چکیده مراجع دندانپزشکی CDR اندودانتیکس

اینگل ۲۰۱۹ (جلد دوم)

به کوشش:

دکتر فروغ خدادادنژاد

(عضو هیئت علمی دانشکده دندانپزشکی آزاد اسلامی تهران)

دکتر نفیسه فرجیان‌زاده

(عضو هیئت علمی دانشکده دندانپزشکی شاهد)

دکتر شیوا ایروانی

(عضو هیئت علمی دانشکده دندانپزشکی شهرکرد)

سرشناسه	:	خدادادنژاد، فروغ، ۱۳۶۷–، گردآورنده
عنوان و نام پدیدآور	:	چکیده مراجع دندانپزشکی CDR اندودنتیکس اینگل ۲۰۱۹/ به کوشش فروغ خدادادنژاد، نفیسه فرجیان‌زاده، شیوا ایروانی.
مشخصات نشر	:	تهران: شایان‌نمودار، ۱۴۰ –
مشخصات ظاهری	:	ج.: مصور، جدول.
شابک	:	۹۷۸–۹۶۴–۲۳۷–۶۲۱–۶ :دوره ؛ ۹۷۸–۹۶۴–۲۳۷–۶۲۰–۹ :ج.۲
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	فهرست‌نویسی بر اساس جلد دوم، ۱۴۰۰.
یادداشت	:	کتاب حاضر برگرفته از کتاب "Ingle's endodontics ,۷ ۲۰۱۹" اثر ایلن راتستاین، جان‌آید اینگل است.
یادداشت	:	کتاب حاضر قبلا به صورت تک‌جلد توسط همین ناشر در سال ۱۳۹۹ منتشر شده است.
موضوع	:	آندودونتیک
موضوع	:	Endodontics
موضوع	:	دندان -- مغز -- بیماری‌ها
موضوع	:	Dental pulp -- Diseases
شناسه افزوده	:	فرجیان‌زاده، نفیسه، ۱۳۶۹–، گردآورنده
شناسه افزوده	:	ایروانی، شیوا، ۱۳۶۷–، گردآورنده
شناسه افزوده	:	راتستاین، ایلن
شناسه افزوده	:	Rotstein, Ilan
شناسه افزوده	:	اینگل، جان آید، ۱۹۱۹–۲۰۱۷م.
شناسه افزوده	:	Ingle, John Ide ,۱۹۱۹–۲۰۱۷
رده بندی کنگره	:	RK۳۵۱
رده بندی دیویی	:	۶۱۷/۶۳۴۲
شماره کتابشناسی ملی	:	۷۶۳۴۶۷۹

نام کتاب: چکیده مراجع دندانپزشکی CDR اندودانتیکس اینگل۲۰۱۹ ـ جلد دوم

به کوشش: دکتر فروغ خدادادنژاد، دکتر نفسیه فرجیان‌زاده، دکتر شیوا ایروانی

ناشر: انتشارات شایان نمودار

مدیرتولید: مهندس علی خزعلی

طرح جلد: آتلیه طراحی شایان نمودار

حروف چینی و صفحه آرایی: انتشارات شایان نمودار

نوبت چاپ: اول

شمارگان: ۵۰۰ جلد

تاریخ چاپ: بهار ۱۴۰۰

شابک دوره: ۹۷۸–۹۶۴–۲۳۷–۶۲۱–۶

شابک جلد دوم: ۹۷۸–۹۶۴–۲۳۷–۶۲۰–۹

قیمت: ۰۰۰، ۲۰۰، ۱ ریال

شایان نمودار

دفتر مرکزی: تهران/ میدان فاطمی/ خیابان چهلستون/ خیابان دوم/ پلاک ۵۰/ بلوک B/ طبقه همکف/ تلفن: ۸۸۹۸۸۸۶۸

وب سایت: shayannemoodar.com

اینستاگرام: Shayannemoodar

(تمام حقوق برای ناشر محفوظ است. هیچ بخشی از این کتاب، بدون اجازه مکتوب ناشر، قابل تکثیر یا تولید مجدد به هیچ شکلی، از جمله چاپ، فتوکپی، انتشار الکترونیکی، فیلم و صدا نیست. این اثر تحت پوشش قانون حمایت از مولفان و مصنفان ایران قرار دارد.)

مقدمه

به نام پروردگار

کتاب "Ingle's Endodontics" یکی از مهم‌ترین رفرنس‌های معتبر اندودانتیکس می‌باشد و نسبت به ویرایش قبلی تغییرات زیادی داشته است. جلد دوم این کتاب شامل سایر فصول کتاب اصلی بوده و تکمیل کننده جلد اول می‌باشد. در این کتاب سعی شده است علاوه بر حفظ روایی مطالب، تمامی مطالب مهم و کلیدی در متن آورده شود.

شایسته است از خانم‌ها کیهانه سلیمانی، تینا رودیان و عارفه دیبا و آقای مهدی عربستانی و تمام کسانی که در تهیه این کتاب ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی کنیم. همچنین از جناب آقای مهندس خزعلی مدیریت محترم انتشارات شایان نمودار و سرکار خانم آقازاده که زحمات زیادی در تهیه این کتاب متقبل شدند، قدردانی می نماییم.

علی‌رغم تلاش‌های فراوان، بی تردید این کتاب خالی از اشکال نیست؛ لذا از خوانندگان محترم تقاضا داریم ما را از نظرات ارزشمند خویش بهره‌مند سازند.

گروه نویسندگان

Khodadad.forough@gmail.com

فهرست مطالب

فصل چهارم: التهاب و پاسخ های ایمنی ۵
فصل پنجم: بیماری‌های پالپی ۳۱
فصل ششم: بیماری‌های پری رادیکولار ۴۹
فصل هفتم: عصب‌دهی دندانی و درد با منشا پالپی ۷۱
فصل دوازدهم: ملاحظات اندودانتیک در ترومای دندانی ۸۱
فصل سیزدهم: شکستگی‌های دندانی با منشا تاجی ۹۸
فصل چهاردهم: شکستگی عمودی ریشه ۱۰۸
فصل پانزدهم: تحلیل پاتولوژیک دندان ۱۱۶
فصل هفدهم: دندان درد غیرادنتوژنیک و درد مزمن سر و گردن ۱۲۹
فصل هجدهم: کنترل درد، ترس و اضطراب در بیماران اندودانتیک ۱۶۷
فصل بیست و هفتم: درمان پالپ زنده ۱۸۴
فصل بیست و هشتم: درمان دندان‌های با اپکس نابالغ ۲۰۰
فصل بیست و نهم: Regenerative Endodontics ۲۱۴
فصل سی‌ام: درمان آبسه یا سلولیت، کیست و فلیرآپ های اندودانتیک ۲۳۳
فصل سی و سوم: نتایج درمان اندودانتیک ۲۴۹
فصل سی و چهارم: دستیابی به موفقیت طولانی مدت با درمان اندودانتیک ۲۷۱
فصل سی و پنجم: ترمیم دندان های درمان ریشه شده ۲۷۹
فصل سی و ششم: ارتباط اندودانتیک – پریودنتال ۲۹۹
فصل سی و هفتم: درمان اندودانتیک در بیماران مسن ۳۰۸
فصل سی و هشتم: درمان اندودانتیک در بیماران اطفال ۳۲۲
فصل سی و نهم: ارتباط اندودانتیک و ارتودنسی در طرح درمان و درمان بیماران ۳۴۶
فصل چهلم: تغییر رنگ دندان و بلیچینگ دندان‌های غیر زنده ۳۶۰

التهاب و پاسخ‌های ایمنی

۴

مفهوم پلی مورفیسم ژنتیکی معمولا به تفاوت در بیان برخی از مدیاتورهای التهابی، فعال سازی سلولی یا سایر واکنش های ایمنی اشاره دارد. این تنوع ممکن است در واقع افراد خاصی را بیشتر مستعد بیان بیماری یا تاخیر در مکانیسم‌های بهبودی نماید. پلی مورفیسم ژنتیکی را می توان با تغییر جزئی، شاید تنها تغییر یک نوکلئوتید در ساختار ژن های خاص، توضیح داد. بنابراین معمولا به عنوان پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی یا SNP شناخته می‌شود. این مسئله در مورد تعدادی از پروتئین ها مانند اینترلوکین (IL) توصیف شده است و می تواند توضیح دهد که چرا برخی از واکنش های التهابی به محرک های ظاهرا مشابه، دارای تظاهرات کلینیکی و پاسخ به درمان متفاوت هستند.

سیستم ایمنی ذاتی

سیستم ایمنی ذاتی از تعدادی سدهای طبیعی و عناصر سلولی و مولکولی تشکیل شده است که نشان‌دهنده واکنش‌های غیراختصاصی اولیه پاسخ ایمنی است. این سدها اپی‌تلیالی یا به طور کلی با منشا اکتودرمال یا اکتومزانشیمال هستند (مانند پوست، مخاط دهان،ا پی تلیوم جانکشنال و سالکولار و مینا و عاج سالم). این موانع از انتشار میکروارگانیسم ها و محصولات جانبی آنها در بافت همبند اطراف که ممکن است باعث بیماری شود، جلوگیری می کنند. اگر پالپ نکروز و فضای پالپ توسط میکروارگانیسم‌ها اشغال شود، هیچ سد طبیعی در برابر انتشار این محرک‌ها به ناحیه پری اپیکال و یا به صورت سیستمیک از طریق فورامن های اپیکال، جانبی یا فورامن‌های فرعی وجود ندارد. در پالپ زنده، **کمپلکس‌های جانکشنال** میان ادنتوبلاست‌ها در جلوگیری از لیکیج محرک‌های میکروبی به درون پالپ نقش دارند.

