บทความปริทัศน์

ชีวกลไกทางทันตกรรมจัดฟัน

Mechanobiological Responses in Orthodontic Tooth Movement

ณัฐกฤตา วงศ์สุภา[1] และ ชิดชนก ลีธนะกุล[2]

Natkrita Wongsupa[1] and Chidchanok Leethanakul[2]

[1]สำนักวิชาทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง จังหวัดเชียงราย

[1]School of Dentistry, Mae Fah Luang University, Chiang Rai

[2]ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา

[2]Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Songkhla

บทคัดย่อ

การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน เป็นผลจากการปรับตัวของเนื้อเยื่อรอบรากฟัน เพื่อตอบสนองต่อแรงเชิงกลที่กระทำต่อฟัน โดยแรงที่กระทำมีทั้งแรงกด และแรงดึงซึ่งมีผลให้เกิดการปรับรูปของอวัยวะปริทันต์ไปตามแรงนั้น ผ่านกระบวนการอักเสบ ส่งผลให้กระดูกด้านที่มีแรงกดเกิดการละลายตัว ในขณะที่ด้านแรงดึงเกิดการสร้างกระดูก ทำให้การเคลื่อนฟันประสบความสำเร็จได้ ซึ่งกระบวนการปรับรูปของเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์เหล่านี้จำเป็นต้องอาศัยกลไกของเซลล์หลากหลายชนิด และสารสื่อกลางต่าง ๆ เช่น ไซโตไคน์ หรือแม้กระทั่งสารสื่อประสาทยังมีบทบาทต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันเช่นกัน บทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอกลไกทางชีววิทยาในการตอบสนองของเนื้อเยื่อปริทันต์ และกระดูกเบ้าฟันต่อสารสื่อกลางในการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

คำสำคัญ: การปรับรูปกระดูก, ไซโตไคน์, สารสื่อประสาท, แรงทางทันตกรรมจัดฟัน, อวัยวะปริทันต์

Abstract

Orthodontic tooth movement results from appropriate force application of both compression and tension which affect the response and remodeling of periodontium tissue surrounding the teeth. The tissue remodeling process arises through the inflammatory pathway. The compression side brings about bone

resorption, while the tension side supports bone formation. As a consequence of this, tooth movement occurs. Moreover, the role of various periodontal cells and mediators such as cytokines and even neurotransmitters also support such a response during force application. The objective of this review article is to present the mechanobiological responses of periodontal tissues and alveolar bone in orthodontic tooth movement.

Keywords: Bone remodeling, Cytokines, Neurotransmitters, Orthodontic force, Periodontium

Received Date: Jul 8, 2016 Accepted Date: Sep 29,2016
doi: 10.14456/jdat.2017.2

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:
ณัฐกฤตา วงค์สุภา สำนักวิชาทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง อำเภอเมือง จังหวัดเชียงราย 57100 ประเทศไทย โทรศัพท์: 089-4812006
อีเมล: dent-wan@hotmail.com
Correspondence to:
Natkrita Wongsupa. School of Dentistry, Mae Fah Luang University, Muang, Chiang Rai 57100 Thailand Tel: 089-4812006
Email: dent-wan@hotmail.com

บทนำ

การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันเป็นการตอบสนองทางชีวภาพของการปรับตัวของอวัยวะปริทันต์ โดยเฉพาะเอ็นยึดปริทันต์ เหงือกและกระดูกเบ้าฟัน ในการตอบสนองต่อแรงที่กระทำต่อฟัน แรงที่ให้จะเกิดขึ้นทั้ง 2 ด้านรอบตัวฟัน ซึ่งเรียกว่า แรงกด (compression force) และแรงดึง (tension force) โดยในด้านที่เป็นแรงกดเอ็นยึดปริทันต์จะหย่อนตัวลงทำให้เกิดแรงกดลงบนกระดูกและจะมีการละลายของกระดูก ในด้านที่เป็นแรงดึงเอ็นยึดปริทันต์จะเกิดการตึงตัวและมีการถ่ายทอดแรงดึงไปยังกระดูกซึ่งจะมีการส่งสัญญาณให้เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) เข้ามายังบริเวณนี้และเกิดการสร้างกระดูกขึ้น[1,2] จากกระบวนการเหล่านี้นำไปสู่การเคลื่อนตัวของฟันในทิศทางเข้าหาบริเวณด้านกดของเอ็นยึดปริทันต์ อย่างไรก็ตามในขณะที่ฟันได้รับแรงและเคลื่อนตัวไปตามทิศทางของแรง เนื้อเยื่อรองรับฟันโดยเฉพาะอวัยวะปริทันต์จะเกิดการปรับรูปซึ่งอาจพบผลเสียหากแรงที่กระทำต่อฟันมีปริมาณมาก อาทิเช่น การเกิดการละลายของรากฟัน เป็นต้น

ชีวกลศาสตร์ของการเคลื่อนฟัน

ในทางทันตกรรมจัดฟัน การเคลื่อนของฟันภายในกระดูกเบ้าฟัน เป็นผลจากการปรับตัวของเอ็นยึดปริทันต์และกระดูกเบ้าฟัน อันเนื่องมาจากการส่งต่อของแรงจัดฟันไปยังเนื้อเยื่อปริทันต์ ส่งผลให้เกิดการตอบสนองทางชีววิทยาหลากหลาย ซึ่งในส่วนนี้จะอธิบายในเรื่องของการส่งผ่านสัญญาณชีวภาพด้วย แรงเชิงกลระหว่างที่ทำการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน[3]

ผลของแรงเคลื่อนฟันต่อเมทริกซ์นอกเซลล์เอ็นยึดปริทันต์และกระดูก

หลังจากการติดเครื่องมือทันตกรรมจัดฟัน ฟันจะถูกเคลื่อนตัวโดยทันทีในเบ้าฟัน โดยแรงที่เกิดขึ้นทั้งแรงกดและแรงดึง จะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดฝอยภายในเอ็นยึดปริทันต์นั้น ซึ่งในด้านแรงกดจะเกิดแรงเครียดชนิดลบ (negative strain) ในเอ็นยึดปริทันต์ ทำให้หลอดเลือดที่ถูกกดมีขนาดเล็กลง และของเหลวภายในช่องเอ็นยึดปริทันต์จะถูกดันไปยังกระดูกตามทิศทางของแรงที่กระทำนั้น ในขณะที่ด้านแรงดึงจะเกิดแรงเครียดชนิดบวก (positive strain) ทำให้หลอดเลือดฝอยเกิดการขยายและการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนของหลอดเลือดทั้ง 2 ด้านนี้ส่งผลต่อเซลล์ที่อยู่บริเวณเอ็นยึดปริทันต์นั้น รวมถึงกระดูกเบ้าฟันด้านนั้น ๆ ด้วยให้รับรู้การเปลี่ยนแปลงเพื่อตอบสนองและทำหน้าที่ในการปรับรูปร่างเนื้อเยื่อปริทันต์รวมทั้งกระดูกต่อไป[3] และในขณะเดียวกันการกระจายของแรงนี้จะมีผลต่อกระดูก ซึ่งเซลล์กระดูกเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการรับรู้แรงกลจากการจัดฟันและถ่ายทอดแรงนั้นไปยังเซลล์กระดูกข้างเคียง โดยจะมีการสื่อสารกันด้วยของเหลวภายในแคแนลลิคูไล (canaliculi) นั้นเอง[4,5] ผลของการไหลเวียนของของเหลวนี้ นำไปสู่การถ่ายทอดสัญญาณทางชีวภาพเพื่อกระตุ้นการทำหน้าที่ของเซลล์บริเวณเนื้อเยื่อปริทันต์ทั้งเซลล์กระดูก เซลล์สร้างกระดูก (osteoblasts) เซลล์บุผิวกระดูก (bone-lining cells) รวมทั้งเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament cells) ด้วย ซึ่งผลจากการตอบสนองต่อการรับรู้ความรู้สึกของเซลล์กระดูก ทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูกเบ้าฟันภายหลังจากได้รับแรงกระทำ[6] และหากกระดูกไม่ได้รับแรงเป็นเวลานานจะส่งผลให้มีการไหลเวียนของของเหลวในแคแนลลิคูไลลดลง มีผลให้เกิดการขจัดตัวเองของเซลล์กระดูก (apoptosis) และตามมาด้วยการเหนี่ยวนำให้เซลล์สลายกระดูกเข้ามายังบริเวณนี้[7] ดังนั้นแรงทางทันตกรรมจัดฟันมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนของของเหลวทั้งในเอ็นยึดปริทันต์และกระดูก ซึ่งมีการตอบสนองต่อแรงที่มากระทำร่วมกันและถ่ายทอดแรงนั้นไปยังเซลล์ให้รับรู้ถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเพื่อทำหน้าที่ต่อไป

