بیماران ارتو-پریو
شواهد بالینی و راهنمای درمان

مترجمین:

دکتر محمد موسوی

(متخصص ارتودنسی، عضو پژوهشکده علوم دندانپزشکی دانشگاه شهید بهشتی)

دکتر مهتاب ابراهیمی نژاد

(متخصص ارتودنسی، عضو هیأت علمی دانشکده دندانپزشکی کاشان)

دکتر شیوا توکل دوانی

(متخصص ارتودنسی، عضو هیأت علمی دانشکده دندانپزشکی شهید بهشتی)

دکتر مژگان شواخی

(متخصص ارتودنسی، عضو هیأت علمی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه اصفهان)

سرشناسه	:	الیادس، تئودور Eliades, Theodore
عنوان و نام پدیدآور	:	بیماران ارتو – پریو: شواهد بالینی و راهنمای درمان/[ویراستاران تئودور الیادس، کریستوس کاتسارو] ؛ مترجمین محمد موسوی ... [و دیگران].
مشخصات نشر	:	تهران : شایان نمودار ، ۱۴۰۲.
مشخصات ظاهری	:	۴۶۱ص.: مصور(رنگی).
شابک	:	۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۷۲۰-۶
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	عنوان اصلی: The ortho-perio patient : clinical evidence & therapeutic guidelines, 2019.
یادداشت	:	مترجمین محمد موسوی، مهتاب ابراهیمی‌نژاد، شیوا توکل‌دوانی، مژگان شواخی.
یادداشت	:	کتابنامه.
موضوع	:	ارتدنسی Orthodontics، مال‌اکلوزیون – درمان، Malocclusion – Treatment، لثه پزشکی، Periodontics، دندان‌پزشکی مبتنی بر شواهد، Evidence-based dentistry
شناسه افزوده	:	کاتساروس، خریستوس، ۱۹۶۲- م.
شناسه افزوده	:	Katsaros, Christos, ۱۹۶۲-
شناسه افزوده	:	موسوی، محمد، ۱۳۶۹-، مترجم
رده بندی کنگره	:	RK۵۲۱
رده بندی دیویی	:	۶۷۱/۶۴۳
شماره کتابشناسی ملی	:	۹۵۱۶۹۱۰

نام کتاب: بیماران ارتو- پریو شواهد بالینی و راهنمای درمان

مترجمین: دکتر سیدمحمد موسوی، دکتر مهتاب ابراهیمی‌نژاد، دکتر شیوا توکل دوانی، دکتر مژگان شواخی

ناشر: انتشارات شایان نمودار

شمارگان: ۵۰۰ جلد

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

حروفچینی و صفحه آرایی: انتشارات شایان نمودار

طرح جلد: آتلیه طراحی شایان نمودار

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: بهار ۱۴۰۳

شابک : ۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۷۲۰-۶

قیمت: ۰۰۰، ۳۰۰، ۴ 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: Shayan.nemoodar

(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

این کتاب شواهد موجود را جمع‌آوری کرده و یک بحث کامل و مستدل در مورد درمان بیماران ارتو – پریو ارائه می‌دهد.

با مشارکت متخصصین برجسته در سراسر جهان، این کتاب به طور سیستماتیک تعامل این دو تخصص را از منظر علمی و بالینی تجزیه و تحلیل می‌کند. متن این کتاب شامل یک بخش مقدماتی است که در آن مبانی فیزیولوژی دهان در رابطه با فعل و انفعالات پریودنشیوم طی درمان ارتودنسی، از جمله بیولوژی استخوان در بیماران بزرگسال و اصول اتصال میکروبیوتای دهان و سازماندهی پلیکول بر روی مواد مورد تجزیه و تحلیل قرار می گیرد.

بخش بعدی در مورد ملاحظات پریودنتال برای بیمار ارتودنسی، معاینه پریودنتال بیمار ارتودنسی، جنبه‌های تحلیل و پیوند لثه، سطح چسبندگی بالینی، اثرات ارتودنتیک – پریودنتتیک در درمان های اکسپنشن، افزایش طول تاج از طریق جراحی، و رویش دندان نیش نابجا را پوشش می‌دهد. آخرین بخش در مورد ملاحظات ارتودنسی برای بیمار پریودنتیک شامل فصول مربوط به سطح چسبندگی بالینی، بیومکانیک در بافت‌های پریودنتال آسیب‌دیده، و اصول درمان ارتودنسی در بیماران پریودنتیک است.

شواهد ارائه شده در این کتاب و case series هایش که نقش کمکی هر تخصص را در طرح ریزی درمان بیماران پریو ارتو به تصویر می‌کشد، اطلاعات نظری و بالینی مهم و همچنین دستورالعمل‌های عملی مفیدی را برای بهبود نتیجه درمانی و بهتر کردن پروتکل های درمانی در زمینه ی درمان های ارتودنسی و مداخلات پریو ارائه می‌دهد. بنابراین، این کتاب نه تنها به عنوان یک کتاب مرجع در مورد موضوع بیماران ارتو پریو عمل می کند، بلکه مهمتر از آن، شامل دستورالعمل‌های اثبات شده و رویکردهای درمانی معتبر است که به پزشک متخصص کمک می کند تا به طور اختصاصی برای هر بیمارطرح درمان مناسب را طرح ریزی نماید. بنابراین خواندن این کتاب برای متخصصین و دستیاران تخصصی ارتودنسی و پریو مناسب است و می تواند به عنوان یک مرجع همراه برای سمینار های استاندارد آموزش تخصصی در دانشکده های دندانپزشکی استفاده شود.

شایان ذکر است که این کتاب ۷ سال پیش با ویراستار دیگری، به نام مرحوم دکتر Vincent G. Kokich، طراحی شده است، که در توسعه دامنه متن و در نگارش چند فصل نقش بسزایی داشت. با درگذشت ناگهانی و غم انگیز او در سال ۲۰۱۳، این پروژه باید دوباره شکل می گرفت و فصل هایی به پزشکان برجسته و دانشگاهیان در این زمینه واگذار شد. ویراستاران که خوشبختانه با سواد تخصصی درخشان وی در زمینه ی بالینی و خدمات آکادمیک و پژوهشی فوق العاده ی او آشنا هستند، با تایید رویکرد افسانه‌ای او در این زمینه، تنها بخشی از بدهی‌ای را که به خاطر همکاری‌شان به او دارند، پس می‌دهند.

مقدمه مترجمین

امروزه، بخش قابل توجهی از بیماران ارتودنسی، بزرگسالان هستند واین پدیده، اهمیت ارتباط متخصصین رشته‌های مختلف و رویکرد بین رشته ای را دو چندان می کند. ارتودانتیکس و پریودانتیکس دو رشته ی مستقل و بسیار مهم از میان رشته های تخصصی هستند که در حوزه ی درمان ارتباط تنگاتنگی با یکدیگر دارند. یک پریودنشویم سالم شرط اصلی برای یک درمان ارتودنسی موفق است و ارزیابی‌های پریودنتال از لحظه ی تشخیص تا حتی بعد از پایان درمان جز اقدامات ضروری هستند. از طرفی، در بسیاری از موارد، درمان های ارتودنسی برای بهبود وضعیت پریودنشیوم به عنوان یک درمان جنبی و کمک کننده تجویز می شوند. با افزایش سن بیماران ارتودنسی ومتعاقبا افزایش بیماری‌های پریودنتال، چالش های متخصصین ارتودنسی در درمان این بیماران بیشتر شده ورفع این چالش ها نیازمند تدوین پروتکل های دقیق بر پایه شواهد علمی است. رویکردهای بین رشته ای و برگزاری جلسات آموزشی مشترک در بین گروه های آموزشی در دانشکده ها اگرچه در حال اجراست اما به نظر می رسد هنوز برای ایجاد یک ارتباط تیمی موفق در دوران حرفه ای طبابت کافی نیست. از این جهت همه همکاران در تلاشند تا مطالب و مستندات علمی را با هدف ارتقای سطح مهارت و دانش دیگرهمکاران، باایشان به اشتراک بگذارند. ترجمه ی حاضر نیز کوششی در همین راستاست. ما مترجمین این مجموعه امیدواریم که توانسته باشیم قدمی هرچند کوچک در جهت بهره‌وری خوانندگان این اثر برداشته باشیم و از همکاران ومتخصصین و دستیاران محترم خواهشمندیم که ضمن پذیرش محدودیت ها و معذوریت‌های مترجمین در ترجمه ی این کتاب، نظرات ارزشمندشان را در صورت صلاحدید ابلاغ بفرمایند. در پایان لازم می‌دانیم از مدیریت محترم انتشارات شایان نمودار جناب آقای مهندس خزعلی و گروه ارزشمند ایشان به ویژه سرکارخانم آقازاده که با نهایت دقت و صبوری، برداشتن این گام را تسهیل نمودند، تشکر و قدردانی نماییم.

فهرست مطالب

بخش اول: اصول اولیه فیزیولوژی دهان

فصل اول: بیولوژی استخوان و پاسخ به بار مکانیکی در بیماران بزرگسال ارتودنسی ۷

فصل دوم: کلونیزاسیون میکروبی دندان‌ها و دستگاه‌های ارتودنسی ۲۸

فصل سوم: تغییرات میکروبیوتای دهان در طول درمان ارتودنسی ۳۳

فصل چهارم: تشکیل پلیکل و تجمع پلاک بر بیومتریال‌ها ۴۲

بخش دوم: ملاحظات پریودنتال برای بیماران ارتودنسی

فصل پنجم: معاینه‌ی پریودنتال در بیماران ارتودنسی ۵۵

فصل ششم: علت و درمان تحلیل لثه در بیماران ارتونسی شده ۶۵

فصل هفتم: آگمنتاسیون بافت نرم در دندا نهای ثنایای فک بالا و پایین در بیماران ارتودنسی ۸۴

فصل هشتم: ملاحظات پریودنتال در اکسپنشن ارتودنتیک و ارتوپدیک ۹۰

فصل نهم: افزایش طول تاج بالینی توسط جراحی ۹۷

فصل دهم: مدیریت دندانهای کانین نهفته‌ی ماگزیلا ۱۰۹

بخش سوم: ملاحظات ارتودنسی برای بیمار پریودنتیک

فصل یازدهم: شواهد بالینی در مورد تأثیر درمان ارتودنسی در بافت‌های پریودنتال ۱۴۰

فصل دوازدهم: مکانیک‌های ارتودنسی در افراد مبتلا به پریودنتیت ۱۵۳

فصل سیزدهم: درمان ارتودنسی در افراد مبتلابه بیماری پریودنتال شدید ۱۶۴

فصل اول

بیولوژی استخوان و پاسخ به بار مکانیکی در بیماران بزرگسال ارتودنسی

(Dimitrios Konstantonis)

حرکات دندانی در ارتودنسی نتیجه‌ی توانایی ریمودلینگ استخوان آلوئول است. دندان‌ها حین درمان به نیروهای مکانیکی واکنش می‌دهند، و تعادل بین تشکیل استخوان در نواحی فشار و جذب استخوان در نواحی تحت‌کشش می‌تواند فرایند ریمودلینگ استخوان را کنترل کند.