فاگوسیتوز، وجود برخی پروتئین‌های غیراختصاصی مانند لیزوزیم یا کمپلمان یا pattern-recognition receptors (PRR) مانند گیرنده‌های Toll-like(TLRs) روی سطح سلول‌های ایمنی از مولفه های سیستم ایمنی ذاتی هستند. التهاب با تعدادی از تغییرات عروقی مانند گشاد شدن عروق، افزایش نفوذپذیری مویرگ ها و خارج شدن سلول های خونی و مدیاتورهای التهابی، همراه با آستانه درد کاهش یافته همراه است. بسیاری از این تغییرات غیراختصاصی ناشی از عناصر نوروژنیک مانند نوروپپتیدها هستند. بنابراین ایمنی ذاتی شامل sensitization یا Priming نمی‌باشد، به تمام محرک‌های شناسایی شده پاسخ یکسان می دهد، خاطره ندارد و هدف آن حذف سریع محرک‌ها و بافت‌های تخریب شده میزبان است.

سلول های ایمنی ذاتی

نوتروفیل‌ها که به آنها لکوسیت‌های پلی مورفونوکلئار یا PMNs نیز گفته می‌شود، فراوان‌ترین گلبول‌های سفید خون هستند و ۵۴٪ تا ۶۳٪ لکوسیت‌های خون محیطی را شامل می شوند. نیمه عمر کوتاهی دارند، به طور کلی به مدت یک تا دو روز فانکشن دارند و اگر به یک محل التهاب جذب نشوند، دچار آپوپتوز می شوند. PMNها اولین خط دفاعی در برابر محرک‌های میکروبی هستند و مکانیسم‌های دفاعی زیادی دارند (شامل تولید آنزیم‌های لیزوزومی، سیتوکین‌ها، رادیکال های آزاد اکسیژن و فاگوسیتوز).

در PMNها پروتئین‌های دفاعی در دو نوع گرانول وجود دارند که با رنگ اسیدی یا بازی رنگ نمی گیرند، این باعث تمایز نوتروفیل‌ها از بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها می‌شود. گرانول‌های آزروفیلیک (لیزوزوم‌ها - بزرگ با قطر ۰/۵ میکرومتر) حاوی لیزوزیم، میلوپراکسیداز، دیفنسین، هیدرولازهای اسیدی و هیدرولازهای خنثی (کلاژنازها، الاستاز، کاتپسینG) و پروتئینازهای دیگر می‌باشند. گرانول‌های اختصاصی (کوچک با قطر ۰/۲ میکرومتر) حاوی لاکتوفرین، لیزوزیم، کلاژنازها، فعال کننده پلاسمینوژن، هیستامیناز، آلکالین فسفاتاز و سیتوکروم b۵۵۸ باند شونده به غشا هستند. تولید نوتروفیل ها توسط G-CSF تحریک می‌شود. یک انسان بالغ، روزانه تعدادی بیش از ۱۰۱۱ نوتروفیل تولید می کند. ذخایر گلیکوژن فراوان نوتروفیل را قادر می سازد تا از گلیکولیز برای تولید انرژی در شرایط بی هوازی (مانند تشکیل آبسه) استفاده کند.

مونوسیت‌ها/ ماکروفاژها: مونوسیت‌ها، لکوسیت‌های در گردش هستند که ۴ تا ۸ درصد لکوسیت‌های خون را شامل می شوند. ماکروفاژها در بافت های همبند مقیم هستند. برخی از ماکروفاژها برای عملکردهای ایمنی در برخی از بافت ها، سازگار می شوند. این سلول ها در مجموع به عنوان اعضای سیستم فاگوسیت تک هسته‌ای شناخته می‌شوند (مانند سلول‌های Kupffer در کبد، میکروگلیا در CNS یا ماکروفاژهای آلوئولار در ریه ها). ماکروفاژها و استئوکلاست ها رده‌های مشترکی دارند. تعدادی از سلول های دیگر که معمولا در واکنش التهابی یا بیماری گرانولوماتوز دیده می شوند (مانند foam cell، سلول اپیتلیوئید یا ژانت سل) ممکن است رده های مشترک داشته باشند.

ماکروفاژها نیمه عمر نسبتاً طولانی در بافت‌ها دارند (معمولا چندماه) و جزء سلول های اصلی التهابی در نظر گرفته می‌شوند که معمولا در مناطق التهاب مزمن تجمع می یابند. آنها رسپتور کمپلکس اصلی سازگاری بافتی-II (MHC) دارند که قابلیت ارائه آنتی ژن داشته و در فاگوسیتوز نقش دارند. آنها از تولیدکننده‌های اصلی سیتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF α، IL-۶، IL-۱ و IL-۱۲ هستند.

ماکروفاژها ممکن است توسط سلول‌های Th۱ یا به طور غیراختصاصی توسط سلول‌های NK فعال شوند. دو نوع ماکروفاژ وجود دارد: M۱

و M۲، ماکروفاژهای M۱، PRR را بیان می‌کنند. این گیرنده‌ها الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMP)، مانند لیپوپلی ساکارید (LPS) باکتری‌های گرم منفی یا پپتیدوگلیکان (PG) و لیپوتیکوئیک اسید (LTA) باکتری های گرم مثبت را شناسایی می کنند. PRRها عموما به TLRها یا به گیرنده های شبه الیگومریزاسیون اتصال دهنده نوکلئوتید(NOD) متعلق بوده و دارای جزء داخل سیتوپلاسمی (هومولوگ مولکول رسپتور IL-۱) هستند که سیگنال را از طریق پروتئین های انتقالی مانند فاکتور تمایز میلوئید (MyD۸۸) و عوامل رونویسی مانند فاکتور هسته‌ای kappa-B (NF-κB)و سایر کینازهای پروتئین فعال کننده میتوژن (MAP) منتقل می‌کند. در نهایت messenger RNA به منظور تولید برخی از پروتئین های پیش التهابی مانند سیتوکین های IL-۱، IL۶ و TNF آلفا به داخل هسته می رود. اهمیت این عوامل در ضایعات التهابی پری اپیکال با این واقعیت نشان داده شده است که همه ضایعات (اما نه گروه کنترل) NF-kB دارند. ضایعات پری اپیکال در مدل‌ها و شاهدهای موش MyD۸۸-knock out القا شده است. ضایعات پری اپیکال در موش‌های knock out -MyD۸۸ نسبت به گروه کنترل، دارای اندازه بسیار بزرگتر، تعداد زیادی نوتروفیل و مونوسیت و تخریب بافتی بودند که نشان دهنده عفونت گسترده تر به علت کاهش پاسخ التهابی می باشد.

مولکول‌هایی مانند LPSتوکسین‌های بیولوژیک بسیار قدرتمندی هستند که می‌توانند شوک سپتیک ایجاد کرده و میزبان را بکشند. بنابراین علاوه بر TLRهای متصل به غشا، تعدادی مولکول‌های در گردش مانند CD۱۴ نیز می‌توانند به LPS در خون متصل شوند تا فعالیت بیولوژیک آن را کمتر نمایند. این واکنش توسط یک پروتئین پلاسما به نام پروتئین باندشونده به LPS(LBP) انجام می‌شود. CD۱۴ نیز در فرم باند شونده به غشا در سطح ماکروفاژها موجود است و می تواند به LBP باند شود؛ اما برخلاف TLRها، CD۱۴ هیچ بخش داخل سیتوپلاسمی ندارد و بنابراین قادر به شروع مسیر انتقال سیگنال برای آغاز تولید سیتوکین ها نیست. ماکروفاژهای M۲ توسط IL-۴ و IL-۱۳ فعال می شوند و در ترمیم بافت و کنترل پاسخ التهابی و همچنین در ترمیم بافت متعاقب VPT نقش دارند.

فاگوسیتوز: PMNها و ماکروفاژها سلول های اصلی درگیر در فاگوسیتوز هستند. سطح فاگوسیت‌ها می‌تواند توسط لکتین، از طریق C۳b یا C۵b کمپلمان یا اتصال به قسمت Fc یک آنتی بادی اپسونیزه کننده از طریق رسپتورهای FcyR (که به انتهای کربوکسیل ثابت مولکول IgG باند می‌شود)، به مولکول های الگوی سطح پاتوژن متصل شود. این رسپتورها شامل رسپتور high-affinity FcyRI موجود در ماکروفاژها و PMNها، یک low-affinity FcyRIIB که سیگنال‌های مهاری را در سلول‌های B انتقال می‌دهد و یک FcyRIIA low-affinity که واسطه‌ی فعال‌سازی سلول‌های NK است، می‌باشند. بهبودی پس از درمان اندودانتیک با پلی مورفیسم ژنتیکی برخی الل‌های ژن‌های رسپتور FcyR (مانند FcyRIIA و FcyRIIIB و نه FcyRII-IA) ارتباط دارد. پس از اتصال اولیه پاتوژن، که به طور قابل توجهی توسط اپسونین ها افزایش می یابد، پای کاذب (pseudopodia) برای احاطه کردن و بلعیدن ارگانیسم بیماری زا ایجاد می‌شود و منجر به تشکیل فاگوزوم می‌شود. در مرحله نهایی فاگوسیتوز آنزیم‌های لیزوزومی برای تخریب میکروارگانیسم یا سایر ذرات خارجی، درون فاگوزوم آزاد می‌شود.