ผลต่อเซลล์จากแรงเคลื่อนฟัน

เซลล์มีการเชื่อมต่อกับเมทริกซ์นอกเซลล์ด้วยอินทิกรินส์ (integrins) ซึ่งเป็นตัวรับที่ผิวเซลล์ (cell surface receptor) ทำหน้าที่เป็นโปรตีนให้เซลล์ยึดเกาะกับเมทริกซ์นอกเซลล์[8] เมื่อเกิดการกระจายของแรงจัดฟันไปยังบริเวณเมทริกซ์นอกเซลล์และการไหลเวียนของของเหลวเป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์และโครงร่างเซลล์ (cytoskeleton) ในเอ็นยึดปริทันต์และกระดูกเบ้าฟันดังที่ได้กล่าวข้างต้น และถ่ายทอดเป็นสัญญาณชีวภาพไปสู่นิวเคลียสของเซลล์ หลังจากนั้นจะมีการถอดและแปลรหัสของยีนเพื่อสังเคราะห์สารสื่อกลางหลากหลายชนิดที่จะกระตุ้นเซลล์ทั้งในเอ็นยึดปริทันต์และกระดูกเบ้าฟัน รวมทั้งในเดนทีนเมทริกซ์ (dentin matrix) ซึ่งเป็นแบบส่งผลภายในเซลล์เอง (autocrine) หรือจะเป็นการส่งผลไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียง (paracrine) ได้อีกด้วย[9]

ในเอ็นยึดปริทันต์ ซึ่งติดกับกระดูกเบ้าฟัน นอกจากจะพบเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับกระดูกแล้ว ยังพบเซลล์สร้างเส้นใยเอ็นยึดปริทันต์ (PDL fibroblasts) และเซลล์ต้นกำเนิด (stem/

progenitor cells) ทั้งเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cells) เช่น เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament stem cells) และเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cells) ที่สามารถเปลี่ยนสภาพเซลล์ (cell differentiation) เป็นเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สลายกระดูกได้ตามลำดับ เพื่อให้เซลล์ทำหน้าที่จำเพาะต่อไป (cell specific functions)[10]

เซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ที่มีความสามารถเปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์สร้างกระดูกได้ ซึ่งมีการศึกษาพบว่า เอนโดทิลิน-1 (Endothelin-1, ET-1) เป็นโปรตีนที่สร้างจากเนื้อเยื่อปริทันต์ และเซลล์บุหลอดเลือด ในบริเวณที่มีการอักเสบจะสามารถกระตุ้นการเปลี่ยนสภาพของเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ไปเป็นเซลล์สร้างกระดูกได้ผ่านทางวิถีสัญญาณ 3 วิถี ได้แก่ เอนโดทิลิน รีเซบเตอร์ (Endothelin receptor, ETR pathway) วิถีสัญญาณวินท์ (wnt signaling pathway) และ วิถีสัญญาณไมโทเจน–แอคทิเวเตดโปรตีนไคเนส (Mitogen-activated protein kinases, MAPK pathway)[11] นอกจากนี้ยังพบว่าด้านแรงดึงซึ่งมีการสร้างกระดูกจะพบการแสดงออกของยีนรันรีเลทเทดทรานสคริปชั่นแฟกเตอร์ (Runt-related transcription factor 2, Runx2), อัลคาไลน์ฟอสฟาเทส (alkaline phosphatase, ALP) และออสติโอแคลซิน (osteocalcin)[12] โปรตีนเหล่านี้บ่งชี้การสร้างกระดูก ในส่วนที่เป็นด้านแรงกดที่มีการละลายของกระดูกเบ้าฟันนั้น แรงกดมีผลต่อการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์ไปเป็นเซลล์กระดูกผ่านทางวิถีสัญญาณวินท์ และสังเคราะห์ไซโตไคน์ที่จะมีบทบาทในขบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก (osteoclastogenesis)[13] ซึ่งจะกล่าวต่อไป

แรงที่ใช้ในทางทันตกรรมจัดฟันส่งผลต่อการปรับรูปของเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์และกระดูกเบ้าฟัน ซึ่งเป็นผลของกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้น ดังนั้นจึงมีการศึกษาถึงการตอบสนองของเซลล์บริเวณเอ็นยึดปริทันต์ต่อแรงกดเชิงกล รวมถึงการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลทางชีวเคมีที่จะส่งผลให้เกิดการปรับรูปกระดูกได้อย่างไร ในที่นี้จะกล่าวถึงบทบาทของสารไซโตไคน์ คีโมไคน์ โกรตแฟ็คเตอร์ และสารสื่อประสาทที่มีผลต่อการตอบสนองต่อแรงทางทันตกรรมจัดฟัน

ไซโตไคน์ที่มีบทบาทในทางทันตกรรมจัดฟัน

ไซโตไคน์เป็นโปรตีนที่ใช้ในการสื่อสารกันระหว่างเซลล์ในกระบวนการอักเสบและการปรับรูปของกระดูก ซึ่งนอกจากจะสร้างจากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันแล้ว เซลล์ในเอ็นยึดปริทันต์และกระดูกก็สามารถหลั่งไซโตไคน์ได้

ไซโตไคน์ที่มีบทบาทต่อการปรับรูปของเนื้อเยื่อขณะที่มีการเคลื่อนฟัน ได้แก่ อินเตอร์ลูคิน-1 บีตา (interleukin 1β, IL-1β), อินเตอร์ลูคิน-6 (interleukin 6, IL-6), อินเตอร์ลูคิน-8 (interleukin 8, IL-8), อินเตอร์ลูคิน-11 (interleukin 11, IL-11), ทูเมอร์ เนโครซิสแฟกเตอร์-อัลฟา (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α), และพรอสตาแกลนดินอี-2 (prostaglandin-E2, PGE2)[14-16], รีเซ็บเตอร์ แอคทิเวเตอร์ ออฟ นิวเคลียร์แฟกเตอร์ แคปปาบี ไลแกนด์ (receptor activator of nuclear factor- B ligand, RANKL) และ ออสทีโอโปรเทเจริน (osteoprotegerin, OPG)[17-19] ซึ่งโมเลกุลเหล่านี้ทำหน้าที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเซลล์ (cell growth and proliferation) การคืบผ่านของเซลล์ (cell migration) การเปลี่ยนสภาพเซลล์ การแสดงออกของยีน และการทำหน้าที่เฉพาะของเซลล์