سلول‌های موجود در PDL مدیاتورهای اصلی در پاسخ استخوان الوئول به استرس‌های مکانیکی هستند. PDL از یک جمعیت سلولی هتروژن، شامل سلول‌های مزانشیمی تمایزنیافته‌ی چندقابلیتی و فیبروبلاست، تشکیل شده‌است. فیبروبلاست پریودنشیوم می‌تواند در پاسخ به محرک‌های گوناگون خارجی به استئوبلاست تمایز پیدا کنند. این ویژگی فیبروبلاست نقشی کلیدی در رژنراسیون استخوان الوئول و تسریع حرکات ارتودنتیک ایفا می‌کند.

پژوهش می‌تواند داده‌های علمی لازم را جهت شفاف‌سازی پاسخ مولکولی فیبروبلاست‌های موجود در PDL انسان پس از تحریکات مکانیکی فراهم کند. اینتگرین‌ها، که نوعی نواحی چسبنده‌ی کانونی [۱] هستند، هم به‌عنوان مولکول‌های چسبنده به سلول [۲] و هم رسپتورهای سیگنال درون‌سلولی [۳] عمل می‌کنند. به‌محض اعمال استرس، یک سری پاسخ بیوشیمیایی ازطریق سیگنال‌هایی به‌صورت آبشاری بروز می‌کند. این مسیر آبشاری شامل GTPases (آنزیم‌هایی که گوانزین تری فسفات را تجزیه می‌کنند)، پروتئین کینازهای فعال‌شونده با میتوژن (MAPKs)، و فاکتورهای رونویسی مانند پروتئین فعال‌کننده‌ی نوع ۱ (AP-۱)، یا Runx۲ است. این موارد پتانسیل ارتباط بین پروتئین‌های ناحیه‌ی DNA binding و ژن‌های خاص را تحریک می‌کنند و بنابراین، به تمایز استئوبلاستیک منجر می‌شوند. متعاقباً، فعال‌سازی سیتوکین‌هایی مانند RANKL (۴) و OPG (۵) فعالیت استوکلاستی را تنظیم می‌کند. علی‌رغم اهمیت این پدیده‌ی بیولوژیک، درمورد پاسخ مولکولی فیبروبلاست‌های پریودنشیوم در انسان پس از تحریکات مکانیکی و فعال‌سازی بعدی مسیرهای سیگنال‌دهی گزارش‌های اندکی وجود دارد.

سن تأثیر قابل‌توجهی بر ترکیب و یکپارچگی بافت پریونشیوم دارد و براساس یافته‌های بالینی و پژوهش‌های موجود، نقشی عمده در تعیین سرعت حرکات دندانی طی درمان ارتودنسی ایفا می‌کند (۷-۱۲). علاوه‌بر تغییرات مورفولوژیک سلولی، میزان تکثیر و تمایز در استخوان آلوئول و پریودنشیوم با افزایش سن کاهش می‌یابد. در سطح مولکولی، فیبروبلاست‌های قدیمی‌تر در PDL در مسیرهای انتقال سیگنال تغییراتی می‌کنند که به فنوتیپ کاتابولیک منجر می‌شود؛ مشخصه‌ی این فنوتیپ، کاهشی قابل‌توجه در توانایی تمایز استئوبلاستی است. بنابراین، تکامل و یکپارچگی بافتی تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد (۱۳،۱۴). در حال حاضر، تفاوت گروه‌های مختلف سنی از نظر پاسخ مولکولی به نیروهای ارتودنسی بسیار مهم است؛ با وجود این، کاربرد تعدیل‌کننده‌های بیولوژیک جهت تسریع یا کاهش حرکات ارتودنتیک هنوز در میانه‌ی راه است.

بیولوپی حرکت دندانی

استخوان الوئول

استخوان الوئول ریج ضخیمی در هر آرواره است که حاوی ساکت دندانی است و دندان‌ها را در بر می‌گیرد. زائده الوئولار حاوی یک استخوان متراکم در مجاور PDL است که لامینا دورا خوانده می‌شود (۱۵). لامینا دورا در نماهای رادیوگرافی به‌شکل یک قسمت رادیو اپک یکنواخت دیده می‌شود و توسط PDL به سمنتوم روی ریشه متصل است. اگرچه لامینا دورا را معمولاً یک دیواره‌ی سخت توصیف می‌کنند، درحقیقت ساختار متخلخلی است که مایعات فشرده‌شده‌ی PDL ازطریق آن تراوش می‌کنند. نفوذپذیری لامینا دورا بسته به موقعیت آن در زائده‌ی الوئول و سن بیمار متفاوت است. زیر لامینا دورا، استخوان اسفنجی وجود دارد که در کلیشه‌های رادیوگرافی کمرنگ‌تر به نظر می‌رسد. اسپیکول‌های ریز استخوان، که از عرض استخوان اسفنجی عبور می‌کنند، ترابکولاهایی هستند که باعث نمای اسفنجی استخوان می‌شوند. این ترابکولاها استخوان اسفنجی را به محفظه‌های کوچکی تقسیم می‌کنند که حاوی مغز قرمز استخوان است. استخوان یا زائده‌ی الوئول به دو بخش استخوان حمایت‌کننده‌ی الوئول و استخوان باندل یا alveolar bone proper تقسیم می‌شود. از نظر میکروسکوپی، هر دو استخوان alveolar proper و استخوان حمایت‌کننده اجزای مشابهی دارند: فیبر، سلول، مواد بین‌سلولی، عروق، اعصاب، و لنف.

استخوان الوئول از یک ماتریکس آلی خارج‌سلولی کلسیفیه تشکیل شده که دربرگیرنده‌ی سلول‌های استخوانی است. خود ماتریکس آلی شامل فیبرهای کلاژن و ماده‌ی زمینه‌ای است. استئوبلاست فیبرهای کلاژن تولید می‌کند که متشکل از ۹۵ درصد کلاژن تایپ ۱ و ۵ درصد کلاژن تایپ ۳ هستند. ماده‌ی زمینه‌ای نیز دارای فیبرهای کلاژن، گلیکوزآمینوگلیکان، و پروتئین‌های دیگر است. ماتریکس آلی اگر معدنی و کلسیفیه‌نشده باشد استئویید نام دارد. رسوب کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت کربنیزه در اطراف استئوییدها و بین فیبرهای کلاژن منجر به کلسیفیکاسیون استخوان الوئول می‌شود. پروتئین‌های غیرکلاژنی از قبیل استئوکلسین و استئونکتین نیز در فرآیند معدنی‌شدن شرکت می‌کنند.

سلول‌های استخوان آلوئول به چهار دسته تقسیم می‌شوند [۱۶]:

- استئوبلاست: سلول‌های مزانشیمی تخصصی برای تشکیل استخوان
- استئوکلاست: سلول‌های چندهسته‌ای که مسئول جذب استخوان هستند
- سلول‌های پوششی: استئوبلاست‌های تمایزنیافته
- استئوسیت: استئوبلاست‌هایی که درون استخوان متراکم قرار دارند

استخوان آلوئول جزء بسیار مهمی از سیستم دنتوالوئول و دریافت‌کننده‌ی نهایی نیروهای جویدن یا ارتودنتیک است. واکنش به این نیروها شامل خم‌شدن ساکت آلوئول و تحلیل و تشکیل بعدی استخوان است که به زمان، مقدار، و مدت اعمال نیرو بستگی دارد. سازوکارهای بیولوژیکی را که اساس این تغییرات سلولی هستند کاملاً نمی‌شناسیم، اما به نظر می‌رسد مشابه فرایندهایی باشند که در سایر نواحی بدن اتفاق می‌افتد، یعنی مکان‌هایی که نیروی مکانیکی به اثرات استئوژنیک منجر می‌شود.

علی‌رغم شباهت‌های بین استخوان آلوئول و متراکم، پاسخ متفاوت به بار مکانیکی به‌خاطر حضور PDL است، بافتی مملو از سلول‌های مزانشیمی تمایزنیافته که مسیری برای انتقال سیگنال به استخوان الوئول فراهم می‌کنند.

به‌واسطه‌ی این مکانسیم، سالانه حدود ۱۰ درصد از توده‌ی اسکلتی یک فرد بزرگسال ریمودل و بازسازی می‌شود.

