บทความปริทัศน์

แนวคิดการอักเสบของระบบประสาทต่อการเคลื่อนของฟันด้วยแรงทางทันตกรรมจัดฟัน
Concept of Neurogenic Inflammation During the Orthodontic Tooth Movements

อันวยา แก้วพิทักษ์[1] และ ชิดชนก ลีธนะกุล[1]
Aunwaya Kaewpitak[1] and Chidchanok Leethanakul[1]
[1]ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา
[1]Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Songkhla

บทคัดย่อ

การให้แรงทางทันตกรรมจัดฟันจะมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของอวัยวะรอบรากฟันซึ่งได้แก่ เนื้อเยื่อในฟัน เอ็นยึดปริทันต์ กระดูกเบ้าฟันและเหงือก ความเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นทั้งในระดับที่มองเห็นในทางคลินิกและในระดับเซลล์ อัตราการเคลื่อนของฟันก็ขึ้นอยู่กับลักษณะของแรงที่ได้รับจากภายนอกและการเปลี่ยนแปลงทางชีววิทยาของอวัยวะรอบรากฟัน แรงทางทันตกรรมจัดฟันนั้นจะช่วยปรับเปลี่ยนเอ็นยึดปริทันต์รวมถึงระบบไหลเวียนของเลือดบริเวณรอบ ๆ ฟัน การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น ในบริเวณนี้จะมีโมเลกุลของสารตัวกลางที่เกี่ยวข้องหลายชนิด กล่าวคือ นิวโรทรานสมิตเตอร์ (neurotransmitter) ไซโตไคน์ (cytokines) โกรทแฟคเตอร์ (growth factors) และ สารจากกระบวนการเมตาบอลิซึมของกรดอะราชิโดนิก (arachidonic acid) กระบวนการอักเสบในระดับโมเลกุลนั้นจะมีการกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสิ่งแวดล้อมรอบรากฟัน โดยเฉพาะกระดูกที่จะเกิดการสลายและการสร้างตามลักษณะการได้รับแรงในแต่ละบริเวณ การศึกษาที่ผ่านมามักจะมุ่งความสนใจไปที่การศึกษากลไกของเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) เซลล์หลอดเลือด (endothelial cell) เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) แต่การทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้จะบรรยายถึงกลไกของระบบประสาทที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของอวัยวะรอบรากฟันอันเป็นผลจากแรงทางทันตกรรมจัดฟัน

คำสำคัญ: การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน, calcitonin gene-related peptide (CGRP), Substance P (SP), การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของกระดูก

Abstract

Orthodontic tooth movement is related to the remodeling of paradental structures which are dental pulp, periodontal ligament, alveolar bone, and gingiva. The changes occur in both clinical and cellular levels. The rates of tooth movements depended on the characteristics of external force and biological responses of paradental organs. Orthodontic force could modify periodontal ligament structures and the circulations. In these events, there are several molecules playing the roles such as neurotransmitter, inflammatory cytokines, growth factors, and arachidonic acid metabolites. This inflammatory orchestration could promote the paradental microenvironment for bone resorption and formation. The previous studies have been focused on the mechanisms of various cells such as fibroblast, endothelial cell, osteoblast, and osteoclast. However, this literature would like to depict the neurologic mechanisms in order to remodel the paradental structures in orthodontic tooth movement.

Keywords: Orthodontic tooth movement, Calcitonin gene-related peptide (CGRP), Substance P, (SP) Bone remodeling

Received Date: Feb 15, 2018 **Revised Date:** Mar 29, 2018 **Accepted Date:** May 7, 2018
doi: 10.14456/jdat.2018.38
ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:
อันวยา แก้วพิทักษ์ ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112 ประเทศไทย โทรศัพท์: 074-287-604 โทรสาร: 074-249-875 อีเมล: aunwaya.k@psu.ac.th
Correspondence to:
Aunwaya Kaewpitak. Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90112 Thailand Tel: 074-287-604 Fax: 074-249-875 E-mail: aunwaya.k@psu.ac.th

บทนำ

การเคลื่อนฟันด้วยแรงทางทันตกรรมจัดฟัน กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับเซลล์และเกี่ยวข้องกับสารตัวกลางที่หลากหลาย[1-3] โดยเซลล์ที่สามารถตอบสนองได้ฉับพลันทันทีหลังการให้แรงทางทันตกรรมคือเซลล์ประสาท[4] ที่สามารถปลดปล่อยนิวโรทรานสมิตเตอร์และนิวโรเปบไทด์[5,6] ผ่านกลไกตอบสนองอัตโนมัติ (antidromic reflex) โดยนิวโรเปบไทด์สำคัญที่ถูกปลดปล่อยเพื่อตอบสนองต่อแรงกระตุ้นภายนอกที่เกี่ยวข้องกับในช่องปากคือ Calcitonin gene-related peptide (CGRP) และ Substance P (SP)[5-9] ซึ่งการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทนี่เองที่มีส่วนเป็นตัวกลางให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระดูกรอบรากฟันโดยแรงภายนอกเช่นแรงทางทันตกรรมจัดฟัน ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบผ่านระบบหลอดเลือดที่เรียงตัวใกล้ชิดกับระบบประสาทมากที่สุด[10,11] โดยกลไกการอักเสบของระบบประสาทที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่านการเปลี่ยนแปลงของระบบหลอดเลือดและสารน้ำนี่เอง ที่เป็นนิยามสำคัญของการอักเสบของระบบประสาท (neurogenic inflammation)[11-13]

อย่างไรก็ตาม เนื้อหาในส่วนของระบบประสาทส่วนปลายต่อการเคลื่อนฟันด้วยแรงทางทันตกรรมจัดฟันนั้น อาจกล่าวโดยครอบคลุมได้เป็น 4 ประเด็นหลัก คือ