از بین بردن میکروب در داخل فاگوزوم از طریق یک سری واکنش های اکسیداتیو انجام

می‌شود که نیاز به گلیکولیز، گلیکوژنولیز و تولید رادیکال های آزاد اکسیداتیو واکنشی دارد. فیوژن غشای فاگوزوم و گرانول های لیزوزمی سلول (مانند گرانول های آزوروفیل PMNها) منجر به انفجار اکسیداتیو با واسطه اکسیدازهای سیتوپلاسم و یا غشا می‌شود. اگرچه یون‌های سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل (که از طریق عمل NADPH اکسیداز تولید می‌شوند) به اندازه کافی آنتی میکروبیال هستند، لیزوزوم های PMN حاوی مایلوپراکسیداز می باشد که از طریق یک واسطه ی هالیدی می تواند منجر به تولید رادیکال‌های هیپوکلروس (HOCl) شود. همانند هیپوکلریت سدیم (NaOCl)، HOCl یک ماده اکسیدان و ضدمیکروبی قدرتمند است که توسط هالوژناسیون یا توسط پراکسیداسیون پروتئین یا لیپید، باکتری ها را می کشد. مکانیسم های دیگر کشتن باکتری ها درون فاگوزوم شامل لیزوزیم (باعث تخریب الیگوساکاریدهای پوشش باکتری می‌شود) و دیفنسین‌ها (پپتیدهایی که با ایجاد سوراخ در غشای باکتری‌ها، آنها را از بین می برند) می باشند.

در حالی که فاگوسیتوز در از بین بردن محرک‌های میکروبی کاملا موثر است، اما زمانی که آنها منفرد یا جدا باشند، اغلب نمی تواند با بیوفیلم میکروبی مقابله کند. یک بیوفیلم میکروبی تعداد زیادی میکروارگانیسم دارد که در یک ماتریکس پلی ساکاریدی قرار گرفته اند. درعفونت پری اپیکال با Actinomyces spp، سلول‌های التهابی کلنی‌های میکروبی را احاطه کرده و با تشکیل فاگوزوم‌ها سعی در از بین بردن آنها دارد، اما باعث آزاد شدن رادیکال‌های اکسیژن و آنزیم‌های لیزوزومی به درون بافت‌های پری اپیکال و ایجاد تخریب بافتی می‌شود.

ائوزینوفیل‌ها مانند نوتروفیل‌ها، لوکوسیت‌هایی segmented هستند ولی با رنگ‌آمیزی H&E رنگ قرمز می‌گیرند. ۳-۱٪ لکوسیت‌های در گردش هستند و در واکنش‌های آلرژیک و پارازیتیک (انگلی) نقش دارند. عملکرد ائوزینوفیل‌ها عمدتاً به واسطه FcεRII (رسپتور سطح سلول با تمایل پایین برای بخش Fc از مولکول IgE) صورت می‌گیرد. در کیست پری اپیکال، فاکتور رشدی آلفا (TGF-α) و TGF-β۱ و در گرانولوم پری اپیکال TGF-β۱ را بیان می‌کند (در سطح mRNA و پروتئین).

بازوفیل‌ها از نظر شکل، اندازه و طول عمر با نوتروفیل و ائوزینوفیل شباهت‌هایی داشته اما دخالت بیشتری در واکنش‌های آلرژیک دارند. در این راستا، برخی خصوصیات مشترک با ماست سل های بافت همبند دارند.

ماست سل‌ها هفته‌ها تا ماه‌ها در بافت همبند مقیم بوده و به طور کلی با فعالیت کم و به صورت خاموش هستند، تا زمانی که توسط IgE در واکنش افزایش حساسیت نوع۱ تحریک شوند. فعال شدن کمپلمان نیز منجر به تولید C۳a و C۵a می‌شود که هر دو به عنوان آنافیلاتوکسین توصیف می شوند، زیرا پاسخ های حاد ایجاد شده توسط دگرانوله شدن ماست‌سل‌ها را آغاز می‌کنند. دگرانوله شدن ماست سل در نتیجه ی واکنش‌های موضعی (آتوپیک) یا سیستمیک (آنافیلاکتیک) اتفاق می‌افتد. نتایج اولیه این واکنش‌ها گشادشدن عروق و منقبض شدن برونش ها است. واکنش های آنافیلاکتیک، به علت آپنه و کاهش حجم گردش خون محیطی که فشار خون را به طرز چشمگیری کاهش می‌دهد، می‌توانند تهدید کننده حیات باشند. این واکنش‌ها با آزاد کردن محتوای گرانول، یعنی هیستامین، متابولیت‌های آراشیدونیک اسید (پروستاگلاندین‌ها: PGE۲ و PGI۱ و لکوترین ها: LTB۴ و LTD۴)، فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF)، فاکتورA کموتاکتیک ائوزینوفیل

و تعـدادی از آنزیـم هـای ایجـاد کننـده آسـیب بافتـی، واسـطه گـری می شـوند.

دندریتیـک سـل‌ها (DCs) مهم‌تریـن APCs بـرای فعـال کـردن Naïve T cellهـا هسـتند، بنابرایـن نقشـی حیاتـی در پیونـد میـان ایمنی ذاتـی و اختصاصی دارنـد. سـتاره‌ای شـکل هسـتند و در خـون، لنـف، اپیـدرم، درم و اندام‌هـای لنفـاوی ثانویـه سـاکن هسـتند. چسـبندگی طولانـی مـدت بـه مولکول‌هـا یـا سـلول‌های ایمنـی نداشـته و در فاگوسـیتوز نقـش ندارنـد. همچـون سـایر سـلول‌های ارائـه دهنـده آنتـی ژن (APC)، یعنی ماکروفاژهـا، سـلول‌های لانگرهانـس (زیرمجموعـه ای از DCs موجـود در اپیـدرم)، سـلول‌های B و سـلول هـای اندوتلیـال، MHC II را بیـان مـی کننـد. انـواع مختلفی از فنوتیپ‌هـا را دارنـد که توسـط مورفولـوژی، مارکرهای سـطحی و بافتـی کـه در آن مقیـم هسـتند، تعییـن می‌شـود. DCs خـون در گردش دو منشـا مختلف دارند: کلاسـیک (مایلوئیـد) و پلاسماسـیتوئید. اولـی بـا مارکـر CD۱۱c+ مشـخص می‌شـود و دومـی فاقـد آن اسـت، امـا مارکـر CD۱۲۳+ دارد. DCs کلاسـیک CD۱۱c+ماننـد ماکروفاژهـا، تعـداد زیـادی TLR را در پاسـخ بـه مولکول‌هـای باکتریایـی و ویروسـی بیـان می‌کننـد. DCs پلاسماسـیتوئید، TLR-۲/۴ را بیـان نمی‌کننـد و بنابرایـن بـه مولکول هـای باکتریایی پاسـخ نمی‌دهند. در پالـپ دنـدان در میان لایه سـلول هـای ادنتوبلاسـتیک و اطـراف عـروق خونی، در لیگامان پریودنتـال و در ضایعات پـری اپیـکال شـایع هسـتند. در مدل های مـوش، DCs کلاسـیک در پاسـخ بـه تحریـک عاجـی بـه غـدد لنفاوی ناحیـه ای مهاجـرت کردنـد تـا آنتـی ژن های شناسـایی شـده را بـه سـلول هـای T ارائـه دهند.

سـلول‌های NK لنفوسـیت هایـی هسـتند کـه برخـلاف لنفوسـیت هـای CD۴ یـا CD۸ نیاز بـه فعال سـازی ندارنـد، بنابرایـن اعضـای پاسـخ ایمنـی ذاتـی هسـتند. ۴٪ تـا ۲۰٪ سـلول‌های مونونوکلئـار در گـردش خـون را شـامل می شـوند. با تولید IFN γ قـادر به فعال سـازی ماکروفاژهـا بـرای تولیـد سـیتوکین هـای پیـش التهابـی، بـدون نیـاز بـه لنفوسـیت هـای T فعـال شـده هسـتند. NKCs بـه خصـوص در کشـتن سـلول‌های میزبـان آلـوده بـه ویروس یـا دیگـر میکروارگانیسـم‌های داخـل سـلولی، موثر هسـتند.

ادنتوبلاسـت‌ها و ایمنـی ذاتـی: ادنتوبلاسـت‌ها شـبیه بـه سـلول‌های اپـی تلیـال، اولیـن سـلول‌هایی هسـتند کـه بـا آنتی‌ژن‌هـای خارجـی مواجـه می‌شـوند (پـس از تخریـب مینـا و عـاج). سـلول هـای اپـی تلیـال بـه علـت توانایـی تولیـد سـیتوکین هـای پیـش التهابـی و بیـان پپتیدهـای ضدمیکروبـی βدیفنسـین، بـه عنوان بخشـی از ایمنـی ذاتـی در نظـر گرفتـه می‌شـوند. ادنتوبلاسـت‌ها کموکاین‌هایـی ماننـد IL-۸ و CCL۲۰، رسـپتور کموکایـن CCR۶ و پپتیدهـای ضدمیکروبـی β دیفنسـین ۱و ۲و ۳ را بیـان مـی کننـد. ادنتوبلاسـت، TLRهـا شـامل TLR۲/۴ و TLRهـای شناسـایی کننـده ویـروس شـامل TLR۳/۷/۸/۹ را بیـان می کند کـه نشـان دهنده نقـش مهم ایـن سـلول در ایمنی ذاتی پالـپ می باشـد.

سلول های ایمنی اکتسابی

ایمنی اکتسـابی شامل تولید رسـپتورهای اختصاصی TCR روی لنفوسـیت T و BCR یـا ایمنوگلوبولیـن روی لنفوسـیت B می‌باشـد. TCRهـا بـا آنتـی ژن ارائه شـده توسـط MHC و BCRهـا (روی سـلول B یـا به فـرم ترشـحی کـه به طـور کلی تحـت عنوان آنتـی بادی شـناخته می شـوند) مسـتقیما بـا خود آنتـی ژن واکنش مـی دهند. مناطق متغیر TCR و BCR در سـطح ژنوم توسـط نوترکیبـی سـگمنت V(D)J، بازآرایی می‌شـود.

سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC) نه تنها نقش مهمی در تکامل بافت های لنفاوی و آغاز التهاب در پاسخ به عفونت دارند، بلکه در تمام طول مدت پاسخ های ایمنی، در گذر از ایمنی ذاتی به اختصاصی و ایجاد التهاب مزمن نیز نقش دارند. خانواده ILC شامل سه گروه است که هرکدام غالبا سیتوکین‌های خاصی را بیان می‌کنند (**ILC۱**:IFN-γ ؛ **ILC۲**:IL-۵,۹, ۱۳ و IL-۱۷ ,**ILC۳**:IL-۲۲). سلول‌های گروه ۲ در پیشبرد پاسخ های ایمنی نوع ۲(Th۲) و سایر ILC ها در بیماری و ایمنی وابسته به سلول نوع۱ (Th۱) وTh-۱۷ نقش دارند. آنها با یکدیگر، در ایمنی در برابر میکروب ها، اختلالات خودایمنی و بیماری های آلرژیک نقش دارند.

سلول های T در پالپ نرمال یافت می شوند، ۳۰٪ سلول های +CD۴۵ پالپ را تشکیل می دهند و نقشی اساسی در ایمنی اختصاصی دارند. از سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک مغز استخوان منشا می گیرند، سلول های پیش سازT به تیموس مهاجرت می‌کنند تا به بلوغ برسند و مارکرهای سطح سلولی مختلفی را (CD۴۴، CD۳، CD۴، CD۸ و CD۲۵) در مراحل مختلف بیان کنند و از طریق فرآیندهای انتخاب مثبت و منفی غربال شوند. ۹۷٪ سلول های T آپوپتوز می شوند و تنها درصد کمی به عنوان سلول های T بالغ به محیط فرستاده می شوند. در انتخاب مثبت، سلول های +TCD۴+CD۸ که TCRهایی دارند که می توانند با پپتید خودی- MHC خودی روی سلول های اپی تلیال تیموس واکنش داشته باشند، از آپوپتوز نجات می یابند. در انتخاب منفی، سلول‌های +TCD۴+CD۸که پپتید خودی- MHC خودی را شناسایی کنند، دچار آپوپتوز می شوند. انتخاب مثبت تضمین می کند که سلول هایT بالغ می توانند آنتی ژن خارجی را در قالب مولکول‌های MHC خودی که آنتی ژن را ارائه می دهند، تشخیص دهند در حالی که انتخاب منفی سلول های T خود واکنشگر را از بین می برد. این سلول ها پیش از خارج شدن از تیموس، +CD۴ یا +CD۸ (single-positive) ، همراه با سایر مارکرهای سطحی مثل CD۲۵، می شوند. سپس این naïve Tcells بین سیستم لنفاوی و خون گردش می کنند تا زمانی که با آنتی ژن های خارجی ارائه شده توسط APCs مواجه شوند.

واکنش های بین TCR و کمپلکس پپتید آنتی ژن-MHC و بین فعال کننده های همزمان CD۲۸ و B۷، مسیرهای انتقال سیگنال را در سلول T فعال می‌کند که منجر به سنتز فاکتور رشد سلولT(-IL ۲) و گیرنده آن و متعاقبا تکثیر کلونال سلول‌هایT می‌شود. متعاقب آن، سلول های T به سلول های e□ector تمایز یافته و برخی به سلول های خاطره تبدیل می شوند. لنفوسیت های T بر اساس فانکشن، مارکر سطحی، الگوی سیتوکین یا فاکتورهای نسخه برداری طبقه بندی و شناسایی می شوند. چهار زیرمجموعه اصلی شامل T-helper، Treg، T-sup-pressor و T-cytotoxic می باشد.

سلول های T-helper(Th): naïve T cell های +CD۴ براثر تحریک آنتی ژنی تکثیر شده و به زیرمجموعه های Th۱,۲,۹,۱۷,۲۲ و Th فولیکولار و زیرمجموعه های مختلف Treg تمایز می یابند. Th۰ متعاقبا به سلول های Th۱ یا Th۲ تبدیل می‌شود. DCهای کلاسیک (مایلوئیدی) پاسخ های نوع ۱ Th و DCهای پلاسماسیتوئید پاسخ های Th۲ را القا می‌کنند. یک فاکتور نسخه برداری Tbox مخصوص Th۱(T-bet) تولید سیتوکین اولیه را در Th۲ سرکوب می کند و از طریق افزایش نسخه برداری ژن IFN-γ و بیان زنجیره ی IL-۱۲Rb۲ باعث القای تکامل Th۱ می‌شود. تمایز Th۲ به القای فاکتورهای

نسخه برداری STAT۶، c-maf و GATA-۳ وابسته است. Th۱ به طور عمده IL-۲ و IFN-γ تولید می کند؛ ماکروفاژها را فعال کرده و منجر به القای تولید آنتی بادی اپسونیزه کننده از سلول های B می‌شود. سلول های Th۲، IL-۴,۵,۱۰,۱۳ را تولید می کنند؛ سلول های B را فعال می کنند تا آنتی بادی های خنثی کننده تولید کنند و اثرات مختلفی بر ماکروفاژها دارند. به طور کلی،Th۱ و Th۲ اثر تعدیل کننده ی متقابل دارند.

Th۹ یک زیرمجموعه جدید از Th است که اخیرا شناسایی شده است؛ سیتوکین مشخصه ی این سلول IL-۹ (بدون IL-۴) است. این سلول ارتباط نزدیکی با سلول Th۲ دارد که IL-۴ و IL-۹ را بطور همزمان در فاز اولیه ی تمایز Th۲ بیان می کند. IL-۴ یک سیگنال کلیدی برای القای Th۹ است. سلول های Th۹ در التهاب آلرژیک ریه و برخی بیماری های خودایمنی نقش دارند.

Th۱۷ و Th۲۲ پاسخ ایمنی را به التهاب بافت پیوند می دهند؛ IL-۱۷A و IL-۱۷F و IL-۲۲ سیتوکین های اصلی مربوط به آن ها هستند. Th۱۷ در بافت بیمار با Th۱ ارتباط نزدیکی دارد و ممکن است مستقیما از naïve T cellهای CD۴+ مشتق شده باشد.Th۱۷، IL-۱۷ را تولید می کند که تکامل آن می تواند توسط IL-۲۳ القا شود. IL-۲۳ تولید سیتوکین IL-۱۷-a (که در ارتباط با بیماری‌های خودایمنی و التهابی از جمله ارتریت روماتوئید و لوپوس است) از Th۱ را نیز تحریک می کند. Th۲۲ با تولید مقادیر زیادی از IL-۲۲ شناسایی می‌شود. IL-۲۲ به عنوان عضوی از خانواده IL-۱۰، ۲۲/۸٪ همانندی با IL-۱۰ دارد. اگرچه هر دو سیتوکین در دفاع ایمنی در برابر باکتری های خارج سلولی نقش دارند،IL-۱۷ التهاب را افزایش می دهد، در حالی که IL-۲۲ در بهبود و رژنراسیون نقش دارد.

سلول T follicular Helper(Tfh): تولید این سلول مشابه با سایر سلول های TCD۴+ (مانند Th۱,۲,۱۷ و Treg)، نیاز به مسیرهای سیگنال دهنده دارد. سلول Tfh ترکیبی منحصر به فرد از مولکول‌های موثر(شامل سطوح بالایی از رسپتورهای سطحی ICOS، لیگاندCD۴۰(CD۴۰L)، OX۴۰، PD-۱، BTLA و CD۸۴، سیتوکین IL-۲۱، پروتئین تنظیم کننده سیتوپلاسمی SLAM-associat-ed protein (SAP) و فاکتورهای رونویسی Bcl-۶ و c-Maf) را بیان می کند. این مولکول ها نقش مهمی در فعال سازی، تمایز و بقای سلول های B و یا TCD۴+ دارند.

سلول‌های T-regulatory مارکرهای سطح سلولی CD۴ و CD۲۵ را دارند و بنابراین CD۴+CD۲۵+ Treg نامیده می شوند. آنها نقش اساسی در سرکوب سیستم ایمنی و حفظ تولرانس دارند. سلول‌های T به آنتی ژن های خودی واکنش نشان دهند اما از طریق انتخاب منفی در تیموس حذف نمی شوند، توسط Treg ها در محیط سرکوب می شوند. بنابراین اختلال در عملکرد Treg ممکن است منجر به بیماری های خودایمنی شود. زیرمجموعه هایی از Treg بر اساس منشا، مکانیسم عمل و عملکرد آنها وجود دارد.

Treg Cells or Natural Occurring (Tr)

CD۴+CD۲۵+ هستند، در تیموس به وجود می آیند و در خون و بافت های لنفاوی محیطی ساکن هستند. همچنین می توانند در محیط توسط القای آنتی ژن به وجود آیند. Tr انسانی تکثیر و فانکشن موثر را از طریق روشی وابسته به تماس سلولی یا با اثر بر روی APCs، سرکوب می کند. فاکتور نسخه برداری FoxP۳ برای تکامل این سلول ها مهم و یک مارکر است.Tr را می توان بر اساس بیان متمایز

اینتگرین‌ها، به دو زیرمجموعه با عملکردهای مشخص تقسیم کرد. اینتگرین $\alpha_v\beta_8$ که Trها بیان می کنند، تمایز denovo سلول Tr۱ (تولیدکننده ی IL-۱۰) را القا می کند. سلول Tr بیان کننده ی اینتگرین $\alpha_v\beta_8$، تمایز سلول Th۳ (تولیدکننده ی TGF-β) را القا می کند. نسبت Th۱۷(پیش التهابی) به Treg Foxp۳+(سرکوب کننده ی ایمنی)، طی القای اولیه ضایعات پری اپیکال افزایش یافته و در مراحل بعدی کاهش می یابد که نشان دهنده اهمیت نقش این دو جمعیت سلولی در تنظیم ضایعات پری اپیکال می باشد. متیلاسیون ژن (تغییرات اپی ژنیک که ربطی به توالی ژن ندارد) در پروموتور ژن Foxp۳، با کاهش فعالیت در ضایعات پری اپیکال انسانی مرتبط است.