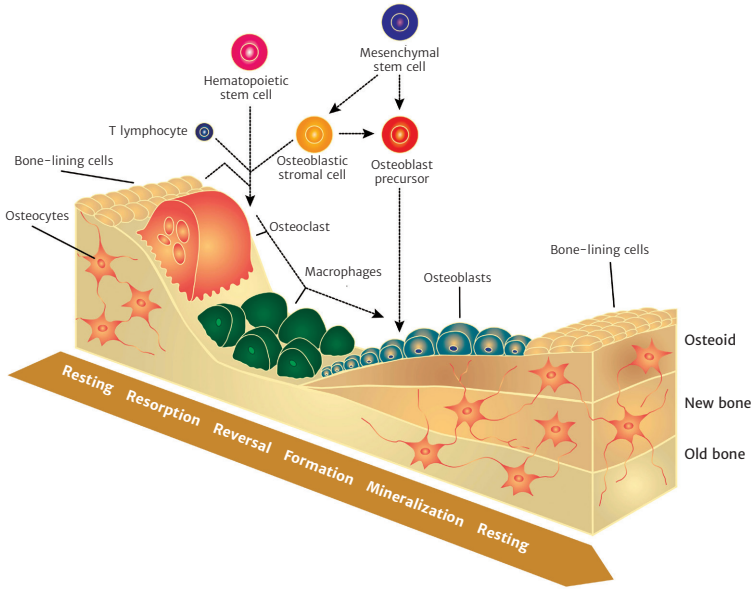
داده‌های معاصر در مورد بیولوژی استخوان

پژوهش‌های جدید یافته‌های جالبی درمورد بیولوژی استخوان گزارش کرده‌اند. پروتئین‌های مورفوژنتیک مربوط به استخوان (BMPs) گروهی از فاکتورهای رشد هستند (نام دیگر: سیتوکین) که برای القای سلول‌های پوششی استئوژنیک،

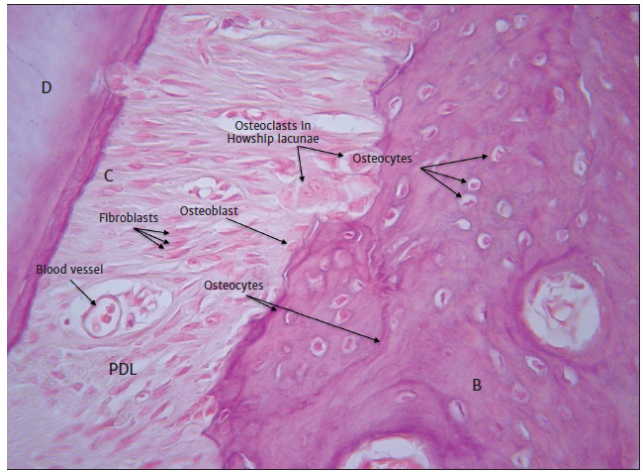
بـر سـلول‌های مزانشـیمی تمایزنیافتـه اثـر می‌گذارنـد. به‌کمـک فاکتورهـای رشـد و عوامـل سیسـتمیک، BMPها منجر بـه تکثیر سـلولی، تمایـز استئولاسـت و کندروسـیت، و درنهایـت، تولیـد اسـتخوان و غضـروف می‌شـوند (۱۷).

استئوبلاسـت‌ها از مکان‌هـای غیرهماتوپویتیک و خون‌سـاز مغز اسـتخوان مشـتق می‌شـوند کـه حـاوی گروه‌هایـی از فیبروبلاسـت اسـت. ایـن فیبروبلاسـت‌ها توانایـی تمایـز بـه سـلول‌های تایـپ اسـخوانی را دارنـد، و به‌صورت انواع سـلول‌های بنیادی مزانشـیمی، بنیادی اسـکلتی مشـتق از مغز استخوان، اسـترومایی مغز استخوان، و اسـترومایی چندقابلیتی مزانشـیمی شـناخته می‌شـوند (۱۸).

اسـتخوان به‌طـور مـداوم در فراینـدی بـه نـام ریمودلینـگ سـاخته و جایگزیـن می‌شـود. ایـن turn over اسـتخوانی یـک فراینـد جـذب اسـت کـه بـا جایگزینـی اسـتخوان دنبـال می‌شـود و شـکل اسـتخوان را اندکـی تغییـر می‌دهـد. ایـن فراینـد شـامل استئوبلاسـت و استئوکلاسـت اسـت. انواعـی سـیگنال، کـه در کنار هـم یـک واحد ریمودلینگ شـناخته می‌شـوند، سـلول‌ها را تحریک می‌کننـد. تقریبـاً ۱۰ درصـد از تـوده‌ی اسـکلتی هـر فرد بزرگسـال سـالانه دچـار ریمودلینـگ می‌شـود (۱۹). ایـن واحـد چندسـلولی پایه (BMU) گروهی از سـلول‌های سـرگردان اسـت که بخشـی از سـطح اسـتخوان را حل، و سـپس آن را با رسـوبی از اسـتخوان تازه پـر می‌کنـد (۲۰) (شـکل ۱-۱).



شـکل ۱-۱: واحد چندسـلولی پایه: سـلول‌ها به‌وسـیله‌ی سـیگنال‌های متنوعی برای ریمودلینگ اسـتخوان تحریک می‌شـوند. در مدلی که اینجا پیشـنهاد شده‌اسـت، پیش‌سـازهای هماتوپویتیک در تعامـل بـا ردیـف سـلولی استئوبلاسـتی در کنـار سـلول‌های التهابـی (عمدتـاً لنفوسـیت‌های T) فعال‌سـازی استئوکلاسـت‌ها را کلید می‌زننـد. پـس از شـکل‌گیری استئوکلاسـت، یـک فـاز کوتـاه تحلیل و به‌دنبـال آن، یک فـاز معکوس یـا توقـف (reversal) آغاز می‌شـود. در فـاز reversal سـطح اسـتخوان بـا سـلول‌های تک‌هسـته‌ای پوشـیده می‌شـود. فاز تشـکیل یا رسـوب به‌طـور قابل‌توجهی طولانی‌تر اسـت و بـر تولیـد ماتریکس توسـط استئوبلاسـت‌ها دلالـت دارد. پـس از ایـن مرحلـه، همـان استئوبلاسـت‌ها به سـلول‌های پوششـی تخت تبدیل می‌شـوند و در اسـتخوان به‌عنـوان استئوسـیت مدفـون یا دچـار آپاپتـوز می‌گردند.



شکل ۱-۲: مقطع هیستولوژیک از PDL تحت نیروی مکانیکی (D: عاج دندان، C: سمنتوم، B: استخوان آلوئول) (Courtesy of Dr K. Tosios, National and Kapodistrian University of Athens, Greece)

استپوبلاست‌ها عناصر غالب در ساختار پایه‌ی آناتومیک اسکلتی BMU هستند. سلول‌های استخوان‌ساز (استئوبلاست، استئوسیت، و سلول‌های پوششی استخوان)، سلول‌های تحلیل‌برنده‌ی استخوان (استئوکلاست)، سلول‌های پیش‌سازشان، و سلول‌های همراه (اندوتلیال و سیول‌های عصبی) BMU را تشکیل می‌دهند. استئوبلاست‌های تولیدکننده‌ی ماتریکس کلاژنی و دو پروتئین دیگر غیرکلاژنی، یعنی استئوکلسین و استئونکتین، استخوان را می‌سازند. فعال‌سازی جذب استخوان به‌وسیله‌ی سلول‌های پیش‌استئوکلاستی آغاز می‌شود. این سلول‌ها تحت‌تأثیر فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها به استئوکلاست‌های بالغ متمایز می‌شوند.

استئوکلاست‌ها استخوان قدیمی را تحلیل می‌برند و فرآیند جذب را به پایان می‌رسانند (۲۱) (شکل ۲-۱). چرخه‌ی ریمودلینگ استخوان با تنظیم رشد و تمایز استئوبلاست شروع می‌شود، و این فرایند تنظیمی ازطریق مسیرهای سیگنال‌دهی استئوژنیک انجام می‌گردد. یک سلسله‌مراتب به‌صورت بیان متوالی فاکتورهای رونویسی منجر به ساخت استخوان خواهد شد. سلول‌های چندقابلیتی مزانشیمی تمایزنیافته به‌صورت پیش‌رونده و مداوم به استئوبلاست‌های فعال تمایز می‌یابند؛ آنها نیز به نوبه‌ی خود ژن‌های مربوط به فنوتیپ استوکلاست‌ها را وادار به بیان‌شدن می‌کنند، و سپس، درون ماتریکس استخوان، به استئوسیت تبدیل یا دچار آپاپتوز می‌شوند. گروه‌های زیر سه خانواده از فاکتورهای رشد هستند که تأثیر قابل‌توجهی بر فعالیت استئوبلاستیک دارند (۲۲).

- Transforming growth factor βs (TGF-βs)
- BMPs
- Insulin like growth factors

فاکتورهای رشدی اساساً ازطریق ارتباطات اختصاصی بین‌سلولی و ارتباط متقابل با هورمون‌ها و فاکتورهای رونویسی عمل می‌کنند. آنها همچنین در پاسخ به فعالیت گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون‌های پاراتیروئید، پروستوگلاندین‌ها، هورمون‌های جنسی، و غیره اثرات خود را اعمال می‌کنند. BMPs تحت شرایط in vivo تولید استخوان را پیش می‌برند؛ با القای بروز RUNX۲ در سلول‌های مزانشیمی استخوان‌ساز و استئوبلاستی، و همچنین بروز استریکس (Osterix) در سلول‌های استئوبلاستی، تولید استخوان انجام می‌شود. با پیش‌بردن تشکیل استخوان ازطریق تنظیمات بالا دستی Runx۲، TGF-βها نقشی حیاتی در تمایز استئوبلاست‌ها دارند و هم‌زمان سطوح فاکتورهای رونویسی مربوط به چربی‌زایی را کاهش می‌دهند.

غیاب یا اختلال عملکرد فاکتورهای رونویسی مرتبط با متابولیسم استخوان منجر به دفورمیتی‌های متعدد بالینی می‌شود (۲۳) (جدول ۱-۱).

Table 1-1 Clinical deformities resulting from transcription factor mutation

Transcription factor	*Deformity*
Parathyroid hormone–related protein (PTHrP)	Fatal chondroplasia
Sox5, Sox6, Sox9	Campomelic dysplasia
Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)	Achondroplasia
Runx2/3	Cleidocranial dysplasia

فاکتور رونویسی RUNX2

Runx۲، که زیرواحد core-binding factor یا CBF-۱ نیز خوانده می‌شود، پروتئینی است که در انسان توسط ژن Runx۲ کدگذاری می‌گردد. Runx۲ یک فاکتور رونویسی کلیدی مرتبط با تمایز استئوبلاست است. این پروتئین عضوی از خانواده‌ی فاکتورهای رونویسی Runx است و یک دامنه‌ی DNA-binding به نام Runt دارد. این پروتئین هم در استخوان‌سازی داخل‌غشایی و هم در استخوان‌سازی اندوکندرال برای تمایز استئوبلاست‌ها ضروری است، و همچون داربستی برای اسیدهای نوکلئیک و فاکتورهای تنظیم‌کننده در بیان ژن‌های دخیل در استخوان‌سازی عمل می‌کند. این پروتئین می‌تواند هم به‌عنوان مونومر و هم، با میل ترکیبی بیشتر، به‌عنوان زیرواحدی از کمپلکس هترودایمری به DNA متصل شود.