1. การตอบสนองในระดับเซลล์บริเวณที่ได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน
2. การเปลี่ยนแปลงของระบบประสาทส่วนปลาย เมื่อได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน
3. การตอบสนองสนองของเซลล์สร้างและสลายกระดูกต่อสารตัวกลางของระบบประสาทส่วนปลาย
4. ความปวดจากการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน

1. การตอบสนองในระดับเซลล์บริเวณที่ได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน

การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมนั้นถูกอธิบายว่าเกี่ยวโยงกับกระบวนการอักเสบอย่างมากผ่านการถูกกระตุ้นของเซลล์สร้างเส้นใยหรือเซลล์หลอดเลือด ที่กระตุ้นสารตัวกลางในกระบวนการอักเสบเช่น อินเตอร์ลิวคิน 1 (interleukin I, IL-1) และทูเมอร์นาโครติกแฟกเตอร์ (Tumor necrotic factor, TNF) ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการหมุนเวียนของสารน้ำภายในหลอดเลือดของบริเวณที่เกิดการอักเสบนั้น และส่งเสริมการกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนเข้ามายังบริเวณที่เกิดการอักเสบของเซลล์ลิวโคไซต์อีกด้วย[1,3,14] ซึ่งสารสื่อกลางในกระบวนการอักเสบนี้เองมีผลต่อการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก โดยเฉพาะ IL-1 ที่พบว่ามีการหลั่งเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย สารสื่อประสาท หรือแม้แต่การกระตุ้นทางกล[15,16] (ดังภาพรวมที่แสดงในรูปที่ 1)

แรงทางทันตกรรมจัดฟันนั้นสามารถกระตุ้นระบบประสาทส่วนปลายในเนื้อเยื่อรอบรากฟันเช่นกัน ทำให้เกิดการกระตุ้นและสื่อไปยังระบบประสาทรับความรู้สึกต่อไป[17] อวัยวะรอบรากฟัน เป็นส่วนที่ได้รับการปกคลุมด้วยเส้นประสาทที่สามารถรับได้ทั้งความรู้สึกทางกลและความเจ็บปวด รวมถึงระบบประสาทอัตโนมัติที่มีผลในการควบคุมระบบหลอดเลือดในบริเวณนี้เช่นกัน[18–20] แม้จะดูเหมือนมีการอธิบายถึงผลของแรงทางทันตกรรมจัดฟันต่อทั้งเอ็นยึดรากฟัน หรือแม้แต่ผลต่อเนื้อเยื่อใน (Pulp) อย่างไรก็ตามความเข้าใจในเรื่องนี้ยังมีค่อนข้างจำกัด ในช่วงเวลาประมาณ 30 ปีที่ผ่านมีการพยายามพูดถึงการตอบสนองของระบบประสาทอยู่บ้าง แต่ยังคงจำกัดเฉพาะเรื่องความเจ็บปวดจากแรงทางทันตกรรม

จัดฟัน เช่น Blechman ได้เสนอการจัดฟันแบบปราศจากความเจ็บปวดด้วยกลไกของแม่เหล็ก (Magnetic force interaction) ซึ่งผลการลดความเจ็บปวดดังกล่าว อาจเป็นผลจากปัจจัยอื่นประกอบด้วย โดยการวิจัยต่อเนื่องของงานที่เกี่ยวของกับแม่เหล็กก็ไม่ปรากฏว่ามีการนำมาศึกษาต่อ[21,22] ประกอบกับการพบเส้นประสาทประเภทบรรจุโปรตีน (peptidergic nerve fibers)[23] ทั้งภายในตัวฟันและอวัยวะรอบรากฟันในระหว่างที่ถูกกระตุ้นด้วยแรงทางทันตกรรมจัดฟัน ในปี 2006 จึงเริ่มมีความชัดเจนมากขึ้น เช่น การศึกษาของ Norevall และคณะที่อธิบายว่า นิวโรเปบไทด์อย่าง CGRP และ SP นั้นเพิ่มขึ้นทั้งในเนื้อเยื่อรอบรากฟันและเนื้อเยื่อใน เพื่อตอบสนองต่อการเคลื่อนของฟัน[24] นี่ก็เป็นเบื้องต้นของการแสดงถึงการเกี่ยวข้องกันของระบบประสาทต่อการปรับเปลี่ยนรูปร่างของกระดูก

2. การอักเสบของระบบประสาทส่วนปลายระหว่างการเคลื่อนของฟัน

เนื่องจากระบบประสาทที่ปกคลุมการรับรู้บริเวณช่องปากรวมถึงอวัยวะรอบรากฟันนั้นมีเซลล์ประสาทส่วนต้นอยู่ในปมประสาทไตรเจมินัล ซึ่งประกอบด้วยทั้งตัวรับทางกล (mechanoreceptor) และตัวรับความรู้สึกเจ็บ (nociceptor) ซึ่งการถูกกระตุ้นใดๆในบริเวณช่องปากหรือปลายรากฟัน ก็สามารถกระตุ้นระบบประสาทส่วนปลายให้เกิดการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นภายนอกได้ ตัวรับทางกล สามารถตอบสนองต่อการกระตุ้นในระดับต่ำที่เป็นแรงประเภทแรงดึง (micro-tension) และแรงกด (micro-compression) รอบเอ็นยึดปริทันต์[13,25] แต่ในขณะที่ตัวรับจำเพาะสำหรับความรู้สึกเจ็บ (nociceptor) สามารถรับการตอบสนองต่อการกระตุ้นที่เป็นแรงแบบหนัก (heavy force) หรือรับต่อการตอบสนองต่อเนื้อเยื่อที่ฉีกขาด หรือตอบสนองตัวกลางในกระบวนการอักเสบได้[32] กระบวนการอักเสบของระบบประสาทนั้นสามารถเกิดได้อย่างฉับพลันด้วยการตอบสนองต่อแรงภายนอก จากนั้นจะเกิดการหลั่งของสารสื่อประสาทและนิวโรเปบไทด์ ซึ่งการหลั่งของสารตัวกลางจำพวกนี้เองที่จะทำให้เกิดการหลั่งของโมเลกุลตัวกลางในกระบวนการอักเสบจากระบบภูมิคุ้มกัน ที่อาจกล่าวได้ว่าคือการกระตุ้นตัวกลางในการอักเสบในระยะต่อมา[27-30]