IL-1β จะเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน การอักเสบและกระตุ้นการทำงานของเซลล์สลายกระดูกผ่านทางตัวรับที่ผิวเซลล์[20,21] มีการศึกษาที่รายงานการศึกษาในหนูที่ได้รับการยับยั้งตัวรับ IL-1 จะมีผลให้ฟันหยุดการเคลื่อนตัวขณะที่ให้แรงทางจัดฟัน แสดงให้เห็นว่า IL-1β มีส่วนเกี่ยวข้องกับการละลายตัวของกระดูกขณะให้แรงในการเคลื่อนฟัน[22] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Alhashimi และคณะ[23] ในปี 2001 ที่รายงานการศึกษาในหนูว่า mRNA ของ IL-1β เพิ่มขึ้นทางด้านแรงกดของเอ็นยึดปริทันต์ และเหงือกของฟันที่ได้รับแรงในการเคลื่อนฟัน รวมทั้งการศึกษาของ Luppanapornlarp และคณะ[24] ในปี 2010 รายงานการเพิ่มขึ้นของระดับ IL-1β ในน้ำเหลืองเหงือกของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน นอกจากนี้มีการศึกษาของ Leethanakul และคณะ[25] ในปี 2016 ที่นำการสั่นสะเทือนมาช่วยในการเคลื่อนน้ำเหลืองเหงือกของฟันเขี้ยวบน โดยวัดปริมาณของ IL-1β และอัตราการเคลื่อนฟัน ซึ่งผลการศึกษาพบว่าด้านที่ได้รับแรงสั่นสะเทือนจะมีปริมาณของ IL-1β และอัตราการเคลื่อนฟันที่มากกว่าด้านควบคุม

IL-6 มีส่วนในการปรับรูปของเนื้อเยื่อโดยมีผลต่อเซลล์สลายกระดูก ทั้งการเปลี่ยนสภาพเซลล์ และการทำหน้าที่ละลายกระดูก[26] โดย IL-6 ถูกผลิตจากเซลล์สร้างกระดูก[27] การศึกษาในหนู ได้พบระดับ mRNA ของ IL-6 เพิ่มขึ้นทางด้านแรงกดของเอ็นยึดปริทันต์ที่ได้รับแรงเคลื่อนฟัน มาประมาณ 3 วัน[23] และในผู้ป่วยที่ได้รับการจัดฟัน ก็พบ IL-6 ในน้ำเหลืองเหงือกเช่นกัน[28] ซึ่งผลของ IL-6 ยังสัมพันธ์กับการละลายของรากฟัน พบว่าในน้ำเหลืองเหงือกของฟันที่มีการละลายรากฟันรุนแรง จะมีปริมาณของ IL-6 สูงกว่ากลุ่มควบคุม[29]

IL-8 หรือ คีโมไคน์ ไลแกนด์ 8 (Chemokine ligand 8, CXCL8) จัดเป็นคีโมไคน์ชนิดหนึ่ง[30] ซึ่ง IL-8 ช่วยในการสร้างหลอดเลือดใหม่ และการตอบสนองต่อการอักเสบ หรือเป็นไซโตไคน์ที่ชักนำเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลเข้ามายังบริเวณที่เกิดการอักเสบนั้นซึ่ง IL-8 ถูกหลั่งจากเซลล์หลายชนิด เช่น แมกโครแฟจ เซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cells) และเซลล์สร้างกระดูก[27,31,32] การศึกษาของ Asano และคณะ[33] ในปี 2011 รายงานการให้แรงในการเคลื่อนฟัน 50 กรัม จัดเป็นแรงปริมาณมากของหนูจะพบ IL-8 ในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ และเซลล์สร้างเนื้อฟันทางด้านแรงกด

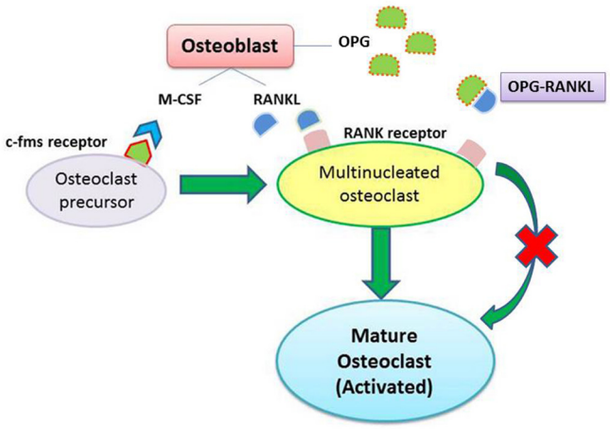
TNF-α เป็นสารไซโตไคน์เกี่ยวข้องกับการอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรัง การละลายตัวของกระดูกและส่งเสริมการพัฒนาของเซลล์สลายกระดูก การศึกษาในหนูพบว่าการให้ TNF-α จะช่วยเพิ่มปริมาณเซลล์สลายกระดูก[34] และหากยับยั้ง TNF-α ในหนูที่ได้รับการเคลื่อนฟัน ก็พบว่าอัตราการเคลื่อนฟันลดลง แสดงให้เห็นว่า TNF-α มีบทบาทสำคัญต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน[35] ในการศึกษาของ Bletsa และคณะ[36] ในปี 2006 เช่นกันรายงานว่า พบ TNF-α ที่เหงือก และเอ็นยึดปริทันต์ด้านที่ถูกกดของหนู ในช่วงแรกของการเคลื่อนฟัน สอดคล้องกับผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการจัดฟัน พบว่าระดับของ TNF-α เพิ่มขึ้นในน้ำเหลืองเหงือกของฟันที่เคลื่อนตัวไปด้วยแรงจัดฟัน[28]

Prostaglandins (PGs) เป็นสารที่พบทั่วไปในการควบคุมสมดุลของร่างกายและการละลายตัวของกระดูกเมื่อมีพยาธิสภาพ เช่น โรคปริทันต์ การได้รับบาดเจ็บหรือโรคมะเร็ง[37] PGs จัดเป็นสารที่คล้ายฮอร์โมน ซึ่งผลิตได้จากเซลล์สร้างกระดูก[38] และมีหลายชนิดย่อย เช่น PGE2 ทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการละลายและการสร้างกระดูก[39,40] และยังสามารถพบในน้ำเหลืองเหงือกของผู้ป่วยที่มีโรคปริทันต์[41] และฟันที่ได้รับแรงจากการจัดฟัน[42,43]

RANKL และ OPG จัดอยู่ในกลุ่มทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์ รีเซ็บเตอร์ (tumor necrosis factor receptor family) ถูกสร้างโดยเซลล์กระดูก เซลล์สร้างกระดูก เซลล์เอ็นยึดปริทันต์และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดที (T-Lymphocyte) มีความสำคัญในการพัฒนาของเซลล์สลายกระดูกและการปรับรูปกระดูก[19,44]

ในการควบคุมขบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูกเซลล์ดังกล่าวข้างต้น สามารถสร้าง RANKL เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการพัฒนา และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์สลายกระดูกให้โตเต็มที่และทำหน้าที่ได้ โดยมีการจับกับตัวรับเฉพาะที่ผิวเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูก คือ RANK[45-48]