انواع رونوشت ژنی، که ایزوفرم‌های مختلف پروتئین را کد می‌کنند، از به‌کاربردن پروموترهای متناوب و همچنین پیوند متناوب حاصل می‌شوند. فرض می‌شود که تفاوت‌های اسکلتی (مانند شکل متفاوت جمجمه یا قفسه سینه) میان انسان امروزی و انسان اولیه از قبیل نئاندرتال‌ها به‌دلیل تفاوت در Runx۲ باشد (۲۵).

بیماری‌های تکاملی استخوان مانند کلیدوکرانیال دیسپلازی با جهش این ژن در انسان مرتبط است (شکل ۱-۳ و جدول ۱-۱). سایر بیماری‌های مرتبط با Runx۲ شامل metaphyseal dysplasia همراه با هیپوپلازی ماگزیلا و با/بدون براکی‌داکتیلی (کوتاهی انگشتان) می‌شود. مسیرهای سیگنال‌دهی مربوط به فاکتورهای رشد فیبروبلاستی و استخوان‌سازی اندوکندرال از مسیرهای مرتبط با این ژن است (۲۸). به‌علت فقدان استئوبلاست‌های بالغ، غیرفعال‌سازی این ژن در موش‌های تراریخته منجر به توقف کامل کلسیفیکاسیون داخل‌غشایی و اندوکندرال می‌شود (۲۹). سلول‌های مزانشیمی در این حیوانات توانایی تمایز بیشتر به سلول‌های چربی و کندروسیت‌ها را حفظ می‌کنند.

لیگامان پریودنتال

PDL یک بافت هم‌بند فیبروز سفت با ضخامت ۰/۱۵ - ۰/۰۴ است که فضای بین ریشه‌ی دندان و استخوان الوئول را پر می‌کند (۱۶). باریک‌ترین ناحیه‌ی PDL در ناحیه‌ی میانی ریشه یا فولکوروم است. ناحیه‌ی کرست الوئول و، پس از آن، ناحیه‌ی اپکس، پهن‌ترین نواحی هستند. عرض PDL در دندان‌های نان‌فانکشنال و رویش نیافته به‌طور کلی کاهش می‌یابد، درحالی‌که در دندان‌های شیری و دندان‌هایی که در معرض نیروهای اکلوزال در محدوده‌ی فیزیولوژیک هستند، این عرض زیاد می‌شود.

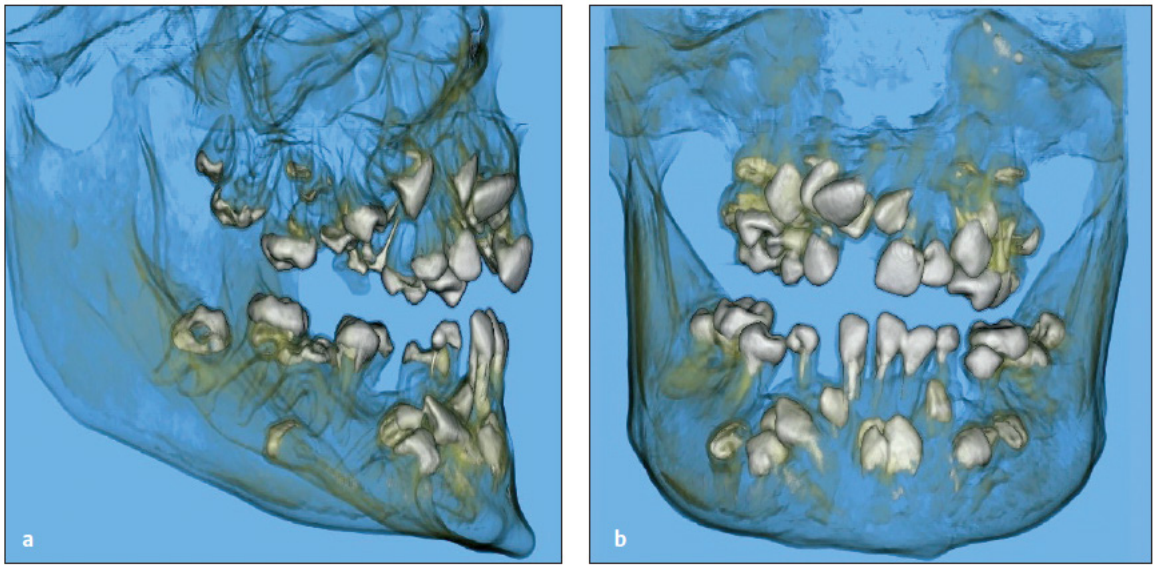
از نظر بافت‌شناسی، PDL یک ساختار پرسلول و هتروژن شامل یک ماتریکس خارج‌سلولی ضخیم با فیبرهای ترکیب‌شده است که در امتداد ریشه‌ی دندان قرار گرفته‌اند (۳۰) (شکل ۱-۴). دندان در تماس مستقیم با استخوان آلوئول نیست، بلکه به داخل آن فرو می‌رود و در آنجا توسط الیاف PDL حفظ می‌شود. این فیبرها همچون ضربه‌گیر عمل می‌کنند، از دندان در برابر نیروهای جویدن محافظت می‌نمایند، و به نیروهای ارتودنتیک پاسخ می‌دهند.

همانند سایر بافت‌های هم‌بند، PDL از عناصر سلولی و خارج سلولی تشکیل شده‌است. سلول‌های PDL عمدتاً فیبروبلاست‌هایی هستند (۶۵ درصد) که از سلول‌های مزانشیمی تمایز نیافته مشتق شده‌اند و می‌توانند به پره‌استئوبلاست و سمنتوبلاست تمایز یابند. این سلول‌ها کلاژن تایپ ۱، ۲، و ۵ تولید می‌کنند. همچنین، ویژگی‌های آنها مشابه استئوبلاست است؛ مثلاً الکالین فسفاتاز و استئوکلسین تولید می‌کنند و به ۱,۲۵ dihydroxyvitamin D۳. پاسخ می‌دهند.

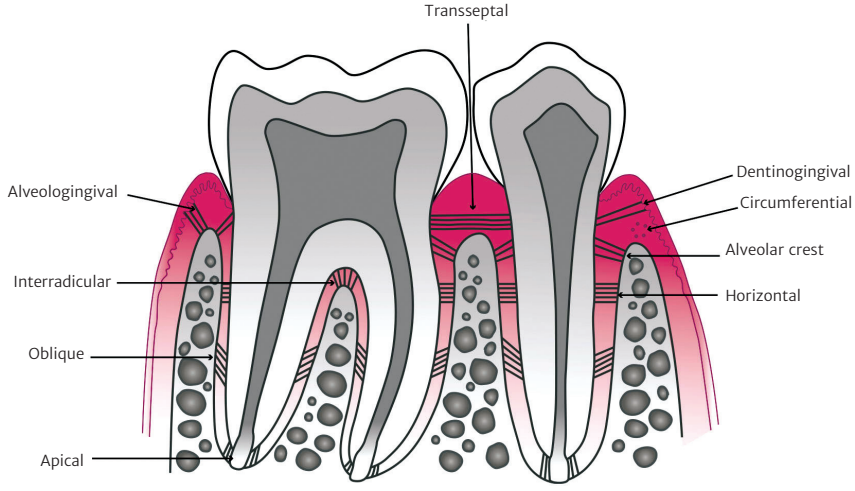
امکان تمایز فیبروبلاست‌های PDL به پره‌استئوبلات‌ها با اعمال نیروهای ارتودنتیک نقشی مهم در ریمودلینگ استخوان دارد (۳۲). پژوهش‌های جدید گزارش کرده‌اند که PDL منبعی غنی از سلول‌های استرومایی مزانشیمی با قابلیتی چندگانه است که در شرایط in vivo می‌توانند برای بازسازی بافت‌ها از قبیل سمنتوم و خود PDL به کار گرفته شوند (۳۳-۳۷).

این سلول‌ها می‌توانند به‌راحتی از بافت استخراج و سپس در شرایط ex vivo تکثیر شوند. توانایی پیوند این سلول‌ها آثار درمانی قابل‌توجهی بر بازیابی و ترمیم بیماری‌های پریودنتال دارد.

سایر سلول‌های PDL شامل سمنتوبلاست، استئوبلاست، سلول‌های مزانشیمی‌تمایزنیافته، و جزایر سلول‌های اپیتلیالی مالاسز هستند. سلول‌های PDL نقش سنتز، ساخت، تخریب، و دفاع بازی می‌کنند. آنها سلول‌های پیش‌ساز نیز هستند. ماده‌ی زمینه‌ای ماتریکسی ژل‌مانند است که حدود ۶۵ درصد از حجم PDL را شامل می‌شود و حاوی گلیکوپروتئین و پروتئوگلیکان است. هفتاد درصد این ماده آب است و اثر مهمی بر توانایی دندان در تحمل نیروها دارد.



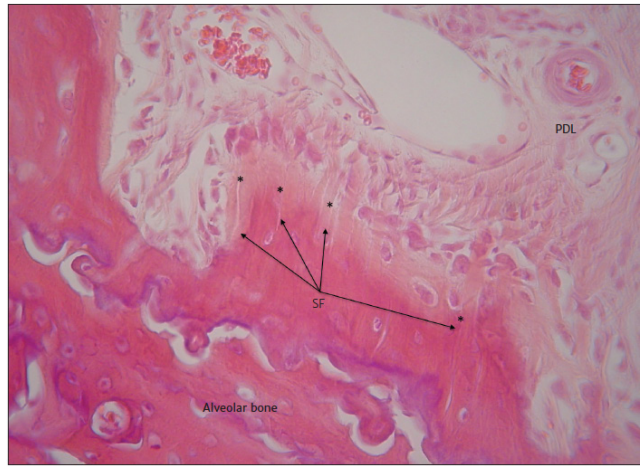
شکل ۱-۳: (a و b) عکس تفسیر حجمی (Volume rendering) حاصل از CBCT مربوط به مردی بزرگسال دارای ناهنجاری کلیدوکرانیال دیسپلازی



شکل ۱-٤: فیبرهای PDL عمدتاً باندل‌هایی متشکل از فیبریل‌های کلاژنی تایپ ۱ هستند. تقسیم‌بندی آنها به گروه‌های مختلف براساس محل آناتومیکشان صورت می‌گیرد. گروه فیبرهای اصلی (principal fiber) در اینجا نشان داده شده‌است.