ตัวรับสำคัญที่แสดงอยู่บนเซลล์ประสาท สามารถทำหน้าที่ได้หลากหลาย ทั้งการรับสารเคมี อุณหภูมิ หรือแรงทางกลทั้งแบบจำเพาะและไม่จำเพาะ ตัวอย่างกลุ่มตัวรับสำคัญซึ่งอาจทำหน้าที่แตกต่างหลากหลายกันไปเช่นตัวรับกลุ่มโปรตีนจี (G-protein coupled receptor) ตัวรับแบบช่องผ่านประจุ (voltage gated ion channels) และกลุ่มตัวรับกลุ่มทรานเสียนรีเซบเตอร์ โพเทนเชียล (transient receptor potential, TRPs) ซึ่งมีสมาชิกสำคัญในกลุ่มเช่น TRPV1 TRPA1 TRPV4 TRPM8[5,8,31]

กลไกที่เป็นไปได้ประการหนึ่งจากการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน ที่กระตุ้นผิวนอกของเซลล์ประสาทโดยตรงคือกลไกการเปิด-ปิดของตัวรับ TRPs จากแรงดันจากสารน้ำภายนอกเซลล์ (extracellular fluid) แล้วเกิดภาวะเค้นลงบนผิวเซลล์ เกิดการบิดยืดของตัวรับประจุบนผิวเซลล์ และเมื่อเกิดการผ่านเข้าออกของประจุจึงกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าระหว่างในและนอกเซลล์ จึงยิ่งกระตุ้นให้เกิดการชักนำกันระหว่างตัวรับบนผิวเซลล์ทั้งเพื่อการรักษาสมดุลของเซลล์และการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงจากภายนอก[32,33]

ในระหว่างการเคลื่อนของฟันนั้น มีผลอย่างยิ่งต่อการกระตุ้นตัวรับประจุบวกกลุ่ม TRPV1 โดยที่ตัวรับประจุนี้เป็นตัวรับประจุบวกแบบไม่จำเพาะ ซึ่งรับตัวกระตุ้นได้ทั้งความร้อน แรงทางกล สารเคมี[34–36] ประกอบกับการที่ TRPV1 ก็ปรากฏอยู่บนเซลล์กระดูกด้วย และการกระตุ้น TRPV1 บนเซลล์กระดูกก็สามารถทำให้มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณแคลเซียมในเซลล์สร้างกระดูกได้อีกด้วย[37] ซึ่งแนวโน้มจากหลายการทดลองในระยะหลังที่กล่าวว่าอาจจะมี TRPs อื่น ๆ อย่าง TRPV2 หรือ TRPA1 บนเซลล์ประสาทที่อาจมีบทบาทในการสร้างเซลล์กระดูกได้

กระบวนการอักเสบนั้นอาจเกิดร่วมกับการบังคับสั่งการจากระบบภูมิคุ้มกันที่ทำให้เกิดการหลั่งของสารสื่อกลางในกระบวนการอักเสบในบริเวณที่ได้รับสิ่งกระตุ้นดังที่กล่าวในหัวข้อที่ 1 (การตอบสนองในระดับเซลล์บริเวณที่ได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน) หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า เซลล์กระดูกนั้นตอบสนองสารสื่อกลางของกระบวนการอักเสบ อย่างเช่น IL-1 ที่สามารถกระตุ้นเซลล์สลายกระดูกได้โดยตรง เนื่องจากการเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาวลิวโคไซต์ (leukocyte) แล้วกระตุ้นเซลล์สร้างเส้นใยเซลล์หลอดเลือด เซลล์สร้างกระดูก และเซลล์สลายกระดูก[15,16,38,39] ดังรายละเอียดในรูปที่ 2

ระบบประสาทรับความรู้สึกต่อการเคลื่อนของฟันนั้นได้รับการอธิบายเพิ่มเติมด้วยผลของปัจจัยต่าง ๆ เช่น NGF ตัวรับ P2X3[40] ตัวรับ ASIC3[19] หรือแกน CCL2/CCR2[41] และอื่น ๆ โดยผลของ NGF จะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของจำนวนเส้นประสาท ซึ่งเป็นเส้นประสาทที่บรรจุนิวโรเปบไทด์อยู่ และอีกปัจจัยคือตัวรับ P2X3 ที่เป็นตัวรับสำคัญที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพที่ทำให้เกิดการปวดที่ผิดปกติ โดยกลไกของโมเลกุลที่เชื่อว่าเป็นโมเลกุลแกนคือ ASIC3 ที่แสดงอยู่บนตัวรับเชิงกลระหว่างการเคลื่อนฟันทางทันตกรรม และแกน CCL2/CCR2 ก็ปรากฏว่าเป็นตัวกระตุ้นกลไกของ

การปวดที่เกี่ยวเนื่องกับระบบประสาทไตรเจมินัล นิวโรเปบไทด์ที่บรรจุอยู่ในเซลล์ประสาทที่ตอบสนองต่อสารกระตุ้นความเจ็บปวด[42,43]