ในทางตรงกันข้าม เซลล์ที่สามารถสร้าง RANKL ยังสร้างโปรตีน OPG ที่เป็นตัวแย่งจับกับ RANKL ซึ่งจะไปจับกับ RANKL เพื่อขัดขวางการจับกันของ RANKL และ RANK ที่ผิวเซลล์ต้นกำเนิดเซลล์สลายกระดูก ทำให้ขัดขวางการเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์สลายกระดูก ส่งผลให้ลดการทำหน้าที่ในการสลายกระดูก[49] ดังนั้นเป็นที่ยอมรับแล้วว่าสัดส่วนของ RANKL/RANK/OPG สามารถควบคุมสมดุลของการสร้างหรือการละลายของกระดูก โดยมีความสำคัญต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน[18,48] ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 *ปฏิกิริยาระหว่างเซลล์สร้างกระดูก และเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สลายกระดูกในการพัฒนาของเซลล์สลายกระดูก*

Figure 1 *Schematic diagram illustration cellular interaction between osteoblasts and osteoclast precursors in osteoclastogenesis.*

คีโมไคน์ที่มีบทบาทในทางทันตกรรมจัดฟัน

นอกจากไซโตไคน์ที่มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการปรับรูปของเนื้อเยื่อแล้ว ยังมีสารคีโมไคน์ที่ช่วยในการเปลี่ยนสภาพและการทำงานของเซลล์ทั้งระบบภูมิคุ้มกันและเซลล์กระดูก[50,51] โดยสารคีโมไคน์จัดเป็นไซโตไคน์ชนิดหนึ่งที่มีส่วนช่วยในการเคลื่อนตัวของเซลล์ ซึ่งเป็นคุณลักษณะหนึ่งที่ทำให้แยกคีโมไคน์ออกจากสารไซโตไคน์ ชนิดของคีโมไคน์ ได้แก่ คีโมไคน์ ไลแกนด์ 2 (chemokine ligand 2, CCL2), คีโมไคน์ ไลแกนด์ 3 (chemokine ligand 3, CCL3), คีโมไคน์ ไลแกนด์ 5 (chemokine ligand 5, CCL5), คีโมไคน์ ไลแกนด์ 20 (chemokine ligand 20, CCL20) คีโมไคน์ ไลแกนด์ 8 (chemokine ligand 8, CXCL8) และ คีโมไคน์ ไลแกนด์ 12 (chemokine ligand 12, CXCL12) ที่เกี่ยวข้องกับ bone remodeling ระหว่างให้แรงทางทันตกรรมจัดฟัน[33,52,53]

ในส่วนของทันตกรรมจัดฟัน แรงที่ให้จะกระตุ้นเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ เซลล์สร้างกระดูก และเซลล์ข้างเคียงอื่น ๆ ให้ปลดปล่อย ไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่นกัน เช่น IL-1β และ TNF-α ซึ่งไซโตไคน์เหล่านี้มีผลให้เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ เซลล์สร้างกระดูก หลั่งสารคีโมไคน์ ได้แก่ CCL2, CCL3 และ CCL5[54] นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่า CXCL12 ช่วยในการชักนำเซลล์ต้นกำเนิดเซลล์สลายกระดูก มายังบริเวณที่มีการละลายกระดูก และพัฒนาไปเป็นเซลล์สลายกระดูก ทำหน้าที่ในการละลายกระดูกต่อไป[55,56]

โกรตแฟ็คเตอร์ที่มีบทบาทในทางทันตกรรมจัดฟัน

โกรตแฟ็คเตอร์ เป็นสารที่จับกับตัวรับบนผิวเซลล์ ที่ช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโต และการเปลี่ยนสภาพเซลล์ ในทางทันตกรรมจัดฟัน โกรตแฟ็คเตอร์ที่มีความสำคัญ เช่น วาสคิวลาร์ เอ็นโดทีเลียล โกรตแฟ็คเตอร์ (vascular endothelial growth factor, VEGF) อินซูลินไลค์ โกรตแฟ็คเตอร์ (insulin-like growth factor, IGF-1) และทรานสฟอร์มิงโกรตแฟ็คเตอร์ -บีตา (Transforming growth factor-β, TGF-β)

VEGF มีบทบาทในการสร้างหลอดเลือดและเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด ซึ่งตัวรับโกรตแฟคเตอร์ชนิดนี้มีทั้งที่ผิวเซลล์สร้างกระดูก และเซลล์สลายกระดูก ผลของ VEGF ต่อเซลล์สร้างกระดูก ทำให้เกิดการชักนำ และกระตุ้นเซลล์สร้างกระดูกให้เข้ามาบริเวณด้านแรงดึงของฟัน ในขณะที่ด้านแรงกด พบว่าผลของ VEGF เป็นการชักนำเซลล์สลายกระดูกเข้ามา[57,58] อย่างไรก็ตาม ควรจะเป็นแรงกดที่พอเหมาะไม่มากเกินไป เนื่องจากหากแรงกดที่มากเกินไปมีผลให้ปริมาณ VEGF ลดลงได้[59]

IGF-1 เป็นโกรตแฟ็คเตอร์ ที่สำคัญกับการสร้างกระดูก มีการศึกษาโดยให้แรงเคลื่อนฟันในหนู 0.1-0.5 นิวตัน พบว่ามีการแสดงออกของ IGF-1 ในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ด้านแรงดึง ขณะที่ด้านแรงกดจะมีการลดลงของ IGF-1[60]

TGF-β เป็นโกรตแฟ็คเตอร์ที่สำคัญตัวหนึ่ง ในการสร้างกระดูก โดยเมื่อให้แรงเคลื่อนฟัน ทางด้านแรงดึงจะพบว่ามีการแสดงออกของ TGF-β เพิ่มขึ้นในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ นอกจากนี้ TGF-β ยังกระตุ้นการสร้าง OPG และลดการสร้าง IL-6 ดังนั้นจึงมีผลยับยั้งการพัฒนาของเซลล์สลายกระดูกด้วย[61]

สารสื่อประสาทที่มีบทบาทในทางทันตกรรมจัดฟัน

การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันอาจมีผลให้รู้สึกเจ็บปวด ซึ่งเป็นผลของสารนิวโรเพปไทด์ (neuropeptides) ที่ทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) จากปลายประสาทรับความรู้สึกซึ่งประกอบด้วย สับสแตนซ์ พี (substance P) และแคลซิโทนิน จีน รีเลทเตด เพปไทด์ (calcitonin gene-related peptides, CGRP) พบในเส้นประสาทชนิดไม่มีปลอกหรือเยื่อไมอีลิน โดยส่งกระแสประสาทไปยังส่วนปลายและถูกสังเคราะห์โดยปมประสาทรับความรู้สึกในระดับไขสันหลัง (dorsal root ganglion) หรือ ปมประสาทของประสาทสมองคู่ที่ 5 (trigeminal ganglion) สารนิวโรเพปไทด์เหล่านี้มีผลในช่วงแรกของการเคลื่อนฟันโดยมีผลตอบสนองต่อการอักเสบ เช่น ช่วยเพิ่มการไหลเวียนของหลอดเลือดและการซึมผ่านของเซลล์ไปยังผนังหลอดเลือด กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและชักนำเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น เซลล์แมกโครแฟจและโมโนไซต์เข้ามายังบริเวณที่ได้รับแรงเคลื่อนฟันนั้น อย่างไรก็ตามสารนิวโรเพปไทด์เหล่านี้ ยังมีส่วนในการควบคุมการปรับรูปกระดูกทั้งการสร้างและการละลายกระดูกอีกด้วย[12,13] Substance P เป็นหนึ่งในสารนิวโรเพปไทด์ชนิดแทคิไคนิน (tachykinin) ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาท รับรู้ความเจ็บปวดและมีหน้าที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ Substance P ส่งผลต่อการสร้างสารไซโตไคน์และคีโมไคน์ ทำให้เกิดการกระตุ้นการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่มีการอักเสบ[62,63]