اجزای سلولی مانند فیبرهای کلاژن درون ماتریکس مدفون‌اند. این فیبرها براساس محل به فیبرهای بین‌سپتومی، کرست آلوئول، افقی، بین‌ریشه‌ای، مایل، و اپیکال تقسیم می‌شوند. PDL از دندان‌ها در الوئول محافظت می‌کند و همزمان عملکردهای مربوط به تغذیه، سازندگی، و حسی را انجام می‌دهد (۳۱). دندان‌ها درون زائده‌ی آلوئول توسط الیاف شارپی متصل می‌گردند و در واقع، انتهای الیاف اصلی PDL هستند که به سمنتوم و پریوستئوم استخوان الوئول وارد می‌شوند (شکل ۱-۵). یکپارچگی استخوان آلوئول نیز به حضور PDL مرتبط است.

در محل کشیدن دندان یا در دندان‌های انکیلوز که PDL در آن تخریب شده‌است، تخریب پیش‌رونده‌ی ریج آلوئول اتفاق می‌افتد (شکل ۱-۶). عدم تعادل بین استئوبلاست و استئوکلاست به تخریب استخوان منجر می‌شود. علت این رویداد کاهش تعداد استئوبلاست‌ها و همزمان، افزایش تعداد استئوکلاست‌ها است. در چرخه‌ی مداوم ریمودلینگ استخوان که پیرامون استخوان آلوئول رخ می‌دهد، PDL منبعی دائمی برای استسوبلاست‌ها محسوب می‌شود.



شکل ۱-۵: بزرگنمایی بیشتراز محل اتصال PDL با استخوان. الیاف شارپی، که بخش مینرالیزه و باندل هی ضخیم از فیبرها هستند (با علامت * مشخص شده اند)، از PDL منشاء می گیرند و به اتصال دندان به استخوان کمک می کنند. در این مقطع بافتی، استخوان مینرالیزه (از جمله الیاف شارپی) در مقایسه با رنگ ارغوانی بخش های غیر معدنی الیاف، سرخابی به نظر می رسد. (Courtesy of Dr K. Tosios, National and Kapodistrian University ofAthens, Greece).

شکل ۱-۶: کلیشه‌ی پانورامیک مردی ۷۰ ساله با تحلیل شدید استخوان در نواحی بی‌دندان.

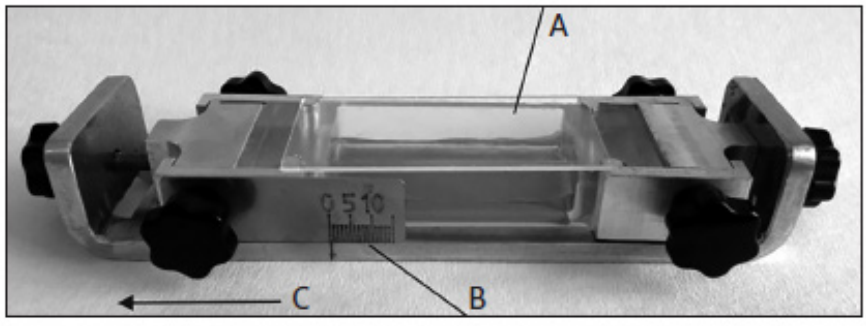
حرکات دندانی طی درمان ارتودنسی در سطح مولکولی

حرکات دندانی به‌علت ریمودلینگ استخوان الوئول امکان‌پذیر است [۱-۳]. نیروهای اعمال‌شده از سیم‌ها به دندان به PDL منتقل می‌شوند و پاسخ بافتی سلولی و خارج‌سلولی را تحریک می‌کنند. تئوری‌های حرکت دندانی از سطوح بافتی و سلولی بر سطح مولکولی متمرکز شده‌اند. ریمودلینگ استخوان توسط سیستم متعادلی متشکل از دو نوع سلول (استئوبلاست و استئوکلاست) تنظیم می‌شود؛ این ریمودلینگ شامل شبکه‌ی پیچیده‌ای از تقابلات بین سلول‌ها و ماتریکس خارج‌سلولی در حضور هورمونها، سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد، و نیروهای مکانیکی است. تحلیل و تشکیل استخوان فرآیند واحدی است که منجر به نوسازی اسکلت و حفظ یکپارچگی ساختاری آن می‌شود. مباحث تئوری و عملی ارتوپدیک و ارتودنتیک اشتراکات زیادی دارند. بیولوژی ریمودلینگ استخوان موضوع هر دو رشته است و نیاز به درک سازوکار استرس مکانیکی و پاسخ انواع مختلف سلول‌های موجود در استخوان‌ها و اطراف آن دارد. بااین‌حال، در حرکت دندان، دخالت PDL وجود دارد که از نظر ترکیب و ویژگی‌های ریمودلینگ با استخوان متفاوت است. در فعالیت‌های عادی مانند حرکت و جابه‌جایی، اسکلت تحت استرس دوره‌ای قرار می‌گیرد. استخوان آلوئول هنگام جویدن تحت استرس‌های دوره‌ای مشابهی قرار دارد. این استرس‌ها طی درمان ارتودنسی پیوسته می‌شوند و به خم‌شدن، ریمودلینگ، و متعاقباً جابه‌جایی دندان منجر خواهند شد.

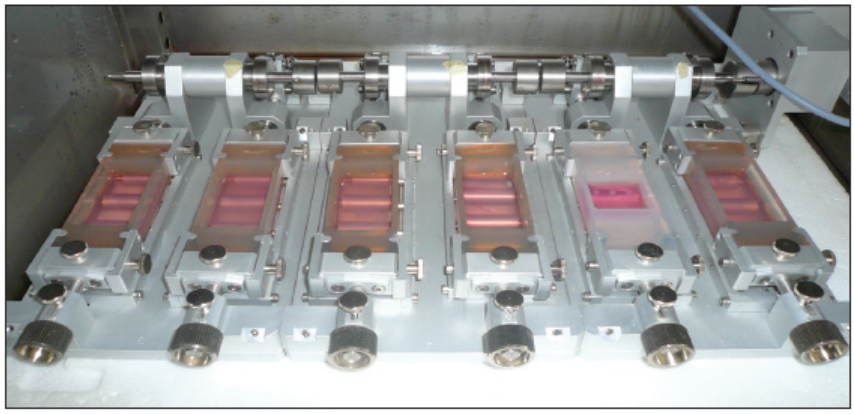
در چارچوب بدن، سازوکار استرس-ریمودلینگ به‌طور کامل مشخص نشده‌است، اما به نظر می‌رسد اعمال استرس عامل اصلی و اولیه در بازسازی استخوان باشد (۳۸-۳۹). پاسخ استخوان‌سازی به فعال‌شدن سلول‌های پوششی «خاموش» پریوستوم نسبت داده می‌شود که به هیچ نوع فاز تحلیل قبلی نیاز ندارند (۴۰-۴۲). از طرف دیگر، با حرکت ارتودنسی، استخوان آلوئول تحت تحلیل و رسوب قابل‌توجهی قرار می‌گیرد؛ میزان این تحلیل و رسوب مستقیماً با حجم، جهت، و مدت نیروی اعمال‌شده مرتبط است. با این سیستم ریمودلینگ استخوان که به‌خوبی سازماندهی شده است، ارتودنتیست‌ها نیروهای بیولوژیکی را برای دستیابی به حرکات دندان در کلینیک اعمال می‌کنند. پژوهش روی سازوکارهای مولکولی درگیر در بارگذاری مکانیکی PDL ازطریق مسیرهای انتقال سیگنال اهمیت زیادی دارد.

پژوهش‌های مربوط به خواص مکانیکی PDL را می‌توان براساس ویژگی‌ها و وضعیت بافت (سن، وجود بیماری) و نوع نیروی اعمال‌شده (جهت، بزرگی، rate، مدت) طبقه‌بندی کرد. بااین‌حال، به‌دلیل جذابیت کلینیکی، مدت و rate بار مکانیکی عوامل اصلی تمایز در طبقه‌بندی پژوهش‌ها هستند. فرض می‌شود که نیروهای نسبتاً کوتاه‌مدت در یک سیستم سالم اعمال می‌شوند، درحالی‌که نیروهای طولانی‌مدت آثار پارافانکشنال نشان می‌دهند، مانند آنچه در حرکات دندانی باید رخ دهد.

اثر تحریک مکانیکی فیبروبلاست‌های پریودنشیوم با مدل‌های تجربی گوناگونی بررسی شده است. برای تقلید شرایط بالینی، یعنی شرایطی شامل تحریک مکانیکی (مانند حرکت ارتودنسی) یا عملکردهای فیزیولوژیکی (جویدن، حرکات ماهیچه‌ای و زبان، و غیره)، این مدل‌ها ضروری هستند.



شکل ۱-۷: مدل استاتیک تحریک مکانیکی. A، ظرف سیلیکونی مربعی و انعطاف‌پذیر؛ B، صفحه‌ی مدرج نشانگر تغییرشکل اعمال شده‌ی ظرف سیلیکونی است؛ C، جهت نیروی اعمال‌شده.



شکل ۱-۸ مدل دینامیکی تحریک مکانیکی. هدف این دستگاه انتقال استرس مکانیکی به سلول‌های متصل به کف ظروف کشت سیلیکونی انعطاف‌پذیر است. دستگاه توسط یک موتور الکتریکی هدایت می‌شود و استرس مکانیکی دوره‌ای را بر صفحه‌های سیلیکونی طراحی‌شده‌ی خاصی ایجاد می‌کند. بنابراین، استرس مکانیکی به سلول‌های PDL انسانی چسبنده منتقل می‌شود. پژوهش روی اثر تحریک مکانیکی دوره‌ای بر سلول‌ها توسط آنالیز وسترن بلات و real time PCR کمی انجام می‌شود؛ این روش‌ها به پژوهشگر اجازه می‌دهند تا اثرات تنش مکانیکی بر سلول‌ها را تحلیل کند.