3. การตอบสนองสนองของเซลล์สร้างและสลายกระดูก จากสารตัวกลางของระบบประสาทส่วนปลาย

กลไกหลักของการกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของกระดูกเกิดจากการถูกกระตุ้นของเซลล์ที่บุอยู่บนกระดูก (bone lining cells) ถูกกระตุ้น[44-46] โดยตัวรับบนเซลล์นั้นสามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงกระดูก receptor activator of nuclear factor kappa B-ligand (RANKL) หรือ RANK หรือ osteoprotegerin (OPG)[16,47–49] นั้นสามารถควบคุมการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต้นกำเนิดสลายกระดูกจากเลือดให้กลายเป็นเซลล์สลายกระดูก อาจกล่าวได้ว่า OPG สามารถควบคุมกลไกของเซลล์สร้างกระดูกโดยการแย่งจับกับ RANKL/RANK

การให้แรงทางทันตกรรมจัดฟันที่เหมาะสม จะทำให้หลอดเลือดรอบ ๆ กระดูกเบ้าฟันนั้นถูกบีบตัว และเกิดภาวะขาดเลือด ภาวะขาดเลือดบริเวณนั้นทำให้เกิดภาวะที่เป็นกรด[50,51] ซึ่งอนุภาคไฮโดรเจนจากภาวะความเป็นกรดนั้นสามารถเกาะกับ ASIC3 และ TRPs ซึ่งส่งผลให้เกิดการอักเสบของระบบประสาท (neurogenic inflammation)[42,52,53] ซึ่งทำให้เซลล์สร้างเส้นใยและเซลล์หลอดเลือดสามารถหลั่งไนตรัสออกไซด์ เพื่อกระตุ้นความสามารถซึมผ่านของหลอดเลือดได้[54-56] การอักเสบของระบบประสาทสามารถก่อตัวได้หลังการเกิดกระบวนการอักเสบ โดยมีนิวโรเปบไทด์ที่สามารถกระตุ้นเซลล์สร้างกระดูกที่จะแสดง RANKL และ M-CSF ซึ่งสามารถเกาะกับตัวรับ RANK และ c-Fms บนเซลล์ในระยะก่อนเป็นเซลล์สร้างกระดูก[20] ดังแสดงในรูปที่ 2

นอกจากนี้การอักเสบของระบบประสาททำให้เกิดการหลั่ง SP ซึ่งสามารถกระตุ้นการเกาะของลิวโคไซต์ลงบนเซลล์หลอดเลือดและทำให้เกิดการหลุดลอดออกมาของเซลล์ภูมิคุ้มกันเข้าสู่เนื้อเยื่อ[57] ในขณะที่ CGRP นั้นกระตุ้นให้หลอดเลือดขยายตัวโดยตรงด้วยการควบคุมกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด โดยไม่ต้องผ่านการกระตุ้นของไนตรัสออกไซด์ นอกจากนี้ CGRP ยังสามารถทำให้เซลล์ตั้งต้นก่อนเป็นเซลล์สลายกระดูก (pre-osteoclast) สามารถเปลี่ยนเป็นเซลล์สลายกระดูก ซึ่งมีผลในการป้องกันการสลายของกระดูกเบ้าฟันอีกด้วย[43,53] ดังแสดงในรูปที่ 3 ที่อาจกล่าวได้ว่าระบบประสาทสามารถมีส่วนช่วยการควบคุมเซลล์สร้างและเซลล์สลายกระดูกผ่านทางนิวโรเปบไทด์ แต่อย่างไรก็ตามกลไกความเกี่ยวข้องกันในด้านอื่นๆของระบบประสาทกับการปรับเปลี่ยนรูปร่างของกระดูกนั้นยังไม่ชัดเจน แต่ก็อาจสรุปจากการทดลองที่ผ่านมาได้ว่า การเพิ่มขึ้นของ CGRP ก็สามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของเซลล์สร้างกระดูก ด้วยการกระตุ้นให้มีการแสดงออกของ alkaline phosphatase และ osteocalcin ได้โดยตรง หรือสามารถกระตุ้นโดยอ้อมผ่านการถูกกระตุ้นของเซลล์หลอดเลือดอีกทางหนึ่ง ในขณะที่ SP นั้นสามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สลายกระดูกได้ ผ่าน Runt-related transcription factor 2 (Runx2) และ nuclear factor kappa B (NF-κB) ได้อีกด้วย โดยอาจสรุปภาพรวมตั้งแต่ที่เริ่มมีการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันจนถึงเกิดการควบคุมเซลล์สร้างและสลายกระดูกได้[58-60]

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า CGRP สามารถกระตุ้นการตอบสนองของกระบวนการสร้างกระดูก (osteoblastogenesis) ในขณะที่สามารถยับยั้งกระบวนการสลายของกระดูก (osteoclastogenesis) ผ่านการส่งสัญญาณของ RANK RANKL และ OPG โดยกระบวนการควบคุมการสร้างกระดูกก็สามารถเกิดขึ้นโดยอ้อมผ่านการที่ CGRP เข้าไปควบคุมเซลล์หลอดเลือดด้วยการเพิ่มขึ้นของตัวอย่างอย่าง cAMP และประจุของแคลเซียมอีกด้วย58-60 ส่วนผลของ SP ต่อการกระตุ้นการตอบสนองของกระบวนการสร้างกระดูกก็พบว่าเป็นไปในทิศทางเดียวกับ CGRP แต่การศึกษามักจะมุ่งเน้นไปที่การแสดงออกของเซลล์สร้างกระดูกผ่านกลไกของ Wnt/β-catenin โดยบางการทดลองเสนอว่าการแสดงออกของ RANKL จากผลของ SP นั้นเกิดขึ้น แต่ไม่มีผลถึงขั้นกระตุ้นกระบวนการต่างๆ ของเซลล์สลายกระดูก[61,62]

4. ความปวดจากการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน

ความปวดจากการจัดฟัน นับเป็นความรู้สึกไม่น่าพึงพอใจและนับเป็นปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งสำหรับการจัดฟัน[63–65] โดยอัตราการเกิดความเจ็บปวดจากการจัดฟันด้วยเครื่องมือติดแน่นนั้นเกิดขึ้นได้มากกว่าร้อยละ 70 ในกลุ่มประชากรคอเคเซียน และเกิดขึ้นร้อยละ 95 ของกลุ่มคนเอเชีย[63] ความปวดนี้อาจกระทบต่อการใช้ชีวิตได้ทั้งในระดับน้อยหรือปานกลาง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอายุ เพศ ประสบการณ์ต่อการปวด ค่าเริ่มต้นที่ทำให้ปวดของผู้ป่วยแต่ละคนก็อาจต่างกัน (Pain threshold) หรือปัจจัยที่อาจถูกควบคุมได้ด้วย การใช้เครื่องมือของทันตแพทย์จัดฟัน เช่น ขนาดของแรงที่ใช้ในการเคลื่อนฟัน[17,66] ก็นับเป็น อีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อความปวด มีการศึกษาจำนวนมากพบว่า อาการปวดจากการจัดฟันมักจะเกิดภายใน 4 ชั่วโมงหลังการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน และความปวดจะเกิดขึ้นสูงสุดเมื่อผ่านไปแล้ว 24 ชั่วโมง และจะค่อยๆลดลงในวันที่ 5 ถึง 7 จนกลับคืนสู่สภาวะปกติหลัง 4 สัปดาห์ไปแล้ว[65,67,68]

ในแง่พฤติกรรม การปวดฟันนั้นเป็นกลไกสำคัญในการ

ปกป้องตนเองจากสิ่งอันตราย[53] แต่สำหรับการศึกษาในระดับเซลล์แสดงให้เห็นว่าการตอบสนองของระบบประสาทส่วนปลายด้วยการหลั่งนิวโรเปบไทด์นั้นเป็นกลไกอัตโนมัติ ที่ทำให้ระบบประสาทเป็นเสมือนตัวกลางในการสื่อถึงระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งหลายการทดลองได้ชี้ให้เห็นถึงการทำหน้าที่เป็นทั้งสารสื่อประสาทและสารตัวกลาง ในระบบภูมิคุ้มกันของนิวโรเปบไทด์[69-71] อีกทั้งเนื่องจากระบบประสาทมีความหลากหลายในการรับ สิ่งกระตุ้นภายนอก และพบได้อย่างหนาแน่นในบริเวณเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่เกี่ยวข้องกับฟัน[72] ทำให้นำมาซึ่งหลักคิดที่ว่า ระบบประสาทอาจทำงานที่หลากหลายมากกว่าการทำหน้าที่รับความรู้สึกที่อาจจะส่งผลในการควบคุมการเคลื่อนของฟันในทางทันตกรรมจัดฟันได้อีกด้วย

ก่อนจะอธิบายถึงหน้าที่อื่นของระบบประสาทต่อการเคลื่อนของฟันทางทันตกรรมจัดฟัน ขอกล่าวถึงบทบาทสำคัญของระบบประสาท คือ การรับความรู้สึกเจ็บปวดในฟัน กล่าวคือ การปวดฟันอาจแบ่งได้เป็น 3 ทฤษฎี[64] คือ

1 การเหนี่ยวนำโดยตรงต่อเส้นประสาท

2 ทฤษฎีการเคลื่อนของของเหลวในท่อเนื้อฟัน

3 ทฤษฎีการเหนี่ยวนำเซลล์สร้างเนื้อฟัน

ทฤษฎีแรก คือ การเหนี่ยวนำโดยตรงต่อเส้นประสาทซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการเหนี่ยวนำเส้นประสาท ที่มีปลายยื่นเข้ามาในชั้นเนื้อฟัน ซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นต่อไปยังเซลล์ประสาทโดยตรงตามรูปที่ 4A และเพราะระบบประสาทในฟันนั้นหนาแน่นมากโดยมีส่วนต้นมาจากปมประสาทไตรเจมินัล โดยที่ปลายประสาทในเนื้อเยื่อในประกอบด้วย 70-90 % ของเส้นใยซี (C fibers)[74,75] ซึ่งเป็นเส้นประสาทแบบไม่มีปลอกไมอีลิน (unmyelinated fiber) ซึ่งมีหน้าที่ส่งความรู้สึกที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บแบบตื้อ ๆ (dull dental pain)[76] สำหรับส่วนที่เหลือก็จะเป็นเส้นใยเอเดลต้า (Aδ fibers) ซึ่งเป็นเส้นประสาทแบบมีปลอกไมอีลิน (myelinated fiber) ซึ่งมีหน้าที่ส่งความรู้สึกที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บแบบแหลมและแรง (sharp dental pain)[77] แต่อย่างไรก็ตามทฤษฎีนี้ไม่ได้เป็นที่เชื่อถือเหมือนทฤษฎีอื่น เนื่องจากในกระบวนการสร้างของระบบประสาทภายในเนื้อฟันนั้น (intratubular nerves)[77] ไม่ได้เกิดขึ้นพร้อมกับการสร้างของระบบประสาทรับความรู้สึกส่วนอื่นจึงมีความเชื่อหลายส่วนที่กล่าวว่าประสาทภายในเนื้อฟันจะทำหน้าที่ต่างจากระบบประสาทรับความรู้สึกส่วนอื่น

