interno di vasi pulpari al microscopio TEM. **(d)** Penetrazione batterica all'interno dei vasi pulpari (foto al TEM). Per gentile concessione dei Dott.ri V. Kaitsas e L. Fonzi.

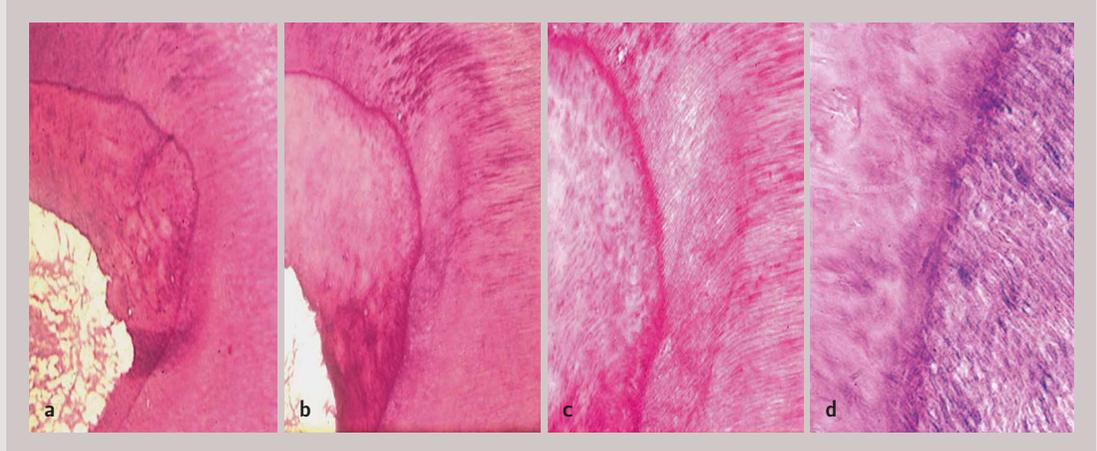


2.27 (a-c) Batteri all'interno dei tubuli dentinali. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.

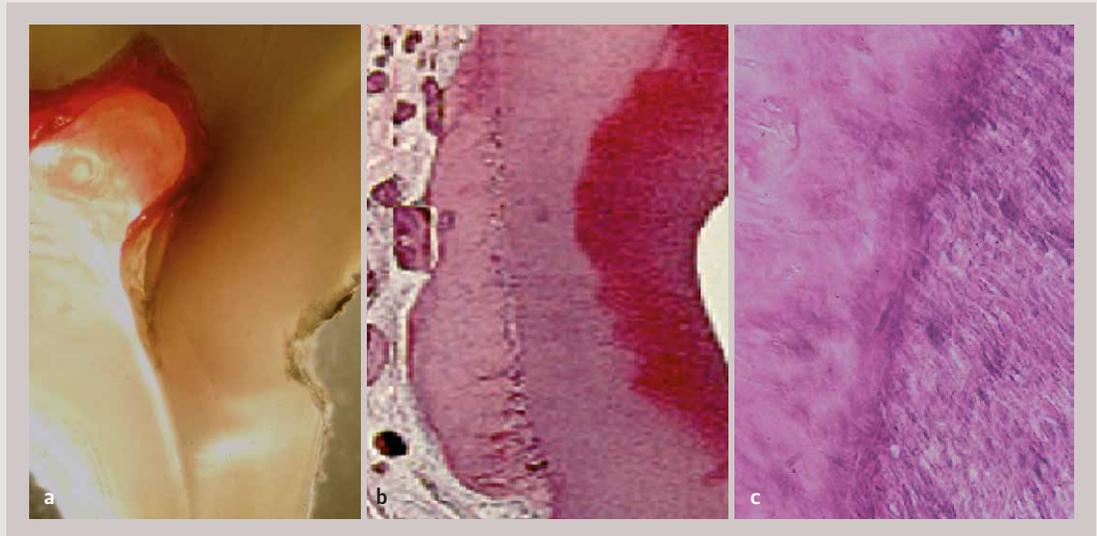


2.28 Prime difese dentinali. Quando l'odontoblasta capta la presenza di questi patogeni all'interno del tubulo dentinale, attiva una serie di processi difensivi. Inizialmente avvia la produzione di ossido nitrico, un neurotrasmettitore implicato nei processi vaso-dilatativi, sovraregola il processo di dentinogenesi obliterando l'estremità affetta del tubulo dentinale e invia dei segnali chimici (chemochine e citochine) alla polpa che verranno captati dalle cellule immunocompetenti in circolazione.