Tr1 Cells (CD4 Type-1 Treg) با برخورد به آنتی ژن ارائه شده توسط DCهای tolerogenic (که نیاز به IL-۱۰ دارند) در محیط به وجود می‌آید. سلول‌های Tr۱ میزان زیادی IL-۱۰ تولید می کنند و به صورت وابسته به IL-۱۰، باعث سرکوب پاسخ T cell می‌شوند. در مقابل، سلول های Tr، IL-۱۰ تولید نمی کنند. تعریف فنوتیپ Tre۱ فقط براساس تولید سیتوکین IL-۱۰ است (اما نه IL-۴) و آن ها CD۲۵های مختلفی را بیان می کنند. سلول Tr۱ پاسخ سلول Naïve T و خاطره را (invivo و invirto) تنظیم می کند و می تواند پاتولوژی‌های با واسطه ی هم Th۱ و هم Th۲ را سرکوب کند. Tr۱، تولید ایمونوگلوبولین توسط سلول های B را سرکوب می کند. عملکرد اصلی سلول های Tr۱ کنترل هومئوستاز پاسخ به آنتی ژن های خارجی در محیط است.

Th۳: اگرچه تحت عنوان سلول‌های T helper نامگذاری شده اند، اما به دلیل عملکرد نزدیک آن‌ها به سلول‌های Tr-۱، با سلول‌های Tr دسته‌بندی می شوند.CD۴+ هستند و TGF-β تولید می کنند. مشابه با Tr۱، در محیط تحریک شده با آنتی ژن دهانی در گره لنفاوی مزانتریک تولید می شوند. آنها CD۲۵ متغیر بیان می کنند و TGF-β و مقادیر مختلفی از IL-۴ و IL-۱۰ را تولید می‌کنند. پاسخ های ایمنی اختصاصی به واسطه Th۱ و Th۲ را مهار می کنند. Tr۱ و Th۳ از یک جمعیت مشتق می شوند و شاید از Tregهای اکتسابی باشند، زیرا فنوتیپ مشابهی دارند و معمولا فعالیت های سرکوبگرانه خود را با آزادسازی IL-۱۰ و یا TGF-β انجام می دهند.

T Suppressor (CD۸+ Ts): سلول‌های Ts CD۸+ و T cytotoxic (CD۸+ CTLs)، در سرکوب ایمنی و حفظ تولرانس نقش دارند. سلول های T CD۸+CD۲۸- ، نوع دیگری از سلول های Ts (Ts CD۸+CD۲۸- MHC-classI-محدود هستند که بر روی APCs (به روش وابسته به تماس) عمل کرده و آنها را نسبت به سلول های Th، تولروژنیک می کنند. آنها با بلاک فعالیت APC و جلوگیری از افزایش مولکول های co-stimulatory مورد نیاز برای کمک موثر، از تکثیر Th جلوگیری می کنند. CD۸+CD۲۸- Treg می‌تواند تنظیم افزایشی مولکول‌های co-stimulatory روی APC ها (مانند CD۸۰,۸۶,۵۴,۵۸) را مسدود کند. عملکرد سرکوب کننده با استفاده از آنتی بادی‌های خنثی کننده علیه IL-۴، IL-۱۰، TGF-β و CTLA-۴، بی اثر نمی‌شود. CD۸+CD۲۸+ Treg بیان رسپتورهای مهارکننده‌ی شبه ایمونوگلوبولین transcript۳ (ILT۳) و ILT۴ را روی سلول های دندریتیک افزایش می دهد. CD۸+CD۲۸- Treg با تعامل مستقیم با سلول های دندریتیک و تبدیل آنها به سلول های تولروژنیک، پاسخ های ایمنی را سرکوب می کند.

T Cytotoxic (CD8+ Tc) به عنوان لنفوسیت T سایتولیتیک (CTL) نیز شناخته می‌شود. اکثر آنها CD۸ را بیان می کنند و آنتی ژن های تجزیه شده در سیتوزول و بیان شده روی مولکول MHC۱ سلول هدف را شناسایی می کنند. Tc از "PreTc" ساخته می‌شود که فاقد عملکرد سایتولیتیک است. دو نوع سیگنال برای افتراق Pre-Tc از Tc فانکشنال وجود دارد که یکی شناسایی اختصاصی آنتی ژن روی سلول هدف است و دیگری توسط بیان co-stimulatorها روی APCهای حرفه ای یا توسط سیتوکین های تولید شده از Th می باشد. Tc فانکشنال حاوی گرانول های سیتوپلاسمی اختصاصی متصل به غشا مانند پروتئین ایجادکننده منفذ در غشا به نام پرفورین یا سایتولیزین و آنزیمی به نام گرانزیم می‌باشد. Tc همچنین FasL را بیان می کند که می‌تواند سیگنال القای آپوپتوز را به سلول هدف (بیان کننده ی پروتئین Fas) منتقل کند. کشتن سلول هدف نیاز به تماس سلولی دارد و antigen specific است، یعنی کشتن سلول هدفی که دارای همان آنتی ژن مرتبط با MHC۱ است که باعث تمایز Pre-Tc می‌شود.

سلول های B به ندرت در پالپ نرمال یافت می شوند. نقش آنها در ایمنی اختصاصی عمدتا تولید آنتی بادی هایی است که پاسخ ایمنی هومورال میزبان را تشکیل می دهند. در مغز استخوان، سلول پیش ساز B، ژن های ایمنوگلوبولین(Ig) خود را بازآرایی می‌کند و به سلول B نابالغ که گیرنده BCR را به فرم IgM سطحی حمل می کند، تبدیل می‌شود. اختصاص یافتن به رده ی B-cell، پیش از بازآرایی ژن Ig رخ می دهد. این اختصاص یابی با بیان فاکتور نسخه برداری Pax۵ کنترل می‌شود. سلول های استرومال مغز استخوان با سلول پیش ساز B تعامل داشته و سیگنال ها و فاکتورهای رشد مهم (مانند۷-IL) را برای رشد سلول B فراهم می‌کنند.

بازآرایی ژنهای زنجیره سبک و سنگین، بقای انتخاب مثبت سلول های B را القا می کند. سلولی که نتواند ژن Ig خود را برای تشکیل جفت های زنجیره سبک و سنگین فانکشنال بازآرایی کند، از بین می رود. نوترکیبی ژن V(D)J در هردو زنجیره سبک و سنگین (κوλ) رخ می دهد. یک سیستم نوترکیب (re-combinase) که یک کمپلکس از چند آنزیم شامل ژن فعال کننده نوترکیبی ۱و۲(RAG-۱,RAG-۲)، دئوکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی (TdT)، DNA لیگاز IV، پروتئین‌های Ku و XRCC۴ می باشد، جهت نوترکیبی ضروری است. این سیستم برای نوترکیبی در TCR نیز استفاده می‌شود.

سلول B تحت انتخاب منفی نیز قرار می گیرد. سلول های B بیان کننده BCR که مولکول سطح سلول خودی را شناسایی می کنند، توسط آپوپتوز حذف می شوند. سلول های B نابالغ که به آنتی ژن خودی محلول متصل می شوند، به آنتی ژن-آنرژیک پاسخ نمی دهند. فقط آن دسته از سلول های B که با آنتی ژن های خودی واکنش نمی دهند، به طور نرمال بالغ می شوند و وارد بافت های لنفاوی محیطی می شوند و در سطحشان هم IgM و هم IgD دارند. سلول B بالغ بیان کننده ی همزمان IgM و IgD، پس از مواجهه با آنتی ژن با فرآیندی به نام switch recombination دچار تغییر ایزوتایپ می‌شود. ژن V(D)J که بازآرایی شده است، با یک ژن ناحیه C downstream(ε،γ و یا α) ترکیب می‌شود و توالی DNA مداخله ای حذف می‌شود. این امر موجب ایجاد سایر انواع Ig (مانند IgE،IgGوIgA) علاوه بر IgM می‌شود. علاوه بر تغییرایزوتایپ، سلول B فعال شده در ژن ناحیه V دچار جهش سوماتیک

می‌شود که منجر به بلوغaffinity آنتی بادی ها و اتصال VDJ RNA به غشا یا Ig mRNA ترشحی می‌شود. زمانی که سلول B به پلاسماسل تمایز یابد، مقدار زیادی آنتی بادی ترشح می‌شود.

B-regulatory Cells (Breg) خودایمنی، التهاب وایمنی اختصاصی و ذاتی را کاهش می دهند. این زیرمجموعه نادر وخاص از سلول های Breg، IL-۱۰ تولید می کنند و به آنها سلول های B۱۰ گفته می‌شود که قادر به تنظیم کاهشی پاسخ های ایمنی و بیماری التهابی هستند.هیچ فنوتیپ، فاکتور رونویسی یا مارکری مخصوص سلول B۱۰ وجود ندارد و آنها به صورت عملکردی، با توانایی بیان قابل توجه IL-۱۰، تعریف می شوند.

MHC و سلول های ارائه دهنده آنتی ژن

مسیرهای پردازش چند مرحله ای آنتی ژن درون APCها وجود دارد. مسیرهای متمایز تحت سلولی برای تولید کمپلکس پپتیدها با کلاس I در مقابل کلاس II صورت می گیرد.