ทฤษฎีที่สอง คือ ทฤษฎีการเคลื่อนของสารน้ำ โดยทฤษฎีนี้นำเสนอขึ้นครั้งแรกโดย Brannstorm ในปี 1964 ซึ่งพูดถึงการเคลื่อนเข้าออกของสารน้ำในท่อในเนื้อฟันซึ่งเชื่อมต่อกันระหว่างเนื้อฟันและ เนื้อเยื่อใน ตัวกระตุ้นภายนอกอย่างอุณหภูมิ สารเคมี ความเปลี่ยนแปลงทางกลที่ทำให้มีการเคลื่อนของของเหลว แล้วกระตุ้นต่อไปยังปลายประสาทภายในท่อในเนื้อฟันดังแสดงในรูปที่ 4B

ทฤษฎีที่สาม คือ ทฤษฎีการเหนี่ยวนำเซลล์สร้างเนื้อฟัน (odontoblast) ในทฤษฎีนี้เซลล์สร้างเนื้อฟันจะเป็นเหมือนหน่วยรับความรู้สึกปวด และเหนี่ยวนำกระแสประสาทไปยังเส้นประสาทผ่านช่องไซแนป (synaptic gaps) ดังแสดงในรูปที่ 4C แต่อย่างไรก็ตาม การจะกล่าวว่าเซลล์สร้างเนื้อฟันจะทำหน้าที่เหมือนหน่วยรับความรู้สึกปวดนั้น ก็ยังไม่มีความชัดเจน[77]

โดยการจำแนกความเจ็บปวดในทางทันตกรรมจัดฟันอาจจำแนกได้ตาม Burstone ในปี 1962 ที่ได้จำแนกการปวดจากทันตกรรมจัดฟันออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มแรกแบ่งตามความสัมพันธ์ของแรงเคลื่อนและระดับความปวด และกลุ่มที่สองก็แบ่งตามระยะเริ่มต้นของการปวด (onset time)[66,78] โดยระดับความปวดอาจแบ่งได้เป็น 3 ระดับ คือ

1. ระดับแรก เป็นระดับต่ำจนผู้ป่วยอาจไม่รู้สึก จนกว่าจะมีการใช้เครื่องมืออย่างการดันหรือให้แรงโดยตรงกับฟัน

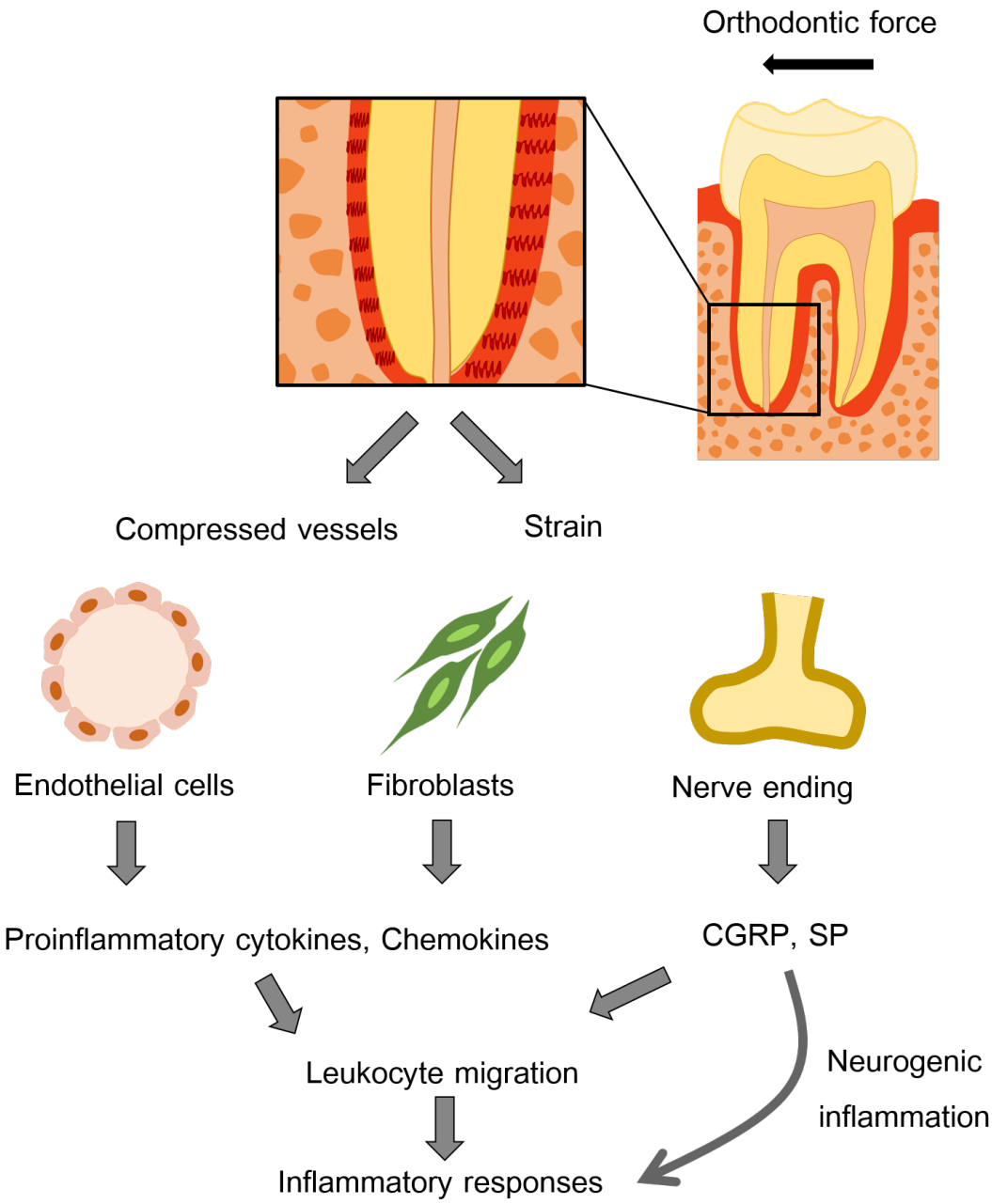
2. ระดับที่สอง ความปวดนี้เป็นระดับอ่อนถึงกลาง อาจแสดงออกมาในลักษณะความไม่สบายในระหว่างการบดเคี้ยวหรือการเคี้ยวที่หนัก ซึ่งมักจะมีอาการปวดเป็นช่วงสัปดาห์หลังการให้แรง ซึ่งผู้ป่วยมักจะเคี้ยวอาหารปกติได้ในระดับความปวดนี้