2.29 (a-c) Dentina atubulare terziaria a diversi ingrandimenti. **(d)** Dentina terziaria completamente atubulare. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



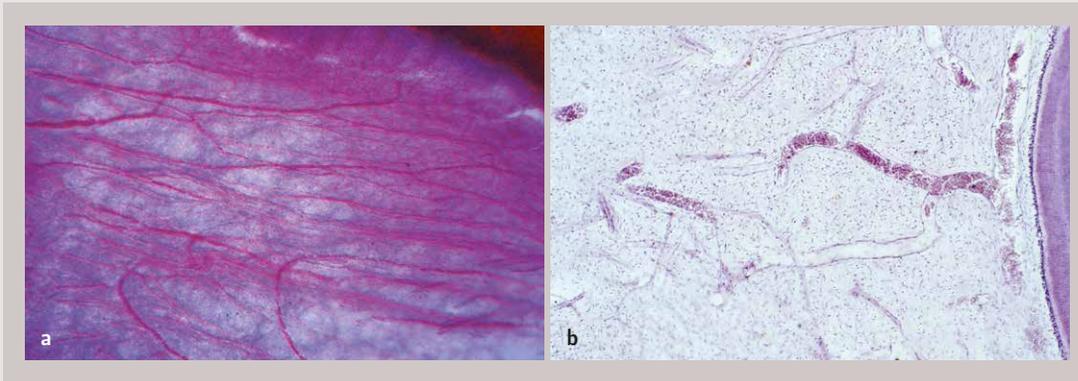
2.30 (a) Dentina terziaria in corrispondenza della carie. Preparato per usura. **(b)** Istologico della stessa zona E.E. **(c)** Linea di giunzione tra la dentina e la dentina di riparazione, atubulare 1.200x imm. Per gentile concessione del Dott. E. Tosco.



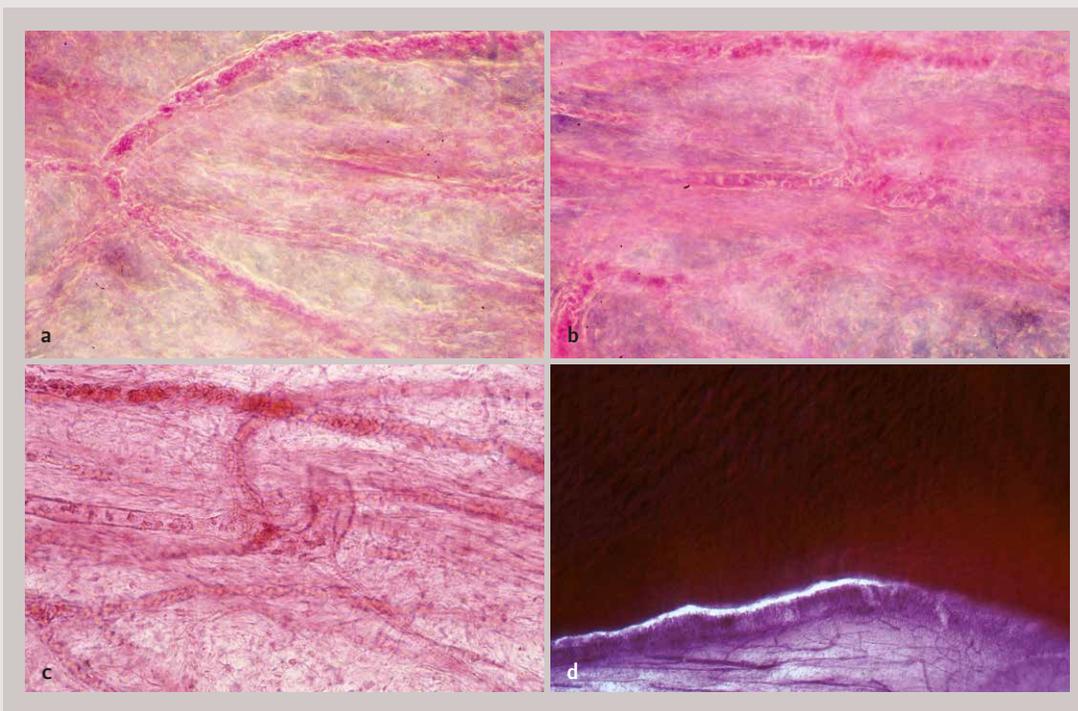
Risposta pulpare a uno stimolo batterico