ในการศึกษาของ Lee และคณะ[64] ปี 2007 ที่พบว่า Substance P ส่งผลต่อการแสดงออกของคีโมไคน์ในเอ็นยึดปริทันต์ ชนิด CCL20 ผ่านทางเอนไซม์ฮีม ออกซีจิเนส (heme oxygenase-1, HO-1) ซึ่ง CCL 20 มีผลกระตุ้นอินทิกรินส์ที่ผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว ทำให้ดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวนี้เข้ามายังบริเวณเอ็นยึดปริทันต์ที่พบว่ามีแรงกระทำ

นอกจากนี้ยังพบว่า Substance P ร่วมกับ IL-1β จะสามารถกระตุ้นการสร้าง CCL 20 ได้มากกว่า Substance P ร่วมกับ TNF-α อีกด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Wei และคณะ[21] ปี 2005 เกี่ยวกับความสัมพันธ์และเปรียบเทียบศักยภาพระหว่าง IL-1β และ TNF-α โดยได้สรุปว่า TNF-α ถูกควบคุมโดย IL-1β ในการสร้างเซลล์สลายกระดูก (osteoclastogenesis) ผ่านทางการสังเคราะห์ RANKL โดยเซลล์สร้างกระดูก ในขณะที่ IL-1β จะมีฤทธิ์โดยตรงต่อการเจริญของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดไปเป็นเซลล์สลายกระดูก ดังนั้นจึงเชื่อว่า IL-1β มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการสลายกระดูกผ่านทางเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเป็นอย่างมาก

นอกจาก Substance P จะมีบทบาทในด้านการรับรู้ความเจ็บปวดและระบบภูมิคุ้มกันแล้ว ยังมีส่วนส่งเสริมเมทาบอลึซึมของกระดูกทั้งการละลายกระดูกและการสร้างกระดูก

ในด้านการละลายกระดูกจากการศึกษาของ Lee[65] และคณะในปี 2010 พบว่า Substance P ในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ ส่งผลให้กระตุ้นการละลายของกระดูกผ่านทางเอนไซม์ HO-1 ซึ่งจะพบการแสดงออกของยีน RANKL เพิ่มขึ้น ในขณะที่ OPG ลดลง

ในขณะที่ผลการสร้างกระดูกของ Substance P จะผ่านทางนิวโรไคนิน-1 รีเซ็บเตอร์ (neurokinin-1 receptors, NK1-Rs, Substance P receptors) ซึ่งอยู่ที่ผิวเซลล์สร้างกระดูก โดยขึ้นอยู่กับปริมาณ และระยะเวลาการรับ Substance P จากการศึกษาของ Goto[66] และคณะในปี 2007 รายงานผลของระยะเวลารับ Substance P ของเซลล์สร้างกระดูกของหนู มีการค้นพบยีนของ NK1-Rs และ อสติโอแคลซินในวันที่ 14 และ 21 ของการเพาะเลี้ยงเซลล์ แต่ไม่พบในวันที่ 7 ของการเพาะเลี้ยงเซลล์เนื่องจากไม่พบการแสดงออกของ Runx-2 และคอลลาเจนชนิดที่ I ซึ่งจะพบในระยะแรกของการสร้างกระดูก ดังนั้นจึงสรุปว่า Substance P มีส่วนกระตุ้นการสร้างกระดูกในระยะหลังผ่านทาง NK1-Rs และหากมีปริมาณ Substance P ที่มากกว่า 10^{-8} โมลาร์ จึงจะพบการสร้างกระดูกได้ นอกจากนี้ยังพบตัวรับ Substance P ได้ในเส้นใยประสาทของเอ็นยึดปริทันต์ โพรงประสาทฟัน และเนื้อเยื่อเหงือกด้วย[67]

CGRP มีผลในการกระตุ้นการสร้างกระดูก จากการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์สร้างกระดูก และยังมีผลยับยั้งการละลายกระดูกของเซลล์สลายกระดูก[68,69] แม้ว่าจะมีผลน้อยกว่าฮอร์โมนแคลซิโทนินก็ตาม[70] ซึ่งการศึกษาของ Kvinnsland[71] ในปี 1990 พบว่ามี CGRP ในเอ็นยึดปริทันต์ด้านแรงดึงและโพรงประสาทฟัน ภายหลังจากการเคลื่อนฟันกรามของหนู 3 วัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Saito[72] และคณะในปี 2004 พบว่าปริมาณความเข้มสีย้อม (staining intensity) ของ CGRP ทางด้านแรงดึง และสามารถพบได้ตั้งแต่ 48 ชั่วโมงแรก และจะเข้มมากขึ้นใน 7 วัน จึงได้สรุปว่า CGRP น่าจะมีผลโดยตรงต่อเซลล์สร้างกระดูกเบ้าฟัน โดยเป็นตัวริเริ่มของการสร้างกระดูก นอกจากนี้ผลการศึกษาของ Nakao[73] และคณะในปี 2007 ศึกษาผลของสารนิวโรเปปไทด์ในเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ของมนุษย์ที่ได้รับแรงกดพบว่าการให้ Substance P และ CGRP ร่วมกับแรงกดมีผลในการลดการแสดงออกของยีน RANKL และ OPG ดังนั้นนิวโรเปปไทด์น่าจะมีส่วนช่วยในการปรับรูปกระดูกผ่านทางเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ระหว่างที่ให้การรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน ซึ่งสรุปผลดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 *สรุปผลของสารสื่อประสาทต่อการปรับรูปกระดูกเมื่อได้รับแรงจัดฟัน*

Table 1 *Neuropeptides affected to bone remodeling in orthodontic forces.*

สารสื่อประสาท	ตัวรับเซลล์สร้างกระดูก	ตัวรับเซลล์สลายกระดูก	การสร้างกระดูก	ผลต่อการทำหน้าที่ของเซลล์สลายกระดูก
Substance P	✓	✓	↑↓	↑
CGRP	✓	✓	↑	↓

Substance P : *กระตุ้น และยับยั้งการสร้างกระดูก*

- *กระตุ้นการสร้างกระดูกผ่านทาง NK1-Rs ที่ผิวเซลล์สร้างกระดูก*
- *ยับยั้งการสร้างกระดูก จากการส่งเสริมการสร้างเซลล์สลายกระดูกผ่านทางการแสดงออกของยีน RANKL เพิ่มขึ้น และ OPG ลดลง รวมทั้งมีผลเพิ่มการทำหน้าที่ของเซลล์สลายกระดูก*