3. ระดับที่สาม ความปวดที่เป็นระดับที่สูงจนอาจไม่สามารถบดเคี้ยวอาหารทั่วไปได้

กลุ่มถัดมาก็แบ่งตามระยะเริ่มต้นของการปวด ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 2 ระยะ คือ ระยะเฉียบพลัน (immediate phase) หรือระยะหน่วง (delayed phase)

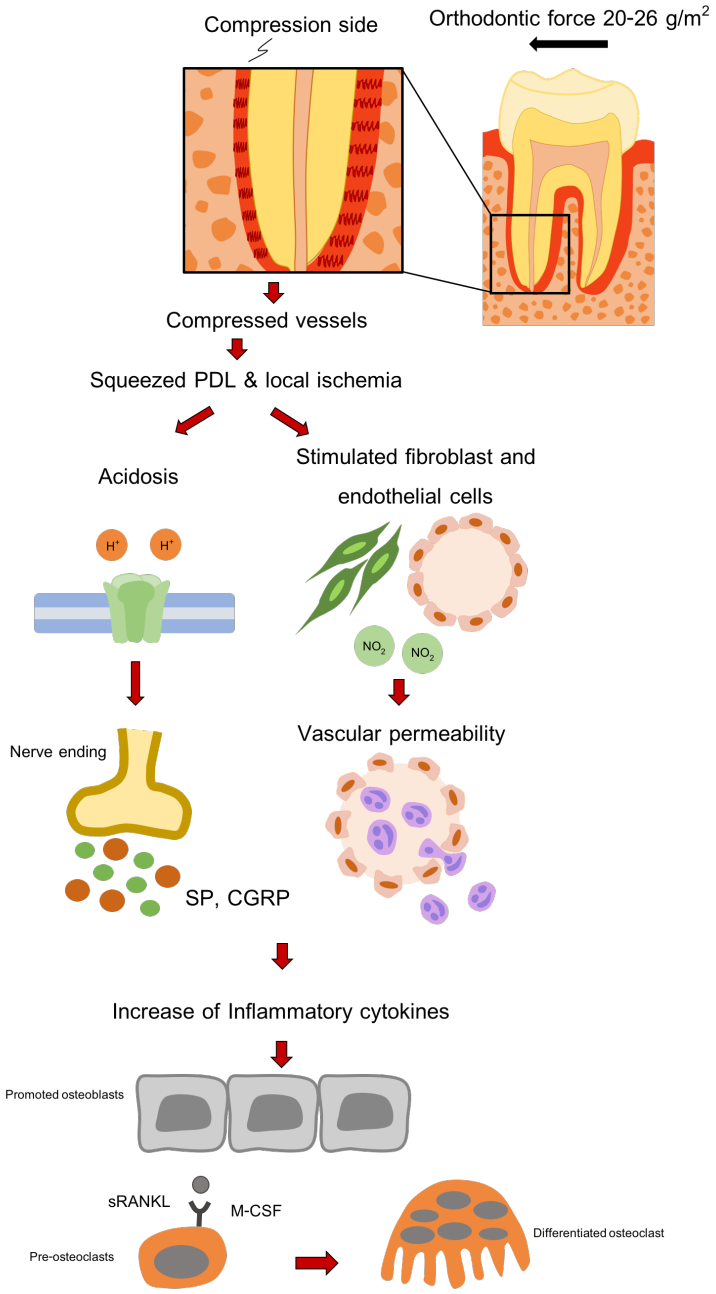
บทสรุป

เนื่องจากกระบวนการสร้างกระดูกหรือกระบวนการสลายกระดูกเกิดขึ้นผ่านแกน RANK/RANKL และ OPG ซึ่งมีทั้งนิวโรเปบไทด์และสารสื่อกลางการอักเสบ ทำให้เห็นถึงบทบาทของระบบประสาท นอกจากเพียงการรับความรู้สึก และในการทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ทำให้เห็นถึงบทบาทของการอักเสบในระบบประสาทที่อาจช่วยอธิบายให้เห็นภาพกว้างขึ้นของการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมในระดับเซลล์อีกด้วย



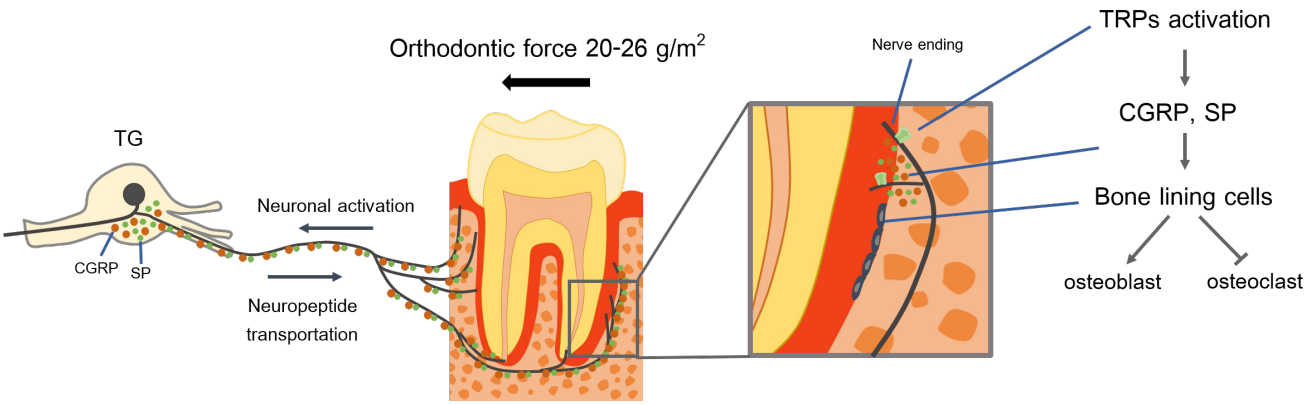
รูปที่ 1 *แผนภาพการตอบสนองของเซลล์ต่อแรงทางทันตกรรมจัดฟัน แสดงลำดับการตอบสนองของเซลล์ในบริเวณที่ได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันตั้งแต่การมีภาวะขาดออกซิเจนและเกิดแรงเค้นลงบนเซลล์สร้างเส้นใยและเซลล์หลอดเลือด*