Se lo stimolo batterico oltrepassa le risposte difensive dentinali, si instaura un'iniziale flogosi pulpare (2.31) che, a seconda della velocità e dell'intensità dello stimolo, può evolvere in una pulpite acuta o cronica (2.32). La pulpite diventa cronica quando lo stimolo persiste o c'è un'interferenza nei processi di guarigione.

L'infiammazione termina quando la causa viene eliminata o i mediatori di infiammazione vengono inibiti o i mediatori che inibiscono l'infiammazione sono attivati o prodotti. Quando il processo carioso è prossimo alla camera pulpare, alcuni odontoblasti, esposti alle tossine batteriche, vengono lesionati irreversibilmente. Con la morte di queste cellule vengono liberati alcuni mediatori di flogosi che hanno il compito di richiamare le cellule dell'immunità dove è necessario. Il calibro dei vasi aumenta, così come la loro permeabilità.



2.31 Tessuto pulpare affetto da iperemia pulpare. Moderata vasodilatazione del tessuto pulpare. **(a)** Area centrale. **(b)** Area periferica. Per gentile concessione dei Dott.ri V. Kaitsas e L. Fonzi.

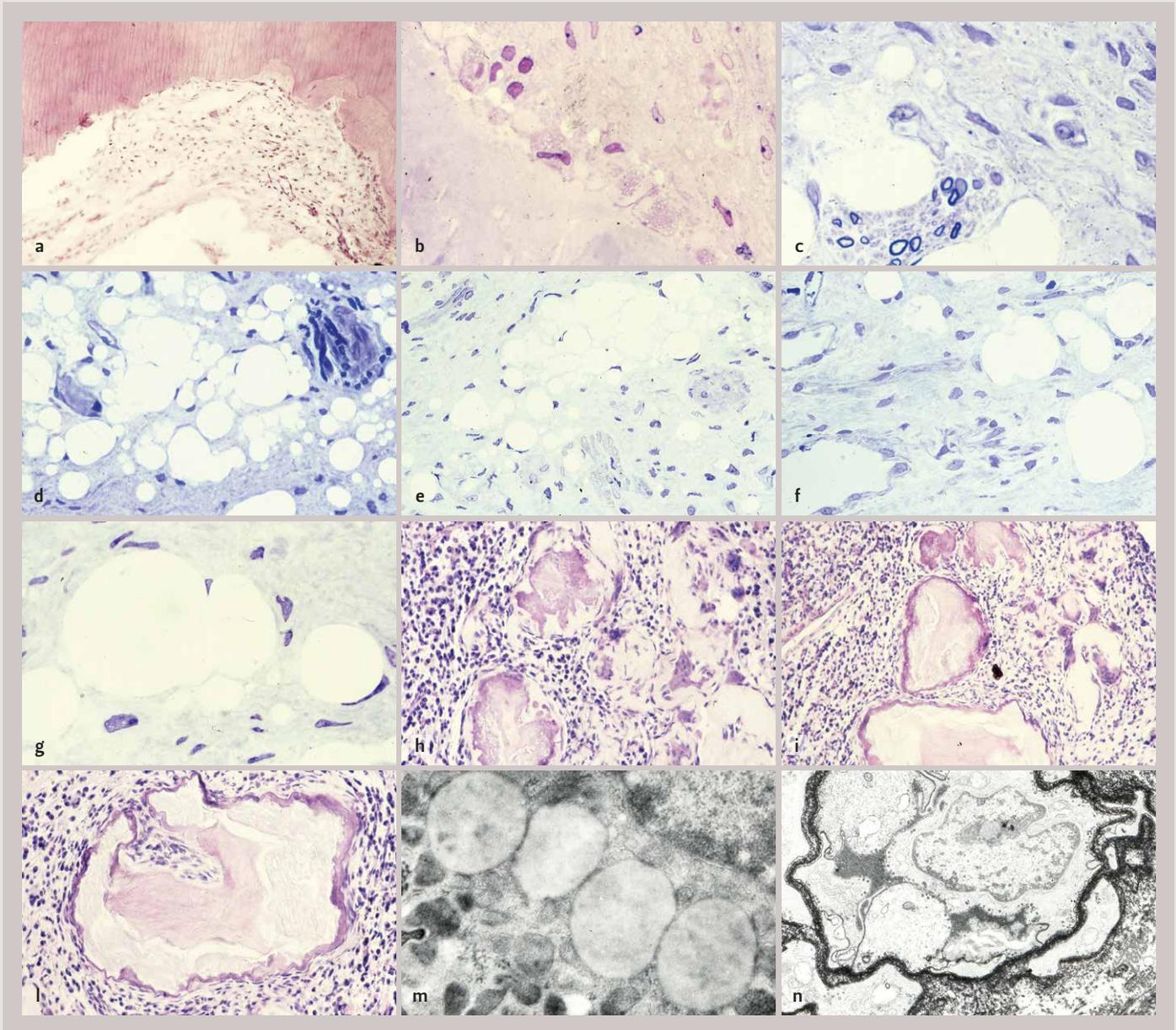


2.32 (a-d) Tessuto pulpare affetto da pulpite, vasodilatazione diffusa del tessuto pulpare radicolare. Per gentile concessione dei Dott.ri V. Kaitsas e L. Fonzi.

Nell'infiammazione pulpare acuta si assiste a una massiva penetrazione tessutale dei leucociti eosinofili e PMN che determinano comparsa di micro-ascessi e un aumento della pressione camerale. In alcuni casi la pressione è talmente elevata che gli odontoblasti vengono sospinti all'interno dei tubuli dentinali. Se l'infiammazione persiste e si generalizza, la reversibilità del processo può venir meno per l'inevitabilità delle pareti camerale e il conseguente danno ischemico da insufficiente drenaggio linfatico e venoso.¹⁶