Class I MHC و سلول‌های +T CD۸: MHC I از زنجیره α (سنگین) و زنجیره β (β۲ میکروگلوبولین که فقط خارج سلولی است) تشکیل شده است. تقریبا تمام سلول ها، MHC I را بیان می کنند که آنتی ژن های پپتیدی را به +CD۸ TCR ارائه می دهد. پروتئین های خارجی تولید شده بصورت اندوژن (مانند پروتئین های ویروسی) یا محصولات ژن های جهش یافته در سلول های توموری، توسط پروتئوزوم موجود در سیتوزول به پپتیدها تجزیه می شوند و از طریق انتقال دهنده پپتید TAP به شبکه اندوپلاسمیک رتیکولوم (ER) منتقل شده و پپتیدها به MHC I مونتاژشده متصل می‌شوند. سپس کمپلکس MHC- پپتید به سطح سلول منتقل می‌شود. سلول +TCD۸ (اکثرا CTL) آنتی ژن پپتیدی مرتبط با MHC I را شناسایی می کند.

مولکول هایی که در تعاملات میان آنتی ژن پپتیدی MHC I- و TCR درگیر هستند شامل CD۸، ζ/CD۳، CD۲، CD۲۸ و LFA-۱ (روی سلول T) و ICAM-1، LFA-3 و B7-1/B7-2 روی APC می‌باشند.

Class II MHC و سلول‌های +T CD۴: MHC II متشکل از دو زنجیره پلی پپتیدی α و β با پیوند غیرکوالانسی می باشد که هر دو شبیه به ایمونوگلوبولین و ترانس ممبران بوده، انتهای سیتوپلاسمیک داشته و به پپتید باند می شوند. APCs (DC، ماکروفاژ، سلول B، اندوتلیال عروقی، سلول اپی تلیال) این نوع MHC را بیان می کنند. سه سلول اول به عنوان APCs حرفه ای شناخته می شوند و دوتای آخر APCs غیرحرفه ای هستند که تحت تاثیر القای IFN-γ، MHC II را بیان می‌کنند.

DCها و ماکروفاژها آنتی ژن را **فاگوسیتوز** می کنند، در حالی که سلول های B از ایمنوگلوبولین غشایی برای اتصال به آنتی ژن استفاده می کنند. APCهای غیرحرفه ای آنتی ژن را به درون سیتوپلاسم، **اندوسیتوز** می کنند. این آنتی ژن ها درون اندوزوم ها تخریب شده و سپس در لیزوزوم ها بیشتر پردازش می شوند. آنتی ژن پردازش شده به پپتیدهای کوچک تبدیل می‌شود (به طول ۳۰-۱۰ آمینواسید) که می توانند بر روی MHC II بتازگی سنتز شده درون وزیکول های داخل سلولی متصل شوند، به سطح سلول منتقل شده و به TCRهای +TCD۴ ارائه شوند.

مدیاتورهای مولکولی در پاسخ پیش التهابی

۱- کموکاین ها که شامل تقریبا ۵۰ سیتوکین کموتراکتانت هستند و به دو نوع اصلی، **کموکاین‌های CC** (پروتئین های کموتراکتانت ماکروفاژ/مونوسیت

(MCP-۱-۴)؛ پروتئین التهابی ماکروفاژ۱α- (MIP)، MIP-۱β، Eotaxin، RANTES؛ و **کموکاین‌های CXC** (۱۰ IFN inducible protein {IP-۱۰}؛ Mo-nokine inducible IFN-γ {MIG}؛ CXCL۸/IL-۸) تقسیم می شوند. نام این کموکاین ها تغییر یافته و شامل این موارد است: CXCL۱-۱۶؛ XCL۱,۲؛ CX۳CL۱ و CCL۱-۲۸. کموکاین‌ها در درجه اول در trafficking/homing سلول‌های ایمنی ذاتی به سمت محل پاسخ التهابی یا در تکامل ارگان‌های لنفاوی و آنژیوژنز نقش دارند. ممکن است در جذب سلول های بنیادی به محل رژنراسیون بافت (مانند رژنراسیون پالپ) نیز نقش داشته باشند. IL-۸ (CXCL۸) از جمله اولین کموکاین های شناخته شده است که در بیماری‌های اندودانتیک نیز بیشترین بررسی را به خود اختصاص داده است.

۲- مولکول‌های ادهیژن نقش مهمی در متوقف کردن سلول های التهابی درون مویرگ ها که با سرعت زیاد در گردش هستند و به واسطه کموکاین‌ها به محل التهاب هدایت می شوند، دارند. این روند به صورت مرحله ای انجام می‌شود: حرکت سلول ها به واسطه سلکتین ها کند می‌شود، روی دیواره اندوتلیال می غلتند و سپس به واسطه پروتئین‌های ایمونوگلوبولین و اینتگرین ها به سلول های اندوتلیال اتصال می یابند. سرانجام از طریق دیاپدز از مویرگ خارج شده و به محل التهاب مهاجرت می کنند. مولکول های ادهیژن به واسطه تعدادی از مدیاتورهای التهابی، به ویژه IL-۱ و TNF-α، بیان می شوند.

۳- فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF) توسط پلاکت، بازوفیل، مونوسیت/ماکروفاژها، PMNs و سلول اندوتلیال ترشح می‌شود. در درجه اول در چسبیدن لکوسیت‌ها به سلول اندوتلیال، تولید پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها و در کموتاکسی نقش دارد. در دوزهای پایین باعث وازودیلاسیون می‌شود و در دوزهای معمول در انقباض عروق(vasoconstriction) نقش دارد.

۴- پروتئازهای پلاسما: تغییرات آنزیمی که حین پاسخ ایمنی رخ می دهد و هدف آنها حذف مواد آنتی ژنی یا خارجی، کشتن میکروبها، کنترل خونریزی و شروع و تقویت روند بهبودی (متعاقب حذف محرک ها) است.

الف- سیستم کینین: برادی کینین

فاکتور هاگمن فعال، باعث ایجاد کینین ها از کینینوژن به واسطه کالیکرین می‌شود. مهم ترین کینین، برادی کینین است که باعث اتساع عروق، خروج پروتئین های پلاسما و کاهش آستانه درد می‌شود. برادی کینین از طریق اتصال به دو گیرنده B۱ و B۲ اعمال خود را انجام می دهد.B۱ با سندرم‌های درد مزمن مرتبط است و B۲ به طور ثابت در بافت ها وجود دارد و بیان آن طی دردهای حاد، مثل درد پالپی، بیشتر می‌شود. برادی کینین می‌تواند به صورت سینرژیست با نوروپپتیدها و ترومبین برای افزایش تولید ایکوزانوئیدهایی مانند PGE۲ و سیتوکین‌هایی مانند IL-۱ و TNF-α عمل کند. پس از آزاد شدن، سطح برادی کینین توسط تعدادی از کینینازها کنترل می‌شود و اثرات آن بر درد توسط استروئیدها و اپیوئیدهای اندوژن کنترل می‌شود. داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی نیز سطح برادی کینین را کاهش می دهند. استروئیدهای جنسی مانند استروژن، فعالیت برادی کینین را در اعصاب محیطی زنان افزایش می دهد.

ب- سیستم های آبشار انعقادی و فیبرینولیتیک

آسیب بافتی و التهاب شدید اغلب منجر به خونریزی در سطح ماکروسکوپی یا میکروسکوپی می‌شود. بنابراین

یکی از اصلی‌ترین مکانیسم‌های بهبودی، آبشار انعقادی است. آبشار انعقادی به مسیرهای داخلی و خارجی تقسیم می‌شود که تمایز این دو ضروری نمی‌باشد. مسیر داخلی می‌تواند در invitro توسط فاکتور هاگمن، در غیاب ترومبوپلاستین رخ دهد. از طریق یک سری فعال سازی های آنزیمی موضعی، فاکتور هاگمن (مسیر داخلی)/ ترومبوپلاستین (مسیر خارجی) باعث تشکیل فاکتور X می‌شود که خود منجر به تشکیل ترومبین از پروترومبین می‌شود. ترومبین (فاکتور II فعال شده) سبب فعال سازی فیدبک مثبت فاکتورهای ۵ و ۸ می‌شود، اما اساسا لخته فیبرینی نامحلول را از پروتئین فیبرینوژن محلول تشکیل می دهد. به منظور محدود کردن اندازه لخته و پیشگیری از انعقاد منتشر، سیستم فیبرینولیتیک فعال شده و منجر به تشکیل پلاسمین می‌شود.

ج- سیستم کمپلمان

از طریق یکی از سه مسیر اصلی فعال می‌شود. در **مسیر کلاسیک**، کمپلکس آنتی ژن- آنتی بادی منجر به فعال شدن C۱ و در نتیجه تشکیل C۳ convertase می‌شود. برخی از مولکول های دیواره سلولی میکروب‌ها مانند LPS یا کمپلکس های آنتی ژن - آنتی‌بادی می توانند **مسیر آلترناتیو** را فعال کنند که در آن C۳ از طریق واکنش کوآنزیمی فاکتورهای B و D و پروتئینی به نام Properdin، منجر به تشکیل C۳ convertase دیگری با ساختاری متفاوت می‌شود. **مسیر لکتین** توسط مانوز-باندینگ لکتین (MBL) فعال می‌شود که همراه با فیکولین ۱ و ۲ یا ۳، پروتئازهای سرین مرتبط با فیکولین(MASP) را تشکیل می دهند. همچنین تصور می‌شود که Collectin۱۱ مسیر لکتین را فعال می‌کند. آنزیم C۳ convertase، در هر فرمولاسیونی، منجر به تشکیل C۳b از C۳، به همراه C۳a به عنوان یک محصول جانبی می‌شود. C۳b همراه با C۵ convertase‌ها،C۵ را به C۵b تبدیل می کند (همراه با C۵a به عنوان محصول جانبی). C۵b به همراه C۶/C۷/C۸/C۹، یک کمپلکس حمله به غشا را تشکیل می دهد که موجب ایجاد سوراخ در غشای سلول باکتری و در نتیجه مرگ آن سلول می‌شود. همچنین مولکول های کمپلمان ممکن است به عنوان اپسونین برای فاگوسیتوز عمل کنند. C۳a و C۵a به عنوان آنافیلاتوکسین شناخته می شوند، زیرا موجب دگرانولاسیون ماست سل ها با آزادسازی هیستامین می شوند که باعث وازودیلاسیون و افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود. C۵a مسیر لیپواکسیژنازِ آراشیدونیک اسید را در نوتروفیل ها و مونوسیت ها فعال می کند و خود یک عامل کموتاکتیک قوی برای این سلول ها است.