در مدل استاتیک، فیبروبلاست‌ها در بسترهایی کلاژنی کشت می‌شوند که می‌توانند تحت استرس قرار گیرند؛ از سوی دیگر، می‌توانند روی ظروف پتری با یک غشای انعطاف‌پذیر در پایین قرار داده شوند و سپس بالای سطحی محدب قرار گیرند (شکل ۱-۷).

در مدل دوم، اعمال کشش می‌تواند متفاوت باشد، و در مرکز بشقاب شدیدتر از حاشیه‌ی آن است [۴-۶،۲۴،۴۳-۴۵]. علاوه‌بر این، مدلی دینامیکی برای بررسی پاسخ فیبروبلاست‌ها به استرس‌های دوره‌ای مکانیکی به کار می‌رود (شکل ۱-۸). یک دستگاه خاص توسط موتوری الکتریکی که استرس دوره‌ای ایجاد می‌کند هدایت می‌شود. پیستونی که ظروف کشت سیلیکونی انعطاف‌پذیر روی آن وصل شده‌اند با فرکانس‌های دلخواه حرکت می‌کند. استرس حاصله به فیبروبلاست‌های چسبنده منتقل می‌شود که ویژگی‌های آنها متعاقباً بررسی می‌گردد(۴۶). براساس پژوهش‌های اولیه روی مسیرهای سیگنال‌دهی، تولید پروستوگلاندین و آدنوزین مونوفسفات حلقوی (پیام‌رسان‌های ثانویه) و اینوزیتول فسفات نتیجه‌ی فوری اعمال استرس مکانیکی به سلول‌هاست(۴۹). همچنین، پس از فعال‌شدن-کشیده‌شدنِ کانال‌های یونی، سایر نویسندگان تغییراتی در کلسیم داخل‌سلولی گزارش کرده‌اند (۵۰،۵۱).

مسیرهای انتقال سیگنال

رسوب استخوان

در سال‌های اخیر، بررسی مسیرهای سیگنال‌دهی مربوط به بار مکانیکیِ ویژه‌ی استخوان توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده‌است. سلول‌ها داخل بافت و همچنین در کشت‌های سلولی به هم متصل‌اند. این اتصال ازطریق ماتریکس خارج‌سلولی یا بستر آنها و توسط محل‌های اختصاصی اتصال‌های سلولی، به نام چسبندگی کانونی، صورت می‌گیرد (۵۲).

پروتئین‌های اسکلت سلولی مرتبط با اکتین با ماتریکس خارج‌سلولی ارتباط دارند (۵۳). اینتگرین‌ها از زیرواحدهای ساختاری متمایز (α و β) تشکیل شده‌اند؛ در کنار هم، این زیرواحدها رسپتورهای هترودایمری دارای ویژگی‌های منحصر به فردی تشکیل می‌دهند تا به کلاژن، ویترونکتین، لامینین، و غیره متصل شوند. در نواحی چسبندگی کانونی، پروتئین‌های مرتبط با اکتین (تالین، وانکولین، α-اکتینین) و مولکول‌های سیگنال‌دهنده مانند focal adhesion kinase و پاکسیلین توسط اینتگرین‌ها به مولکول‌های ساختاری ماتریکس خارج‌سلولی و سطوح خارجی سلول‌های مجاور متصل می‌شوند. اقداماتی که این پیوند را مختل می‌کند ایجادکننده‌ی پاسخ‌های سلولی مرتبط با مهاجرت، تکثیر، و تمایز است (۵۴-۵۵). درنتیجه، اینتگرین‌ها همچون مولکول‌های چسبندگی سلولی و گیرنده‌های سیگنال درون‌سلولی عمل می‌کنند.

بار مکانیکی اعمال‌شده به سلول‌ها باعث اختلال در اتصال سلول به سلول و اتصال سلول به ماتریکس خارج سلولی می‌شود، و همچون سیگنالی برای شروع پاسخ‌های بیوشیمیاییِ بیشتر سلول عمل می‌کند. اینتگرین‌ها همچون گیرنده‌های مکانیکی عمل می‌کنند، و فیبرهای استرس برای انتقال نیروهای اعمال‌شده ضروری‌اند. براساس داده‌های علمی، تغییر در سیگنال‌دهی سلولی، در پاسخ به تحریک مکانیکی، پایین دست برخی رویدادهاست؛ در نواحی چسبندگی‌های کانونی، اینتگرین‌ها این رویدادها را میانجی‌گری می‌کنند (۵۷-۵۹).

هنگامی که سلول‌ها تغییرات مکانیکی را تشخیص می‌دهند، شروع به انتقال سیگنال به‌صورت درون‌سلولی می‌نمایند؛ ازطریق اسکلت سلولی، کانال‌های یونی حساس به تغییرات مکانیکی، فسفولیپیدها، و گیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G در غشای سلولی، این انتقال انجام می‌شود.

پروتئین‌های کوچک متصل‌شونده به GTP مربوط به Ras GTPases، Rab، و Rho با وزن مولکولی کم تغییر می‌کنند؛ همچنین زیرگروه‌های MAPK در فیبروبلاست‌های PDL، که به‌صورت مکانیکی کشیده شده‌اند، دچار تغییر می‌شوند. این زیرگروه‌های MAPK اجزای سیگنال‌دهی با واسطه‌ی اینتگرین هستند (۵-۶-۶۰-۶۱).

داده‌های پژوهشی نشان داده‌اند که سیگنال‌دهی ازطریق MAPKها برای مراحل اولیه‌ی تمایز استئوبلاستیک ضروری است.

در این راستا، شواهد نشان می‌دهند که سطوح پایین و مداوم استرس مکانیکی بر سلول‌های PDL انسانی به‌سرعت باعث القای اجزای اصلی فاکتور رونویسی AP-۱، c-Jun، و c-Fos می‌شود (۶۳-۲۴،۶۱).

فعال‌سازی فاکتور رونویسی AP-۱ ازطریق سیگنال‌دهی کیناز مرتبط با سیگنال خارج‌سلولی (ERK)/c-Jun N-ter-minal kinase (JNK) فعالیت اتصال به DNA آن را روی ژن‌های خاص استئوبلاست افزایش می‌دهد و بدین طریق، میزان بیان آنها را تعدیل می‌کند. درنتیجه، تغییر به‌سمت تمایز رخ می‌دهد، که نشانه‌ی بروز فنوتیپ استئوبلاست است.

استخوان توسط استئوبلاست‌هایی تشکیل می‌شود که از سلول‌های مزانشیمی تمایزنیافته منشاء می‌گیرند. اخیراً فرض شده‌است که تنظیم‌کننده‌ی اصلی تمایز استئوبلاستیک، فاکتور رونویسی CBF-α۱ یا Runx۲ است که به خانواده‌ی رونویسی Runx تعلق دارد.

Runx۲ به osteoblast-specific cis-acting element (OSE۲) متصل می‌شود که در نواحی پروموتر همه‌ی ژن‌های اصلی استئوبلاست (مانند استئوکلسین، استئوپونتین، سیالوپروتئین استخوان، کلاژن نوع ۱، آلکالین فسفاتاز، و کلاژناز-۳) موجود است و بیان آنها را کنترل می‌کند.

جدا از ایفای نقشی کلیدی در تمایز و اسکلتوژنز، Runx۲ همچنین سنسوری اساسی برای تحریکات مکانیکی اعمال‌شده به فیبروبلاست‌های PDL است. پس از اندکی کشیدگی مکانیکی در سلول‌های PDL، تنظیم بالادستی و مستقیم بیان Runx۲ و عملکرد اتصالی آن اتفاق می‌افتد (۲۴-۲۶).

القای کششی ERK-MAPK این اثر را میانجی‌گری می‌کند، زیرا مشخص شده که این کیناز به‌صورت فیزیکی وارد برهم‌کنش می‌شود، Runx۲ را داخل بدن فسفریله می‌کند، و درنهایت، این فاکتور رونویسی را تقویت می‌نماید. این داده‌ها ارتباطی بین استرس مکانیکی و تمایز استئوبلاست نشان می‌دهند.

براساس پژوهش‌های جدید، فاکتور رونویسی دیگری، یعنی polycystin-۱ (PC۱)، ازطریق تنظیم فاکتور رونویسی runx۲ ویژه‌ی استخوان، احتمالاً نقش مهمی در اسکلتوژنز ایفا می‌کند. علاوه‌بر این، PC۱ با کانال کلسیم پلی‌سیستین-۲ (PC۲) در مژک‌های اولیه‌ی استئوبلاست‌های MC۳T۳-E۱ کلوکالیزه) بیان هم‌زمان(می‌شود (۶۴-۶۵). این یافته‌ها نشان می‌دهد که PC۱ عملکرد استئوبلاست را ازطریق کنترل درون‌سلولی بیان Runx۲ که وابسته به کلسیم است تنظیم می‌کند. حس‌کردن و تبدیل سرنخ‌های محیطی به سیگنال‌های تنظیم‌کننده‌ی تمایز استئوبلاست و رشد استخوان ممکن است عملکرد کلی کمپلکس سیلیوم پلی‌سیستین اولیه باشد.

اخیراً فرض شده‌است که PC۱ همچون مولکول اصلی حسگر مکانیکی عمل می‌کند و رونویسی ژن استئوبلاستی و درنتیجه، تمایز سلول‌های استخوانی را ازطریق آبشار کلسینورین/NFAT (فاکتور هسته‌ای سلول‌های T فعال) تعدیل می‌نماید (۶۶-۶۷).

می‌توان آبشار مسیر سیگنال‌دهی فعال‌شده را پس از اعمال محرک‌های مکانیکی در سلول‌های PDL مزانشیمی غیرتمایزیافته با پتانسیل تمایز به استئوبلاست به‌صورت زیر خلاصه کرد (۴-۶،۲۴، ۶۰-۶۳) (شکل ۱-۹).