Il quadro si complica in questi casi evolvendo da un'infiammazione acuta in una ascessuale caratterizzata da una formazione diffusa di ascessi e da una liberazione di enzimi proteolitici a livello tessutale dal collasso dei PMN. Questi fenomeni ascessuali contestualmente all'ipossia e alla stasi venosa e linfatica portano irrimediabilmente alla necrosi della polpa (2.33).

Per avere una completa *restitutio ad integrum*, il danno tessutale deve essere di moderata entità e lo stimolo nocivo deve essere limitato nel tempo.



2.33 Tessuto pulpare affetto da necrosi. **(a,b)** Tessuto pulpare necrotico. **(c,d)** Vacuoli nel tessuto pulpare coronale e penetrazione batterica. **(e-l)** Necrosi pulpare diffusa. **(m,n)** Vacuoli nel tessuto pulpare coronale. Per gentile concessione dei Dott.ri V. Kaitsas e L. Fonzi.

Evoluzione del processo pulpitico al periapice

La naturale evoluzione di una pulpite dentale, se gli agenti che l'hanno provocata non vengono eliminati o neutralizzati, consiste nell'estensione dell'infiammazione nella zona del periapice. Questo processo avviene nella fase iniziale di una patologia chiamata periodontite apicale acuta (PAA).

Da un punto di vista istopatologico questa patologia è caratterizzata da una predominanza di eventi vascolari rispetto a quelli cellulari, dove nello specifico le cellule immunitarie implicate risultano essere i neutrofili.

Spesso in questi casi assistiamo a livello radiografico ad un allargamento dello spazio parodontale periapicale (📷 2.34).