برخی از فاکتورهای ویرولانس میکروبی از آبشار کمپلمان برای تقویت التهاب استفاده می کنند.این روند محیطی را برای ایجاد میکروبیوتای dysbiotic ایجاد می کند، مانند آنچه در بیماری پریودنتال مشخص می‌شود. به عنوان مثال، پورفیرومونـاس جینجیوالیس، فاکتورهای ویرولانس پروتئین استراز به نام gingi-pains را تولید می کند که به عنوان یک آگونیست برای C۵aR (رسپتور C۵a) عمل می کند. در مقادیر کم، gingipains کمپلمان را فعال کرده و یک فرآیند التهابی را القا می کند که منجر به تکثیر میکروبهای dysbiotic می‌شود. در دو مدل مختلف حیوانی نشان داده شد که C۳ برای القای بیماری پریودنتال همراه با از دست دادن استخوان، مورد نیاز است.

د- ماتریکس متالوپروتئینازها

MMPs تعدادی از اندوپپتیدازها هستند که مسئول **remodeling بافت** در طول تکامل ساختاری و **تجزیه بافتی** در شرایط پاتولوژیک مانند

تغییرات التهابی نئوپلاستیک و پوسیدگی می‌باشد. علاوه بر بافت های نرم، در عاج نیز وجود دارند و آزاد شدن آنها در طی مراحل اسید اچ ممکن است ماتریکس کلاژنی را تخریب کند که باعث کاهش باند به مواد ترمیمی با گذشت زمان می‌شود. گاهی برخی از این آنزیم ها مانند کلاژناز ممکن است منشا میکروبی داشته باشند.MMPs میزبان به طور معمول توسط سطح سیتوکین ها و فاکتورهای رشدی در بافت های مختلف تنظیم می‌شوند. IL-۱β ، TNF-α، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) و فاکتور رشد عصبی (NGF) سطوح MMPs را افزایش و IFN-γ و TGF-β آن را مهار می کنند. میزان MMP ممکن است باعث افتراق سطوح التهاب شود یا با برخی از تشخیص‌های هیستوپاتولوژیک ارتباط داشته باشد. MMP-۹ و MMP-۱۳ در گرانولوم پری اپیکال نسبت به کیست ها شایع تر هستند. سطوح MMP-۹ ممکن است در تشخیص پالپیت برگشت ناپذیر کمک کند یا با پریودنتیت اپیکال علامت دار ارتباط داشته باشد. پلی مورفیسم ژن MMP-۱ با خطر ابتلا به بیماری پریودنتال همراه است.

MMPs توسط مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها (TIMPs) و توسط ماکروگلوبولین α_2 (که الاستاز نوتروفیلی را مهار می کند) غیرفعال می‌شوند. MMPs و TIMPs در بافت‌های دندانی سالم و بیمار، شناسایی شده اند. در حفره دهان، MMPs می‌توانند درون بزاق ترشح شوند و منبع MMPs تخریب کننده ماتریکس عاج در پوسیدگی، ممکن است بزاق (به جای پالپ) باشد. ۱،۱۰-phenanthroline-۵،۶-dion (Phendione)، یک چلاتور فلزی و یک غیرفعال کننده ی MMP، دارای عامل ضدمیکروبی علیه انتروکوکوس فکالیس بوده و یک مهارکننده MMP۲ انسانی در کانال ریشه می باشد.

تتراسایکلین‌ها و برخی از آنالوگ های تتراسایکلین و تتراسایکلین های اصلاح شده شیمیایی ممکن است MMPها را (در سطوح subantibiotic) تجزیه کنند. تصور می‌شود این یکی از خواص ضدالتهابی برخی از آنتی بیوتیک ها باشد.

۵- الاستازهای نوتروفیل و ماکروفاژ

الاستازهای نوتروفیلی، سرین پروتئازهای خنثی هستند که از PMNs یا ماکروفاژها (حین فعال سازی این سلول ها) آزاد می شوند و قادر به تجزیه الاستین، کلاژن نوع ۳ و ۴، فیبرونکتین و پروتئین های مرکزی(core) پروتئوگلیکان ها می باشند. الاستاز نوتروفیلی در ضایعات پری اپیکال علامت دار افزایش یافت و اگرچه سطح آن با PGE۲ در ارتباط است، اما به دنبال اینسترومنت کردن کانال ریشه تغییری نکرد. بیان متمایز الاستازهای نوتروفیل و ماکروفاژ نشان داد که در القای ضایعه پری اپیکال، دومی زودتر افزایش می یابد اما هر دو در مقادیر بالایی بیان می شوند.

۵- نیتریک اکساید: NO یک رادیکال آزاد گازی است که چندین اثر پیش التهابی و تعدیل کننده دارد. ایزوفرم های NOS (نیتریک اکساید سنتتاز) عبارتند از: NOS نورونی (nNOS) و اندوتلیال (eNOS) که بطور ذاتی در بافت های مربوطه بیان می شوند و وابسته به کلسیم هستند و NOS القاگر (iNOS) که مستقل از کلسیم است و تحت القای IL-۱، TNF-α یا LPS در ماکروفاژها و تعداد دیگری از سلول ها بیان می‌شود. از آنجا که NO گازی نسبتا فرار با عمر کوتاه است، تشخیص آن از طریق حضور NOS، به ویژه iNOS ارزیابی می‌شود. در شرایط نرمال، NO از طریق شل شدن عضلات صاف و مهار چسبندگی لکوسیت ها به دیواره اندوتلیال، در **وازودیلاسیون** نقش دارد (عملکرد ضد التهابی). اگرچه، در التهاب

پالپ و پری اپیکال و به دلیل عملکرد سیتوکین ها، مقدار زیادی NO آزاد می‌شود. NO از طریق واکنش با رادیکال آزاد سوپراکسید، به کشتن سلول های میکروبی و توموری توسط ماکروفاژها کمک می کند:

$$NO + O_2^{\cdot -} \rightarrow OH^{\cdot} + NO_2$$

NO، آگونیستی برای فعال سازی، چسبندگی و دگرانولاسیون پلاکت ها است. همچنین می تواند تکثیر، رشد و آپوپتوز سلول های پالپ را در invitro تنظیم کند.

۶- رادیکال های آزاد مشتق از اکسیژن: مولکول هایی بسیار واکنش گر با عمر کوتاه هستند که توسط ماکروفاژها و نوتروفیل ها در شرایط نرمال و پاتولوژیک تولید می شوند. مهم ترین آنها آنیون سوپراکسید (O_2^-) است که در نهایت به هیدروژن پراکساید (H_2O_2)و رادیکال هیدروکسیل (OH)و مشتقات سمی NO تبدیل می‌شود.

نقش اصلی این مولکول ها افزایش پاسخ التهابی از طریق افزایش سیتوکین ها، کموکاین ها و مولکول های چسبندگی است. با این حال، در مقادیر زیاد باعث ترومبوز و آسیب بافتی می شوند. فعالیت آنتی اکسیدانی از طریق آنزیم های کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز(SOD) صورت می گیرد. دو فرم اصلی SOD وجود دارد: مس-روی که در سیتوپلاسم و منگنز (Mn-SOD) که در میتوکندری یافت می‌شود. در حالی که وجود SOD در پالپ نرمال توصیف شده است، تأثیر التهاب بر روی سطح هر دو ایزوفرم این آنزیم بحث برانگیز است. به کمک واکنش کمیreal-time زنجیره پلیمراز ترانس کریپتاز معکوس (حساسیت بیشتری نسبت به سنجش مرسوم پروتئین ها دارد) نشان داده شد که بیان mRNA هر دو آنزیم در زمان پالپیت افزایش یافت و افزایش Mn-SOD به طور قابل توجهی بالاتر از SOD مس-روی بود. TLR-۲ در القای تولید انواع اکسیژن واکنش پذیر (ROS) توسط ماکروفاژها، در پاسخ به چندین باکتری کانال ریشه نقش دارد، اما تولید ROS ناشی از فوزوباکتریوم نوکلئاتوم توسط ماکروفاژهای دارای TLR-۴ انجام می‌شود.

۷- سیتوکین ها: پروتئین هایی با وزن مولکولی کم هستند که باعث تحریک یا مهار تکثیر، تمایز یا عملکرد سلول های ایمنی می شوند. ممکن است عملکرد خود را از طریق اتوکراین (بر روی رسپتورهای همان سلولی که آنها را تولید می کند عمل می کنند)، پاراکرین (بر سلول هایی در مجاورت موضعی) و اندوکراین(به طور سیستمیک) اعمال کنند.

سیتوکین‌های پیش التهابی شامل IL-۱α، IL-۱β، TNF-α، IL-۶، IL-۱۲، IFN-γ،۲ IL-۱۷، و CSFs مانند GM-CSF و M-CSF هستند. توسط سلول های مختلفی در پاسخ به آنتی ژن ها، سلول ها و مولکول های میکروبی، فاکتورهای خودایمنی و محرک های نئوپلاستیک یا به عنوان بخشی از عملکرد هومئوستاتیک تولید می شوند.