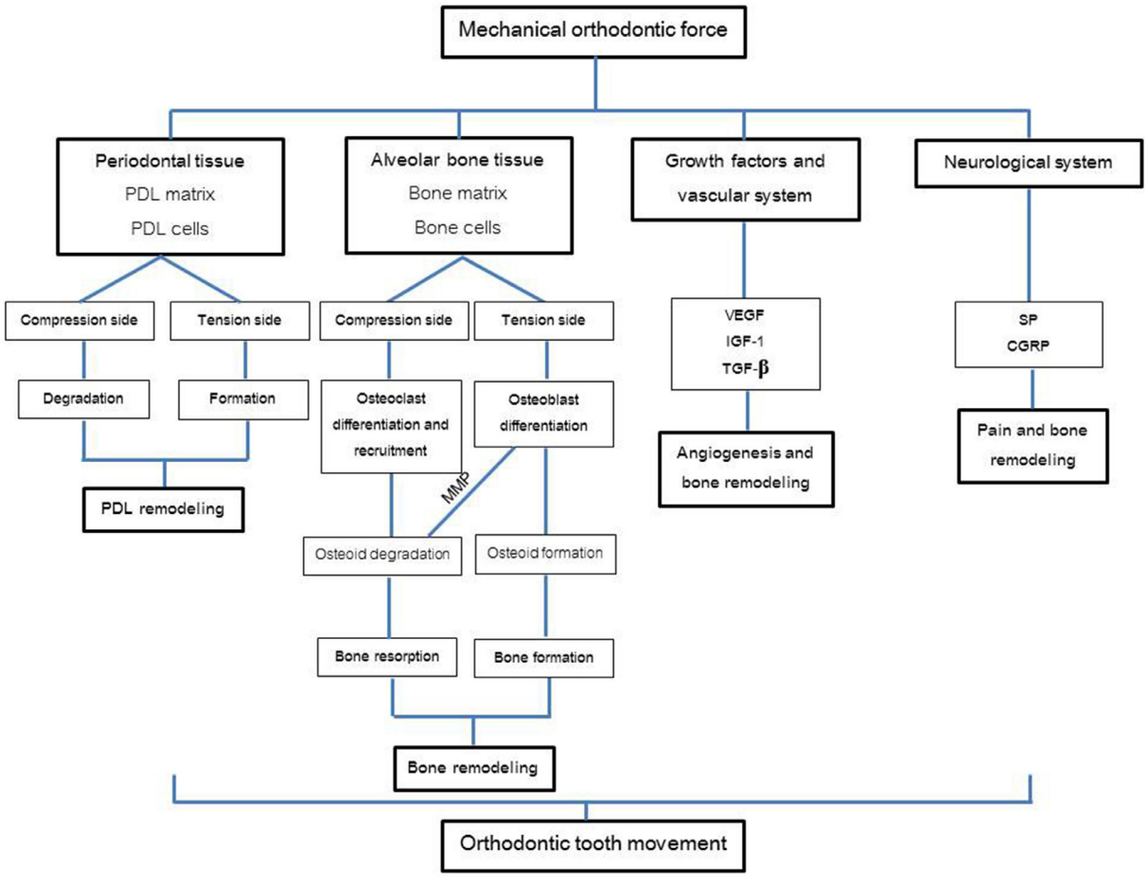
CGRP : *กระตุ้นการสร้างกระดูก และยับยั้งการสลายกระดูกโดยลดการทำหน้าที่ของเซลล์สลายกระดูก*

การปรับรูปเอ็นยึดปริทันต์ และกระดูกเบ้าฟัน (Periodontal ligament and alveolar bone remodeling)

ฟันที่ได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน จะมีการเปลี่ยนแปลงในเนื้อเยื่อปริทันต์โดยทันที จากเมทริกซ์นอกเซลล์ เนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์และกระดูก มีการเปลี่ยนแรงเชิงกลไปเป็นสัญญาณชีวเคมี ส่งต่อไปยังเซลล์

บริเวณเนื้อเยื่อปริทันต์ เมื่อเซลล์เอ็นยึดปริทันต์เกิดการรับรู้ว่ามีแรงมากระทำ จะเกิดการกระตุ้นเซลล์สร้างกระดูก เซลล์สร้างเส้นใย และเซลล์ต้นกำเนิดเซลล์เม็ดเลือด รวมทั้งเซลล์ต้นกำเนิดจากเนื้อเยื่อเอ็นยึดปริทันต์เอง ให้มีการเปลี่ยนสภาพเซลล์ไปเป็นเซลล์ที่จะทำหน้าที่จำเพาะ และเซลล์บริเวณนี้ยังสร้างไซโตไคน์เพื่อชักนำเซลล์เม็ดเลือดขาวต่าง ๆ เข้ามายังบริเวณนี้ด้วย ทำให้เกิดการสลายและสร้างเมทริกซ์นอกเซลล์ใหม่ เพื่อรักษาสภาพสมดุลของเนื้อเยื่อนั้น

บริเวณกระดูก เมื่อมีแรงกระทำในด้านนั้น เซลล์กระดูกจะเป็นตัวรับสัญญาณแรก และมีการส่งต่อสัญญาณนี้ไปยังเซลล์กระดูกข้างเคียง โดยแคแนลลิคูไล[4] ซึ่งเซลล์กระดูกก็จะสร้างไซโตไคน์ ที่สำคัญในการพัฒนาเปลี่ยนสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ไปเป็นเซลล์สลายกระดูก รวมทั้งไซโตไคน์ ยังมีผลชักนำเซลล์เม็ดเลือดขาวต่าง ๆ ให้เข้ามายังบริเวณนี้ เพื่อเตรียมพร้อมในการปรับรูปเนื้อเยื่อกระดูก เช่นเดียวกับบริเวณเนื้อเยื่อปริทันต์ เริ่มด้วยการสลายกระดูกเก่า โดยเกิดการย่อยชั้นออสทีออยด์ด้วยเอนไซม์เมทริกซ์เมแทลโลโปรตีเนส (matrix metalloproteinase, MMP)[74] ซึ่งสร้างจากเซลล์เอ็นยึดปริทันต์ เซลล์บุผิวกระดูก และเซลล์สร้างกระดูกโดยชั้นออสทีออยด์ เป็นบริเวณที่แยกชั้นของเซลล์สร้างกระดูกกับบริเวณกระดูกแข็งที่จะถูกละลายต่อไป หลังจากนั้นจะมีเซลล์สลายกระดูกมายึดเกาะบริเวณกระดูกแข็ง เมื่อกระดูกละลายเป็นแอ่งแล้ว เซลล์สลายกระดูกก็จะออกจากบริเวณนั้นไป และจะมีเซลล์แมกโครแฟจ เข้ามาเก็บกินส่วนที่เหลือของเมทริกซ์ที่เป็นสารอินทรีย์นั้น ในขณะเดียวกันโกรตแฟ็คเตอร์ เช่น VEGF, IGF-1 และ TGF-β จะถูกปลดปล่อยจากเมทริกซ์ของกระดูก มีผลให้เกิดการชักนำ และกระตุ้นเซลล์สร้างกระดูกให้เข้ามายังบริเวณแอ่งของกระดูกเบ้าฟันที่ถูกละลายนั้น เพื่อสร้างกระดูกเติมเต็มส่วนที่ถูกละลายไปแล้ว และรักษาสมดุลของกระดูกเบ้าฟัน กระบวนการปรับรูปกระดูกก็จะยุติลง และมีการป้องกันการละลายตัวของเมทริกซ์กระดูกที่ได้รับการสะสมแร่ธาตุเพิ่มมากขึ้นด้วยออสทีออยด์ และเซลล์บุผิวกระดูกต่อไป[75,76] ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 *กลไกการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน*

Figure 2 *Mechanism in orthodontic tooth movement.*

ในกระบวนการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันอาศัยกลไกระดับเซลล์มากมายในการตอบสนองต่อแรงที่มากระทำกับตัวฟัน ซึ่งจะมีผลไปยังการเคลื่อนของรากฟันในกระดูกเบ้าฟัน กลไกเหล่านี้อาศัยการเปลี่ยนแปลงสัญญาณของแรงเชิงกลไปเป็นสัญญาณทางชีวเคมี ในการสร้างสารสื่อกลางต่าง ๆ มีผลไปยังเซลล์ ทำให้เกิดการปรับตัวของเนื้อเยื่ออวัยวะปริทันต์ตามแรงเคลื่อนฟันนั่นเอง

References

1. Smit TH, Burger EH. Is BMU-Coupling a Strain-Regulated Phenomenon? A Finite Element Analysis. ***J Bone Miner*** Res 2000;15:301-07.

2. Melsen B. Tissue reaction to orthodontic tooth movement–a new paradigm. ***Eur J Orthod*** 2001;23:671-81.

3. Hayman AR. Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy. ***Autoimmunity*** 2008;41:218-23.

4. van Oers RF, Wang H, Bacabac RG. Osteocyte shape and mechanical loading. ***Curr Osteoporos Rep*** 2015;13:61-6.