Lo spazio del legamento parodontale e la lamina dura sono infatti le prime strutture periradicolarie influenzate dall'accumulo di un essudato sieroso¹⁷ e le prime a subire cambiamenti apprezzabili a livello radiografico.^{18,19}

Tale condizione, però, ha una rapida e frequente evoluzione verso la cronicizzazione. La presenza prolungata di



📷 2.34 Radiografia endorale in cui è possibile evidenziare un iniziale allargamento dello spazio parodontale sotto l'elemento 4.5.

batteri e dei loro prodotti di degradazione, specialmente di *Streptococcus mutans* e *Porphyromonas endodontalis*, induce in tempi relativamente brevi lo sviluppo di citochine da parte delle cellule della serie monocitaria e attiva l'azione degli osteoclasti.²⁰

È noto che, oltre all'attivazione osteoclastica, la presenza di lipopolisaccaridi di membrana cellulare batterica porta rapidamente all'attivazione di una cascata di eventi vascolari e proliferativi cellulari.²¹

In breve tempo il nostro sistema immunitario crea, attraverso l'attivazione degli osteoclasti, lo spazio per la formazione di una barriera costituita da fibroblasti e cellule del sistema vascolare e allo stesso tempo recluta macrofagi, linfociti e plasmacellule per contrastare la proliferazione batterica.²² Questo processo prende il nome di periodontite apicale cronica.

Nella sua forma granulativa, più comunemente nota come granuloma apicale, la lesione appare radiograficamente circoscritta e di aspetto nodulare poiché delimitata da fibrille di collagene (📷 2.35).

In questa formazione coesistono una rete capillare neoformata, macrofagi, fibroblasti e fibre collagene, neutrofili polimorfonucleati, plasmacellule, linfociti T e B, eosinofili se la patologia ne può giustificare la presenza.²²

Le lesioni croniche granulomatose possono rimanere "dormienti" e senza sintomi per lunghi periodi di tempo senza evidenti cambiamenti nello stato radiografico, instaurando un delicato equilibrio tra i batteri confinati all'interno del canale e le cellule immunitarie al periapice.

Questo equilibrio in alcuni casi può essere interrotto e portare a una riacutizzazione della periodontite in forma essudativa, altrimenti detta ascesso periapicale (📷 2.36).

L'ascesso periapicale può apparire radiograficamente come una lesione più estesa del granuloma con caratteristiche istologiche simili a una lesione infiammatoria acuta. In questi casi infatti a livello cellulare è presente un focolaio di infiammazione caratterizzato dalla presenza di una raccolta di polimorfonucleati in un granuloma già esistente. Si tratta quindi di un pregresso granuloma con aree variabili di infiammazione acuta.²³



2.35 (a) Lesione granulomatosa periapicale. Per gentile concessione del Dott. L. Giardino. (b) Aspetto del periapici in elemento dentale con patologia pulpare irreversibile. Per gentile concessione del Dott. N. Perrini. (c) Radice dentale con processo infiammatorio cronico che ingloba l'apice radicolare. Per gentile concessione del Dott. N. Perrini.



2.36 Radiografia endorale in cui è possibile evidenziare una grande rarefazione ossea attorno all'elemento 4.5.

Guarigione

La guarigione dopo la cronicizzazione di un processo pulpitico, può avvenire solo se la causa infiammatoria viene eliminata. In una polpa necrotica infetta, l'inestensibilità delle pareti canalari e la mancata irrorazione del tessuto circostante all'area di necrosi, impediscono all'organismo da solo di eradicare l'infezione. Per tale motivo per ottenere la guarigione di un dente affetto da una pulpite cronica, l'eliminazione del tessuto necrotico e dei batteri all'interno dei canali

radicolari, mediante una corretta cura endodontica, rappresenta il primo passo per la risoluzione del quadro infiammatorio.²⁴