۱. اختلال در اتصال سلولی ازطریق اینتگرین‌ها در نواحی چسبندگی کانونی

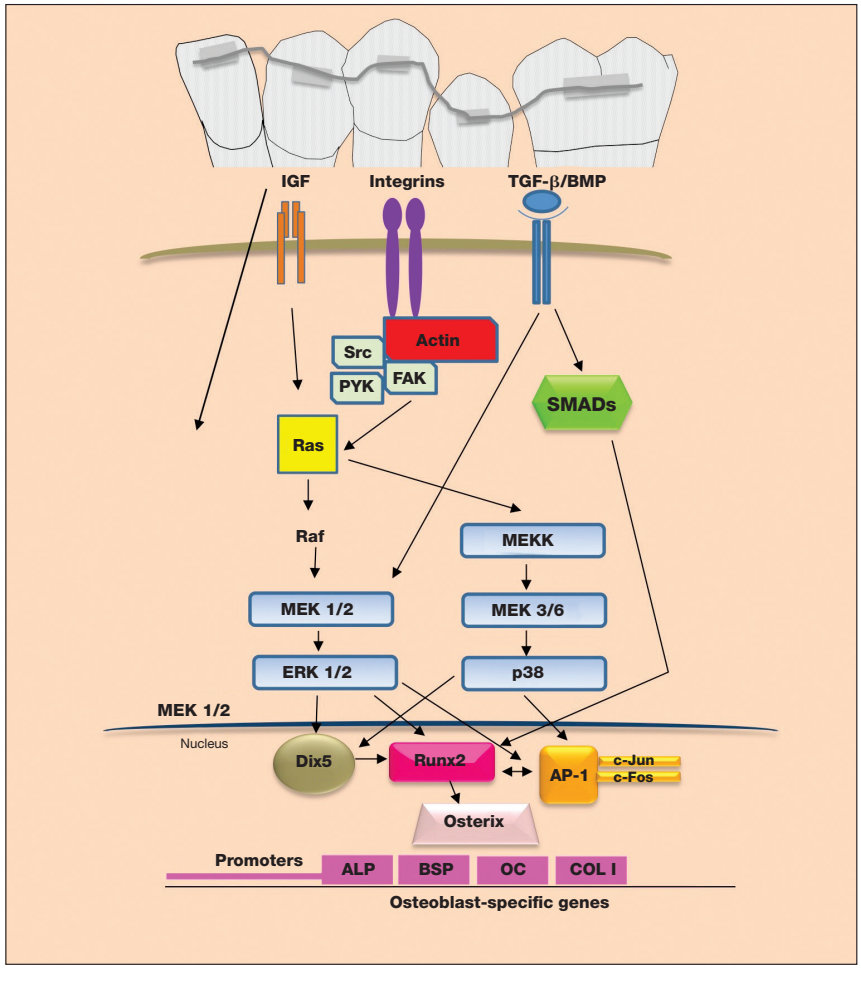
۲. انتقال به سیتوپلاسم ازطریق GTPaseهای کوچک (Rho and Rab)

۳. راه‌اندازی آبشارهای ERK/JNK (MAPK)

۴. فعال‌سازی فاکتورهای مربوط به استخوان و مختص استخوان Runx۲، c-Jun، و c-Fos

۵. اتصال این فاکتورهای رونویسی به OSE۲ در نواحی پروموتر همه‌ی ژن‌های اصلی استئوبلاستیک (OC، OPN، ALP، BSP، COL I، MMP۱۳)، و بنابراین، کنترل بیان آنها

درنهایت، این آبشارهای بیوشیمیایی منجر به تغییر در بیان ژن و برنامه‌ریزی مجدد سلول‌ها به‌سمت فنوتیپ استئوبلاست می‌شود.



شکل ۱-۹ مسیرهای انتقال سیگنال تحت فشار مکانیکی اعمال‌شده توسط سیم‌های ارتودنسی.

تحلیل استخوان

وجود PDL حافظ چرخه‌ی بازسازی استخوان ناشی از نیروی ارتودنسی است. واضح است که PDL سلول‌های تمایزنیافته را با جمعیت سلولی غنی خود تأمین می‌کند؛ این سلول‌ها تحت فشار مکانیکی به استئوبلاست تمایز می‌یابند. سپس، استئوبلاست‌های بالغ با تولید سیتوکین‌ها (مانند RANKL و OPG) تمایز استئوکلاست و تحلیل استخوان را القا می‌کنند. علاوه‌بر این، اکسید نیتریک (NO)، پروستاگلاندین‌ها، و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNFα) نیز باعث تمایز استئوکلاست‌ها و تحلیل استخوان می‌شوند (۶۸ -۷۰). براساس پژوهش‌های آزمایشگاهی، درحالی‌که برخی سیتوکین‌های تولیدشده توسط استئوسیت‌ها پیش‌سازهای استئوکلاست را در PDL در محل تحلیل فعال می‌کنند، در موش صحرایی، NO از فعالیت استئوکلاست‌ها در سمت مخالف جلوگیری می‌کند (۷۱).

تحلیل واقعی استخوان با تخریب لایه‌ی غیرمعدنی استوئید توسط استئوبلاست‌ها انجام می‌شود. تنها پس از تجزیه‌ی این لایه ازطریق فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) است که استئوکلاست‌های تمایزیافته می‌توانند به سطح استخوان بچسبند (۷۲،۷۳). افزایش سطوح استئوپونتین موجود در محل تحلیل، که توسط استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها تولید شده است، این چسبندگی را تنظیم می‌کند (۷۴،۷۵).

سیتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که توسط سلول‌های بافت هم‌بند مانند فیبروبلاست و استئوبلاست تولید می‌شوند. این پروتئین‌های دارای وزن مولکولی کم (<۲۵ کیلو دالتون) عملکرد سلول‌های دیگر را در حالت اتوکرین یا پاراکرین تنظیم می‌کنند یا تغییر می‌دهند. سنتز و عمل سیتوکین‌ها توسط هورمون‌های سیستمیک و محرک‌های مکانیکی کنترل می‌شود. اینترلوکین-۱ (IL-۱) و TNF جزو نخستین سیتوکین‌های شناخته‌شده‌ی مرتبط با استخوان‌اند و هر دو در شرایط آزمایشگاهی تحلیل استخوان را تحریک می‌کنند (۷۶-۷۸). بدیهی است که پژوهش درباره‌ی نقش آنها می‌تواند اطلاعات مهمی درمورد روش‌های ریمودلینگ ارائه دهد و به‌ویژه تعامل بین استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها را روشن سازد.

RANKL، که عضوی از خانواده‌ی membrane associated TNF ligand است، سیتوکین بسیار مهمی است و نقشی حیاتی در تشکیل و عملکرد استئوکلاست‌ها دارد (۷۹،۸۰). استئوکلاست و پیش‌سازهایش گیرنده‌ی RANKL (یعنی RANK) را بیان می‌کنند که به آن متصل می‌شود و باعث تمایز استئوکلاست‌ها می‌گردد. ازطریق تنظیم مثبت بیان RANKL توسط استئوبلاست و پیش‌سازهایش، سایر فاکتورهای رونویسی دخیل مانند هورمون پاراتیروئید، IL-۱، IL-۶، و TNF-α در فعالیت‌های تحلیل دخالت می‌کنند.

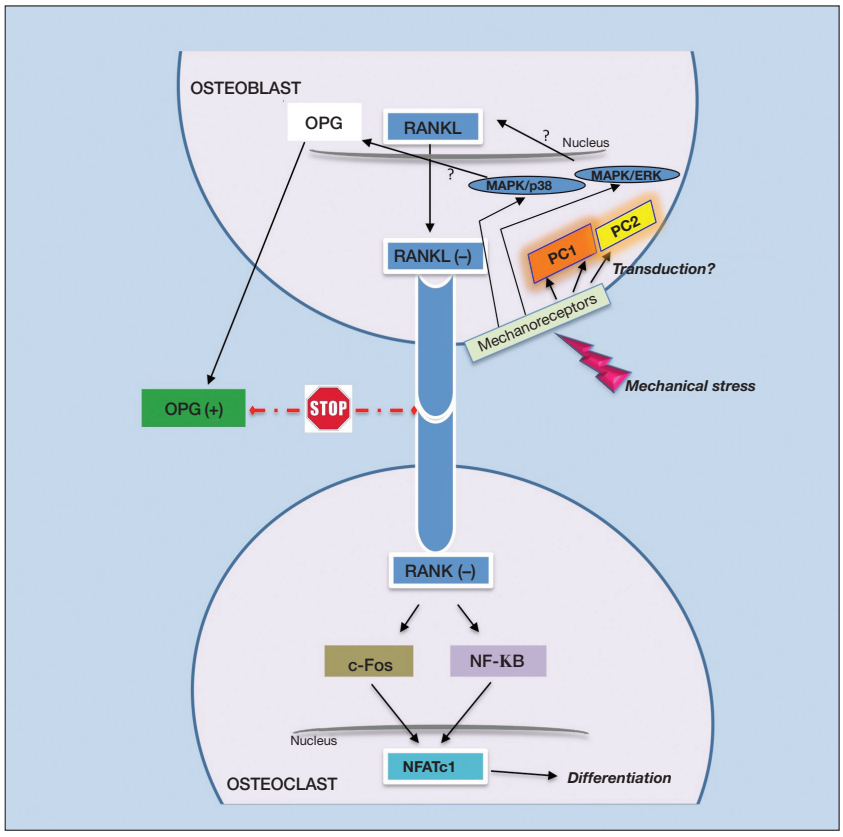
در بازسازی استخوان، نقشی محوری به OPG نیز نسبت داده می‌شود (۸۱). OPG هم توسط پیش‌سازهای استئوبلاست و هم توسط استئوبلاست تولید می‌شود، و با رقابت با RANKL بر سر اتصال به گیرنده‌ی غشایی RANK، تشکیل استئوکلاست را مهار می‌کند. تعادل بین RANKL و OPG برای اهداف هموستاز بافت حفظ می‌شود، اما هنگامی که نیروی ارتودنسی به فیبروبلاست‌های PDL اعمال می‌شود، این تعادل مختل می‌گردد (شکل ۱-۱۰). از بین این دو فاکتور رونویسی رقیب، یک فاکتور گاه آونگ را به‌سمت فعالیت استئوکلاست و گاه به‌سمت استئوبلاست تغییر می‌دهد.