TNF-α مدیاتور اصلی پاسخ به باکتری های گرم منفی است.LPS عملکرد فاگوسیت های تک هسته ای را تحریک می کند و به عنوان یک فعال کننده پلی کلونال سلول های B عمل می کند، بنابراین به از بین بردن باکتری های مهاجم کمک می کند. منبع سلولی اصلی TNF، **فاگوسیت تک هسته ای فعال شده توسط LPS** است. منابع دیگر شامل سلول T تحریک شده توسط آنتی ژن، NKC فعال شده و ماست سل فعال شده است. IL-۱ از فاگوسیت های تک هسته ای مشتق می‌شود و عملکرد اصلی آن، مشابه TNF است یعنی مدیاتور پاسخ التهابی میزبان در ایمنی ذاتی است. سلول T در تحریک تولید IL-۱ توسط مونوسیت ها، موثرتر از

LPS می باشد.IL-۱ توسط انواع مختلفی سلول، از جمله اپی تلیوم و اندوتلیوم ساخته می‌شود و منابع موضعی IL-۱ را در غیاب ماکروفاژ، فراهم می کند.

اثر IL-۱ مشابه TNF است. در غلظت کم، بر روی اندوتلیوم تاثیر می گذارد تا بیان مولکول های ادهیژن را افزایش دهد و تاثیر آن بر روی مونوسیت‌ها در ترشح کموکاین ها است. تفاوت IL-۱ با TNF این است که IL-۱ به جای سرکوب عملکرد CSFs روی سلول های مغز استخوان، آن را تقویت می کند. IL-۶ تولید شده توسط القای IL-۱، باعث می‌شود که هپاتوسیت ها پروتئین های پلاسما را سنتز کنند (مانند فیبرینوژن، CRP و پروتئین های آمیلوئیدی سرم که در پاسخ فاز حاد شرکت می کنند). IL-۶ به عنوان یک فاکتور رشد برای سلول های B فعال شده عمل می‌کند.

یکی از اصلی‌ترین سیتوکین های پیش التهابی (تحت عنوان تایپ ۱ نیز شناخته می‌شود) IL-۲ است که توسط سلول های $CD۴^+$ فعال تولید می‌شود و مونوسیت ها و ماکروفاژها را جهت آغاز پاسخ ایمنی، فعال می کند. سایر سیتوکین های مهم نوع ۱ شامل IFN-γ،IL-۱۲ و IL-۱۷ است. تمام این سیتوکین‌ها به وضوح برای شروع التهاب پالپ و پری اپیکال ضروری هستند. اگرچه، سیتوکین‌های اصلی در تحلیل استخوان و ایجاد نکروز پالپ و پاسخ التهابی پری اپیکال، IL-۱ وTNF-α هستند و این واکنش ها اساساً به پاسخ ایمنی ذاتی (به جای ایمنی اکتسابی) بستگی دارد.

۸- نوروپپتیدها: پروتئین های تولید شده توسط بافت های عصبی هستند که در شرایط نرمال موجب حفظ تونوسیته عروق و در نتیجه، تعدیل و تنظیم وسکولاریته و تنظیم عصب گیری بافت می شوند. طی یک پاسخ التهابی، اتساع عروق، خروج پروتئین های پلاسما و جوانه زدن انتهای اعصاب در بافت ملتهب وجود دارد. این تغییرات منجر به افزایش سطح برخی از نوروپپتیدها می‌شود. ماده P(SP) عملکرد پیش التهابی و پپتید وازواکتیو روده (VIP)، هورمون تحریک کننده -a ملانوسیت، NPY و سوماتوستاتین عملکرد ضدالتهابی (تعدیل کننده ایمنی) دارند. اوروکورتین، آدرنومدولین و کورتی استاتین نیز عملکرد ضدالتهابی دارند زیرا باعث مهار تکثیر سلول های T، پاسخ Th۱ و تولید IL-۲ می شوند. CGRP ممکن است اثرات پیش التهابی و همچنین ضدالتهابی داشته باشد. **SP** اولین نوروپپتید توصیف شده است، محل آن در اعصاب حسی می باشد، در ارتباط با نوروکینین‌های A و B است و رسپتورهای آن NK۲،NK۱ و NK۳ هستند.**CGRP** به CGRP۱، CGRP۲ و AM۲ باند می‌شود. **NPY** در نورون های سمپاتیک، کولینرژیک، حسی، روده ای و مرکزی حضور دارد و به گیرنده های Y۴،Y۲،Y۱و Y۵ متصل می‌شود. در پالپ، منشا الیاف عصبی حاوی SP، نوروکینین A و CGRP از گانگلیون تری ژمینال، منشا الیاف حاوی NPY از گانگلیون گردنی فوقانی و منشا الیاف حاوی VIP از الیاف عصبی پاراسمپاتیک (به علت همراهی با استیل کولین در سایر بافت ها) می باشد.

در پالپ نرمال موش، SPوCGRP مجاورت نزدیکی با ماکروفاژها داشتند و این ارتباط در لایه ادنتوبلاستی شایع تر از پالپ مرکزی بود. حین التهاب، جوانه زدن فیبرهای عصبی پالپ با افزایش بیان SP و CGRP در نزدیکی مناطق تحریک همراه است، اما تحریک شدید با اکسپوژرهای پالپی، باعث کاهش کلی مقادیر SP و CGRP پالپ می‌شود که احتمالا به علت تمام شدن ذخایر نوروپپتید در پایانه‌های عصبی می‌باشد. با افزودن CGRP به سلول‌های پالپ انسانی (invi-tro)، سطح BMP-۲ (عضوی از خانواده TGF-β که

توانایی القای بازسازی عاج را دارد) دو برابر افزایش یافت.

SP، CGRP و VIP منبسط‌کننده های قوی عروق وNPY منقبض کننده عروق است. SP همچنین باعث افزایش نفوذپذیری عروق و خروج پلاسما از عروق می‌شود.

نوروپپتیدها ممکن است آستانه درد پالپی (پالپیت علامت‌دار) را کاهش دهند. ارتباط SP با وسعت پوسیدگی و درد ناشی از پوسیدگی در دندان‌های مولر دائمی کودکان مورد بررسی قرار گرفت. درصد نواحی عصبی که در رنگ آمیزی برای SP مثبت شد، در **پوسیدگی های وسیع** نسبت به ضایعات متوسط یا نواحی فاقد پوسیدگی، به طور قابل توجهی بیشتر بوده و در **ضایعات دردناک** نیز بیشتر بود. این یافته‌ها در تمام نواحی پالپ تاجی صدق می کرد. این واقعیت که تمام پالپیت های برگشت ناپذیر با درد همراه نیستند، ممکن است با اقدامات مهارکننده‌های نوروترانسمیترهایی مانند γ- آمینوبوتیریک اسید(GABA) یا پپتید آزادکننده گاسترین(GRP) توضیح داده شود. واکنش های شبه GABA و شبه GRP در پالپ دندانی شناسایی شده است. NPY، نورون‌های آوران حساس به کاپساسین را در سطح نخاعی مهار می کند که این می‌تواند مکانیسم‌های spinal NPY-in- anti-nociception duced را توضیح دهد. رسپتورهای اپیوئید موضعی در پالپ نیز در سرکوب درد پالپی نقش دارند. نوسی سپتورهای پالپ دندانی، در بیماران مبتلا به پوسیدگی، TLR-۴ و CD-۱۴ را بیان می کنند که TNF-α حساسیت نورون‌های تری ژمینال را افزایش می دهد و LPS گیرنده های TRPV۱ را از طریق عمل بر روی TLR-۴ حساس می کند. این یافته‌ها نشان دهنده یک مکانیسم مستقیم برای باکتری‌ها و LPS آنها جهت فعال کردن این گیرنده های درد است.

سایر مکانیسم های نوروپپتیدها شامل آزادسازی مدیاتورهای التهابی (هیستامین،PGE۲ ،IL-۱ ،IL-۶ ، TNFα و کلاژناز)، افزایش کموتاکسی و فاگوسیتوز، بیان مولکول های چسبندگی، تکثیر لنفوسیت ها و تولید IL-۲ می باشد. تعاملات بین ایکوزانوئیدها، برادی کینین و نوروپپتیدهای مختلف، اثر سینرژیسم با CGRP یا اثر تعدیل کننده با NPY را نشان می دهد. نوروپپتیدها، SP، CGRP، VIP و NPY ممکن است بیان فاکتورهای رشد آنژیوژنیک را تنظیم کنند. مطالعات حیوانی، کاهش میزان SP و CGRP را با افزایش سن نشان داده اند.

۹- رسپتورهای Toll-like: ایمنی ذاتی اختصاصیت قابل توجهی دارد که از طریق شناسایی مولکول های سطحی خاص میکروب ها توسط PRR موجود بر روی سلول های میزبان، مانند TLR و گیرنده هایی برای کمپلمان، به دست می آید. مولکول های روی میکروبها که توسط PRR شناسایی می شوند شامل پروتئین های سطحی، نوکلئیک اسیدها و کربوهیدرات ها (به عنوان مثال لیپوپلی ساکارید،PG ،LTA) هستند که به عنوان الگوی مولکولی مرتبط با میکروب شناخته می شوند.

TLR۱، TLR۲و TLR۶ لیپیدها وTLR۷ و TLR۸ و TLR۹ نوکلئیک اسیدها را شناسایی می‌کنند. TLR۴ لیگاندهایی مانند لیپوپلی ساکارید (LPS)، فیبرونکتین و پروتئین های شوک حرارتی را تشخیص می‌دهند که همه آنها ساختارهای مختلفی دارند. TLRها روی ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سلول هایB، انواع خاصی از سلول هایT و سلول‌های غیرایمنی (مانند فیبروبلاست و اپی تلیال) بیان می‌شوند. بیان TLRها در پاسخ به عوامل بیماری زا، انواع سیتوکین ها و استرس محیطی به سرعت تنظیم می‌شود. TLRهای ۱ و۲ و۴ و۵ و ۶ روی سطح سلول (خارج سلولی) بیان می شوند و TLRهای ۳و۷و ۸و ۹ درون اندوزوم ها (داخل سلولی) یافت می شوند.