Dopo la decontaminazione dello spazio endodontico, è stato osservata la formazione di uno strato osteoide dopo solo sei giorni dall'inizio della guarigione.²⁵ L'esito del processo di guarigione può portare, a seconda del fenomeno infettivo precedente e delle cinetiche cellulari coinvolte nel processo riparativo, ad una completa *restitutio ad integrum* o alla formazione di tessuto fibroso periapicale.²²

BIBLIOGRAFIA

1. Avery J. Repair potential of the pulp. *J Endod.* 1981;7(5): 205-12.
2. Dahl E, Mjor IA. The fine structure of the vessels in the human dental pulp. *Acta Odontol Scand.* 1973;31(4):223-30.
3. Heyeraas Tønder K, Næss G. Nervous control of blood flow in the dental pulp in dogs. *Acta Physiol Scand.* 1978;104(1):13-23.
4. Byers MR, Närhi MVO, Mecifi KB. Acute and chronic reactions of dental sensory nerve fibers to cavities and desiccation in rat molars. *Anat Rec.* 1988;221(4):872-83.
5. Byers MR. Development of sensory innervation in dentin. *J Comp Neurol.* 1980;191(3):413-27.
6. Mjör IA, Sveen OB, Heyeraas KJ. Pulp-dentin biology in restorative dentistry. Part 1: normal structure and physiology. *Quintessence Int.* 2001;32(6):427-46.
7. Van Hassel HJ. Physiology of the human dental pulp. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol.* 1971;32(1):126-34.
8. Taylor PE, Byers MR, Redd PE. Sprouting of CGRP nerve fibers in response to dentin injury in rat molars. *Brain Res.* 1988;461(2):371-76.
9. Brännström M. The hydrodynamic theory of dentinal pain: Sensation in preparations, caries, and the dentinal crack syndrome. *J Endod.* 1986;12(10):453-57.
10. Cooper PR, Holder MJ, Smith AJ. Inflammation and regeneration in the dentin-pulp complex: A double-edged sword. *J Endod.* 2014;40(4 SUP-PL.):S46-S51.
11. Love R, Jenkinson HF. Invasion of Dentinal Tubules by Oral Bacteria. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:171-83.
12. Farges JC, Alliot-Licht B, Renard E et al. Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators Inflamm.* 2015;2015.
13. Smith AJ, Cassidy N, Perry H et al. Reactionary dentinogenesis. *Int J Dev Biol.* 1995;39(1):273-80.
14. Smith AJ, Scheven BA, Takahashi Y et al. Dentine as a bioactive extracellular matrix. *Arch Oral Biol.* 2012;57(2):109-21.
15. Simon SR, Berdal A, Cooper PR et al. Dentin-pulp complex regeneration: from lab to clinic. *Adv Dent Res.* 2011;23(3):340-45.
16. Baratieri A, Rumi G. Il sistema linfatico nella polpa dentale umana durante i processi infiammatori. *Minerva Stomatol.* 1982;31(5):539-44.
17. Kovačević M, Tamarut T, Jonjić N et al. The transition from pulpitis to periapical periodontitis in dogs' teeth. *Aust Endod J.* 2008;34(1):12-18.
18. Nicholls E. *Endodontics.* 3rd ed. John Wright & Sons 1984.
19. Goaz PW. *Oral Radiology: Principles and Interpretation.* CV Mosby Co 1982.
20. Jiang J, Li H, Fahid FS et al. Quantitative Analysis of Osteoclast-Specific Gene Markers Stimulated by Lipopolysaccharide. *J Endod.* 2006;32(8):742-46.
21. Carratù P, Amato M, Riccitiello F et al. Evaluation of Leakage of Bacteria and Endotoxins in Teeth Treated Endodontically by Two Different Techniques. *J Endod.* 2002;28(4):272-75.
22. Gagliani M, Berutti E. In: *SIE, Manuale di endodonzia.* 2a ed. Edra 2021.
24. Ricucci D. *Patologia e clinica endodontica.* Edizioni Martina 2009.
23. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. Tooth survival following non-surgical root canal treatment: A systematic review of the literature. *Int Endod J.* 2010;43(3):171-89.
25. Khayat A. Histological Observations Of Periradicular Healing Following Root Canal Treatment. *Aust Endod J.* 2005;31(3):101-105.