5. Kamioka H, Ishihara Y, Ris H, Murshid SA, Sugawara Y, Takano-Yamamoto T, *et al*. Primary cultures of chick osteocytes retain functional gap junctions between osteocytes and between osteocytes and osteoblasts. ***Microsc Microanal*** 2007;13:108-17.

6. Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. ***J Biomech*** 1994;27:339-60.

7. Burger EH, Klein-Nulend J, Smit TH. Strain-derived canalicular fluid flow regulates osteoclast activity in a remodelling osteon--a proposal. ***J Biomech*** 2003;36:1453-59.

8. Hendesi H, Barbe MF, Safadi FF, Monroy MA, Popoff SN. Integrin mediated adhesion of osteoblasts to connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) induces cytoskeleton reorganization and cell differentiation. ***PLoS One*** 2015;10:e0115325.

9. Wang JH, Thampatty BP, Lin JS, Im HJ. Mechanoregulation of gene expression in fibroblasts. ***Gene*** 2007;391:1-15.

10. Jiang N, Guo W, Chen M, Zheng Y, Zhou J, Kim SG, *et al.* Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. ***Front Oral Biol*** 2016;18:1-8.

11. Liang L, Zhou W, Yang N, Yu J, Liu H. ET-1 Promotes Differentiation of Periodontal Ligament Stem Cells into Osteoblasts through ETR, MAPK, and Wnt/beta-Catenin Signaling Pathways under Inflammatory Microenvironment. ***Mediators Inflamm*** 2016;2016:8467849.

12. Shen T, Qiu L, Chang H, Yang Y, Jian C, Xiong J, *et al.* Cyclic tension promotes osteogenic differentiation in human periodontal ligament stem cells. ***Int J Clin Exp Pathol*** 2014;7:7872-80.

13. Zhang L, Liu W, Zhao J, Ma X, Shen L, Zhang Y, *et al.* Mechanical stress regulates osteogenic differentiation and RANKL/OPG ratio in periodontal ligament stem cells by the Wnt/beta-catenin pathway. ***Biochim Biophys Acta*** 2016;1860:2211-9.

14. Yamamoto T, Kita M, Kimura I, Oseko F, Terauchi R, Takahashi K, *et al*. Mechanical stress induces expression of cytokines in human periodontal ligament cells. ***Oral Dis*** 2006;12:171-5.

15. Nakajima R, Yamaguchi M, Kojima T, Takano M, Kasai K. Effects of compression force on fibroblast growth factor-2 and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand production by periodontal ligament cells in vitro. ***J Periodontal Res*** 2008;43:168-73.

16. Li Y, Zheng W, Liu JS, Wang J, Yang P, Li ML, *et al.* Expression of osteoclastogenesis inducers in a tissue model of periodontal ligament under compression. ***J Dent Res*** 2011;90:115-20.

17. Davidovitch Z. Tooth movement. ***Crit Rev Oral Biol Med*** 1991;2:411-50.

18. Yamaguchi M. RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement. ***Orthod Craniofac Res*** 2009;12:113-9.

19. Li B, Zhang YH, Wang LX, Li X, Zhang XD. Expression of OPG, RANKL, and RUNX2 in rabbit periodontium under orthodontic force. ***Genet Mol Res*** 2015;14:19382-8.

20. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. ***Am J Orthod Dentofacial Orthop*** 2006;129:469 e1-32.
21. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. ***J Clin Invest*** 2005;115:282-90.
22. Salla JT, Taddei SR, Queiroz-Junior CM, Andrade Junior I, Teixeira MM, Silva TA. The effect of IL-1 receptor antagonist on orthodontic tooth movement in mice. ***Arch Oral Biol*** 2012;57:519-24.
23. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. ***Am J Orthod Dentofacial Orthop*** 2001;119:307-12.
24. Luppanapornlarp S, Kajii TS, Surarit R, Iida J. Interleukin-1beta levels, pain intensity, and tooth movement using two different magnitudes of continuous orthodontic force. ***Eur J Orthod*** 2010;32:596-601.
25. Leethanakul C, Suamphan S, Jitpukdeebodintra S, Thongudomporn U, Charoemratrote C. Vibratory stimulation increases interleukin-1 beta secretion during orthodontic tooth movement. ***Angle Orthod*** 2016;86:74-80.
26. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. ***Cytokine Growth Factor Rev*** 2004;15:49-60.
27. Koyama Y, Mitsui N, Suzuki N, Yanagisawa M, Sanuki R, Isokawa K, *et al*. Effect of compressive force on the expression of inflammatory cytokines and their receptors in osteoblastic Saos-2 cells. ***Arch Oral Biol*** 2008;53:488-96.
28. Basaran G, Ozer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. ***Am J Orthod Dentofacial Orthop*** 2006;130:7 e1-6.
29. Kunii R, Yamaguchi M, Tanimoto Y, Asano M, Yamada K, Goseki T, *et al.* Role of interleukin-6 in orthodontically induced inflammatory root resorption in humans. ***Korean J Orthod*** 2013;43:294-301.
30. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. ***Immunity*** 2000;12:121-7.
31. Bendre MS, Montague DC, Peery T, Akel NS, Gaddy D, Suva LJ. Interleukin-8 stimulation of osteoclastogenesis and bone resorption is a mechanism for the increased osteolysis of metastatic bone disease. ***Bone*** 2003;33:28-37.
32. Hwang YS, Lee SK, Park KK, Chung WY. Secretion of IL-6 and IL-8 from lysophosphatidic acid-stimulated oral squamous cell carcinoma promotes osteoclastogenesis and bone resorption. ***Oral Oncol*** 2012;48:40-8.
33. Asano M, Yamaguchi M, Nakajima R, Fujita S, Utsunomiya T, Yamamoto H, *et al*. IL-8 and MCP-1 induced by excessive orthodontic force mediates odontoclastogenesis in periodontal tissues. ***Oral Dis*** 2011;17:489-98.
34. Gaspersic R, Stiblar-Martincic D, Osredkar J, Skaleric U. In vivo administration of recombinant TNF-alpha promotes bone resorption in mice. ***J Periodontal Re***s 2003;38:446-8.
35. Yoshimatsu M, Shibata Y, Kitaura H, Chang X, Moriishi T, Hashimoto F, *et al.* Experimental model of tooth movement by orthodontic force in mice and its application to tumor necrosis factor receptor-deficient mice. ***J Bone Miner Metab*** 2006;24:20-7.
36. Bletsa A, Berggreen E, Brudvik P. Interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha expression during the early phases of orthodontic tooth movement in rats. ***Eur J Oral Sci*** 2006;114:423-9.
37. Saito S, Ngan P, Rosol T, Saito M, Shimizu H, Shinjo N, *et al*. Involvement of PGE synthesis in the effect of intermittent pressure and interleukin-1 beta on bone resorption. ***J Dent Res*** 1991;70:27-33.
38. Yamaguchi M, Kasai K. Inflammation in periodontal tissues in response to mechanical forces. ***Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*** 2005;53:388-98.
39. Kaneki H, Takasugi I, Fujieda M, Kiriu M, Mizuochi S, Ide H. Prostaglandin E2 stimulates the formation of mineralized bone nodules by a cAMP-independent mechanism in the culture of adult rat calvarial oste-