در موش‌های مبتلا به پریودنتیت تجربی، تجویز سیستماتیک پروتئین فیوژن OPG-Fc انسانی با مهار گیرنده‌ی RANKL تحلیل استخوان آلوئول را مهار می‌کند (۸۲). این موضوع ممکن است یک رویکرد درمانی نوآورانه برای درمان پریودنتیت پیشنهاد کند. بااین‌حال، تجویز موضعی OPG-Fc در مزیال مولرهای اول موش‌های صحرایی Sprague-Dawley منجر به مهار استئوکلاستوژنز و حرکت دندان در محل موردنظر شد (۸۳).

داده‌های علمی جدید نشان می‌دهد که واکنش‌های بیوشیمیایی و تنظیم آنها توسط این دو سیتوکین می‌تواند مسیر سیگنال‌دهی مرتبط با ریمودلینگ استخوان ناشی از ارتودنسی را روشن کند و امکان مداخله‌ی دارویی را در آینده فراهم سازد (۸۴-۸۵).

نقش التهاب در حرکت دندان

موضوع التهاب، به‌عنوان پاسخی سلولی در بافت‌های درگیر در حرکات ارتودنسی، اخیراً مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌است. براساس شواهد موجود، هم سیتوکین‌ها (که اغلب در مقالات به‌عنوان مدیاتورهای التهابی یا سیتوکین‌های پیش التهابی از آنها یاد می‌شود) و هم نوروترنسمیترها مانند پپتید و نوروپپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین در بازسازی استخوان نقش دارند. این موضوعات به این تئوری شکل داده‌است که حرکت دندان فرآیندی التهابی است (۸۶،۸۷).



شکل ۱-۱۰. تعادل بین OPG و RANKL نقشی محوری در ریمودلینگ استخوان بازی می‌کند.

داده‌های پژوهشی نشان می‌دهد که تحریک مکانیکی در سلول‌ها باعث ایجاد پاسخ‌های التهابی مشابه با پاسخ‌های ناشی از عوامل التهابی می‌شود. به‌طور خاص، فاکتور هسته‌ای κB (NF-kB) در سلول‌های استخوانی تحریک‌شده یافت می‌شود (۸۹). NF-kB یک فاکتور رونویسی واقع در هسته‌ی سلول است که در همه‌ی انواع سلول‌ها وجود دارد. NF-kB در پاسخ‌های سلولی به محرک‌هایی مانند استرس، سیتوکین‌ها، رادیکال‌های آزاد، اشعه‌ی فرابنفش، آنتی‌ژن‌های باکتریایی یا ویروسی نقش دارد. علاوه‌بر این، NF-kB نقش مهمی در پاسخ سیستم ایمنی به عفونت ایفا می‌کند و به‌عنوان یک فاکتور رونویسی، در تنظیم ژن‌های مربوط به رشد دخیل است.

بر این اساس، تنظیم اشتباه NF-kB با ایجاد سرطان، واکنش‌های التهابی و خودایمنی، شوک سپتیک، عفونت‌های ویروسی، و تکامل نامناسب سیستم ایمنی همراه است. اخیراً مهار NF-kB در دوره‌ی التهاب و درمان سرطان پیشنهاد شده‌است (۹۰،۹۱).

التهاب پاسخ موضعی میزبان به عفونت میکروبی یا اختلال سلولی است؛ پس می‌توان استدلال کرد که وقتی نیروهای بیولوژیکی اعمال می‌شوند، حرکت دندان فرآیندی آسپتیک است، و اگر آسیب بالقوه‌ی بافتی رخ دهد، این آسیب تنها به‌دلیل بزرگی بیش‌ازحد نیروی اعمال‌شده است. بااین‌حال، توصیف حرکت ارتودنسی به‌عنوان فرآیندی التهابی این تصور نادرست را ایجاد می‌کند که ممکن است رویدادی پاتولوژیک باشد.

اگر بخواهیم پاسخ بافت‌ها به حرکت دندان در ارتودنسی را در یک جمله توصیف کنیم، می‌توانیم استدلال کنیم که این پاسخ شامل شکلی اغراق‌آمیز از عملکردهای تکثیری، همراه با کانون‌های ترمیم بافت است، به‌ویژه در نواحی loading و unloading در مجاورت PDL که در آن استخوان و سمان ریمودل می‌شود.

اثر افزایش سن بر پاسخ بافتی و ریمودلینگ

افزایش سن و استخوان

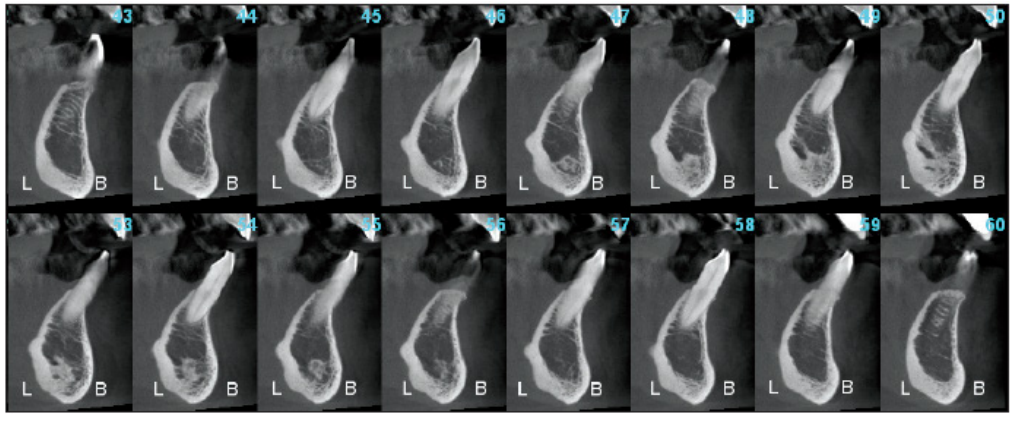
تمام بافت ها، ازجمله استخوان، با افزایش سن دچار تغییراتی در ترکیب و مورفولوژی و نیز در سطوح سلولی و مولکولی می‌شوند. استخوان کورتیکال شکننده‌تر می‌شود،

تراکم استخوان و خاصیت ارتجاعی آن کاهش می‌یابد، و مقاومت کمتری در برابر بارهای مکانیکی وجود دارد (۹۲). پژوهش‌های هیستومورفومتریک روی جسد انسان نشان داده است که با افزایش سن، ناحیه‌ی استوئیدی پوشیده‌شده توسط استئوبلاست‌های فعال، همراه با تعداد استئوکلاست‌ها در سطوح تحلیل استخوان، کاهش می‌یابد (۹۳-۹۶). همچنین سن باعث ایجاد تغییرات مورفولوژیک دژنراتیو در استئوبلاست‌ها می‌شود؛ این تغییرات شامل کاهش اندازه و وجود هسته‌های پیکنوز است، درحالی‌که توانایی تکثیر آنها کاهش می‌یابد (۹۷). پژوهش‌های جدیدتر نشان می‌دهند که با افزایش سن، تمایز استئوبلاست و استئوکلاست کاهش می‌یابد (۹۸-۹۹).

تغییرات مشاهده‌شده در سطوح سلولی و مولکولی در استخوان ممکن است با کاهش توانایی سلول‌ها برای پاسخ به استرس مکانیکی مرتبط باشد؛ بنابراین، سرعت ریمودلینگ استخوان کاهش می‌یابد (۱۰۰،۱۰۱). استئوبلاست‌های پیر در سطح مولکولی نشان‌دهنده‌ی کاهش سطوح بیان ALP، کلاژن نوع ۱، و استئوکلسین هستند (۱۰۲). پژوهش‌های متعدد روی استئوبلاست‌های استخوان آلوئول نشان داده‌اند که با افزایش سن، از سطوح تکثیر و تمایز کاسته می‌شود (۱۰۳). همچنین در زنان، بیان فاکتور رونویسی Runx۲ در سلول‌های استرومایی مغزاستخوان کم می‌شود، درحالی‌که سطح RANKL افزایش می‌یابد (۱۰۳). در یک پژوهش تجربی، در سلول‌های استخوانی موش‌های بالغ، سطوح بیان ژن در مسیر سیگنال‌دهی Wnt درمقایسه با همتایان جوان آنها کاهش یافت (۱۰۴).

پوکی استخوان

پوکی استخوان شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوان مرتبط با افزایش سن است و اثرات شدید اجتماعی و اقتصادی و عوارض و مرگ‌ومیر بالایی دارد. مشخصه‌ی این عارضه کاهش توده‌ی استخوانی، اختلال در میکروساختار استخوان، کاهش استحکام، و افزایش دفعات شکستگی است (شکل ۱-۱۱). ازدست‌دادن استخوان به‌دلیل فعالیت بیش‌ازحد استئوکلاستی و کاهش فعالیت استئوبلاستی رخ می‌دهد. اخیراً نشان داده شده‌است که با تحریک مکانیکی استئوبلاست‌ها، ممکن است فعالیت استئوبلاستی افزایش یابد. پوکی استخوان یک بیماری شناخته‌شده و کاملاً تعریف شده‌است که بیش از ۷۵ میلیون نفر را در اروپا، ژاپن، و ایالات‌متحده تحت‌تأثیر قرار می‌دهد و سالانه بیش از ۲/۳ میلیون شکستگی را تنها در اروپا و ایالات‌متحده ایجاد می‌کند (۱۰۵). علت پوکی استخوان ممکن است کاهش توده‌ی استخوانی به کمتر از حد طبیعی و ازدست‌دادن استخوان بیشتر از حد طبیعی باشد. اشکال در تنظیم ریمودلینگ استخوان را می‌توان به عوامل متعددی نسبت داد؛ برخی از این عوامل عبارت‌اند از سطح هورمون، رژیم غذایی، وضعیت جسمانی، و برخی بیماری‌ها یا درمان‌ها، ازجمله اعتیاد به الکل، بی‌اشتهایی، پرکاری تیروئید، برداشتن تخمدان‌ها با جراحی، و بیماری‌های کلیوی. همچنین برخی داروها، ازجمله داروهای ضدصرع، شیمی‌درمانی، و استروئیدها، سرعت تحلیل استخوان را افزایش می‌دهند.



شکل ۱-۱۱. CBCT ناحیه لترال راست فک پایین یک خانم ۵۵ ساله. تغییر تراکم استخوان و میکروساختار به‌دلیل پوکی استخوان است.