oblasts. ***J Cell Biochem*** 1999;73:36-48.
40. Mitsui N, Suzuki N, Maeno M, Mayahara K, Yanagisawa M, Otsuka K, *et al.* Optimal compressive force induces bone formation via increasing bone sialoprotein and prostaglandin E(2) production appropriately. ***Life Sci*** 2005;77:3168-82.
41. Biyikoglu B, Buduneli N, Kardesler L, Aksu K, Oder G, Kütükçüler N. Evaluation of t-PA, PAI-2, IL-1beta and PGE(2) in gingival crevicular fluid of rheumatoid arthritis patients with periodontal disease. ***J Clin Periodontol*** 2006;33:605-11.
42. Dudic A, Kiliaridis S, Mombelli A, Giannopoulou C. Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: comparisons between tension and compression sides. ***Eur J Oral Sci*** 2006;114:416-22.
43. Chibebe PC, Starobinas N, Pallos D. Juveniles versus adults: differences in PGE2 levels in the gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. ***Braz Oral*** Res 2010;24:108-13.
44. Jiang C, Li Z, Quan H, Xiao L, Zhao J, Jiang C, *et al.* Osteoimmunology in orthodontic tooth movement. ***Oral Dis*** 2015;21:694-704.
45. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. ***Biochem Biophys Res Commun*** 1999;256:449-55.
46. Lum L, Wong BR, Josien R, Becherer JD, Erdjument-Bromage H, Schlöndorff J, *et al*. Evidence for a role of a tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. ***J Biol Chem*** 1999;274:13613-8.
47. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol*** 2002;22:549-53.
48. Nishijima Y, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N, Nakajima R, Kasai K. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. ***Orthod Craniofac Res*** 2006;9:63-70.
49. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. ***Endocr Rev*** 1999;20:345-57.
50. Yano S, Mentaverri R, Kanuparthi D, Bandyopadhyay S, Rivera A, Brown EM, *et al*. Functional expression of beta-chemokine receptors in osteoblasts: role of regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES) in osteoblasts and regulation of its secretion by osteoblasts and osteoclasts. ***Endocrinology*** 2005;146:2324-35.
51. Schall TJ, Proudfoot AE. Overcoming hurdles in developing successful drugs targeting chemokine receptors. ***Nat Rev Immunol*** 2011;11:355-63.
52. Garlet TP, Coelho U, Repeke CE, Silva JS, Cunha Fde Q, Garlet GP. Differential expression of osteoblast and osteoclast chemmoatractants in compression and tension sides during orthodontic movement. ***Cytokine*** 2008;42:330-5.
53. Andrade I Jr, Taddei SR, Garlet GP, Garlet TP, Teixeira AL, Silva TA, *et al.* CCR5 down-regulates osteoclast function in orthodontic tooth movement. ***J Dent Res*** 2009;88:1037-41.
54. Silva TA, Garlet GP, Fukada SY, Silva JS, Cunha FQ. Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. ***J Dent Res*** 2007;86:306-19.
55. Yu X, Huang Y, Collin-Osdoby P, Osdoby P. CCR1 chemokines promote the chemotactic recruitment, RANKL development, and motility of osteoclasts and are induced by inflammatory cytokines in osteoblasts. ***J Bone Miner Res*** 2004;19:2065-77.
56. Wright LM, Maloney W, Yu X, Kindle L, Collin-Osdoby P, Osdoby P. Stromal cell-derived factor-1 binding to its chemokine receptor CXCR4 on precursor cells promotes the chemotactic recruitment, development and

survival of human osteoclasts. ***Bone*** 2005;36:840-53.
57. Kohno S, Kaku M, Tsutsui K, Motokawa M, Ohtani J, Tenjo K, *et al*. Expression of vascular endothelial growth factor and the effects on bone remodeling during experimental tooth movement. ***J Dent Res*** 2003;82:177-82.
58. Salomao MF, Reis SR, Vale VL, Machado CV, Meyer R, Nascimento IL. Immunolocalization of FGF-2 and VEGF in rat periodontal ligament during experimental tooth movement. ***Dental Press J Orthod*** 2014;19:67-74.
59. Miyagawa A, Chiba M, Hayashi H, Igarashi K. Compressive force induces VEGF production in periodontal tissues. ***J Dent Res*** 2009;88:752-6.
60. Kheralla Y, Gotz W, Kawarizadeh A, Rath-Deschner B, Jager A. IGF-I, IGF-IR and IRS1 expression as an early reaction of PDL cells to experimental tooth movement in the rat. ***Arch Oral Biol*** 2010;55:215-22.
61. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Periodontal ligament cells under mechanical stress induce osteoclastogenesis by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand up-regulation via prostaglandin E2 synthesis. ***J Bone Miner Res*** 2002;17:210-20.
62. Snijdelaar DG, Dirksen R, Slappendel R, Crul BJ. Substance P. ***Eur J Pain*** 2000;4:121-35.
63. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld JL. Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. ***Dent Clin North Am*** 1988;32:411-35.
64. Lee SK, Pi SH, Kim SH, Min KS, Lee HJ, Chang HS, *et al.* Substance P regulates macrophage inflammatory protein 3alpha/chemokine C-C ligand 20 (CCL20) with heme oxygenase-1 in human periodontal ligament cells. ***Clin Exp Immunol*** 2007;150:567-75.
65. Lee HJ, Jeong GS, Pi SH, Lee SI, Bae WJ, Kim SJ, *et al.* Heme oxygenase-1 protects human periodontal ligament cells against substance P-induced RANKL expression. ***J Periodontal Res*** 2010;45:367-74.
66. Goto T, Nakao K, Gunjigake KK, Kido MA, Kobayashi S, Tanaka T. Substance P stimulates late-stage rat osteoblastic bone formation through neurokinin-1 receptors. ***Neuropeptides*** 2007;41:25-31.
67. Sun Y, Tao R, Zhang M, Cao X, Wang H, Xue L, *et al.* Expression of calcitonin gene-related peptide in rat pulp and periodontal tissues by indirect immunofluorescence method. ***Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*** 2013;32:404-8.
68. Zaidi M, Fuller K, Bevis PJ, GainesDas RE, Chambers TJ, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide inhibits osteoclastic bone resorption: a comparative study. ***Calcif Tissue Int*** 1987;40:149-54.
69. Ishizuka K, Hirukawa K, Nakamura H, Togari A. Inhibitory effect of CGRP on osteoclast formation by mouse bone marrow cells treated with isoproterenol. ***Neurosci Lett*** 2005;379:47-51.
70. Cornish J, Callon KE, Bava U, Kamona SA, Cooper GJ, Reid IR. Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. ***Bone*** 2001;29:162-8.
71. Kvinnsland I, Kvinnsland S. Changes in CGRP-immunoreactive nerve fibres during experimental tooth movement in rats. ***Eur J Orthod*** 1990;12:320-9.
72. Saito I, Okamoto Y, Gogen H, Shanfeld J, Hanada K, Davidovitch Z. Alterations in staining intensity for calcitonin gene-related peptide (CGRP) in osteoblasts of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement. ***Biomedical Research*** 2004;25:147-54.
73. Nakao K, Goto T, Gunjigake K, Konoo T, Kobayashi S, Yamaguchi K. Neuropeptides modulate RANKL and OPG expression in human periodontal ligament cells. ***Orthodontic Waves*** 2007;66:33-40.
74. Takahashi I, Nishimura M, Onodera K, Bae JW, Mitani H, Okazaki M, *et al.* Expression of MMP-8 and MMP-13 genes in the periodontal ligament during tooth movement in rats. ***J Dent Res*** 2003;82:646-51.
75. Lerner UH. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. J Dent Res 2006;85:584-95.
76. Andrade I, Jr., Sousa AB, da Silva GG. New therapeutic modalities to modulate orthodontic tooth movement. ***Dental Press J Orthod*** 2014;19:123-33.