Figure 1 *Biological response to orthodontic force. This diagram depicts the cascade of orthodontic force to the local response of fibroblasts and endothelial cells.*



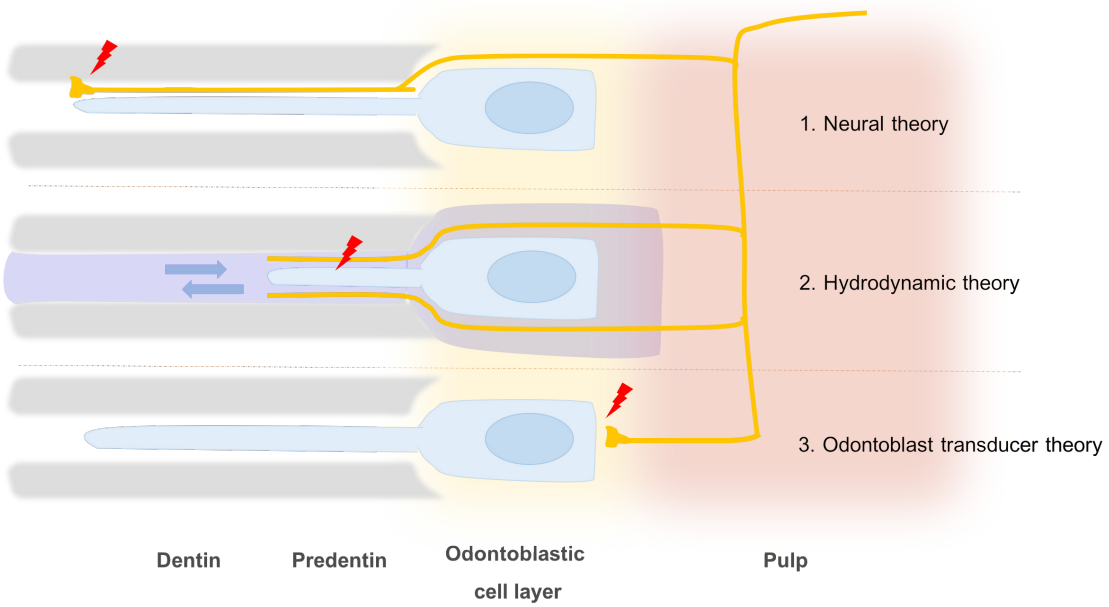
รูปที่ 2 *ภาพรวมการแสดงออกของเซลล์และสารตัวกลางในกระบวนการอักเสบของเส้นประสาทสู่การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของกระดูก แสดงภาพประกอบเมื่อฟันได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน เนื้อเยื่อและเส้นเลือดรอบ ๆ กระดูกเบ้าฟันจะโดนกดทับ เกิดภาวะขาดเลือดในบริเวณดังกล่าว ซึ่งภาวะขาดออกซิเจนในบริเวณนั้นจะเกิดภาวะที่สูงขึ้นของอนุภาคไฮโดรเจน ซึ่งสามารถจับได้โดยตรงกับ ตัวรับ ASIC3 และ TRPs ซึ่งมีผลให้เกิดการอักเสบ ในขณะที่เซลล์เกี่ยวเนื่องรอบรากฟันอย่างเซลล์สร้างเส้นใยและเซลล์หลอดเลือดก็สามารถหลั่งไนตรัสออกไซด์ซึ่งช่วยเพิ่ม ความสามารถในการผ่านเข้าออกจากหลอดเลือดของเซลล์ภูมิคุ้มกันได้ และการมีปลายประสาทอักเสบก็ยิ่งส่งผลให้ภาพรวมของกระบวนการอักเสบเกิดมากขึ้น ในขณะที่นิวโรเปบไทด์ก็กระตุ้นสารสื่อกลางในกระบวนการอักเสบเพื่อกระตุ้นเซลล์สร้างกระดูกผ่านการแสดงออกของ RANKL และ M-CSF ที่จะเป็นตัวกลางในการจับกับ RANK และ c-Fms บนเซลล์สลายกระดูกให้มีการพัฒนาได้อย่างเต็มที่อีกด้วย*

Figure 2 *Overall picture of the cellular and molecular events during the neuronal inflammation and bone remodeling. This figure describes the downstream effects of orthodontic tooth movement. The local tissue and vessels in dental socket are compressed that subsequently squeeze PDL and causes the local ischemia. The acidosis accumulates hydrogen ions which directly bind to ASIC3 and TRPs to induce inflammatory processes. The paradental connective tissue such as fibroblasts and endothelial cells are stimulated to release nitrous oxide. Therefore, immune cells could penetrate through the injury sites; combined with the neuronal inflammation that release neuropeptides. These neuropeptides could act as the mediators for bone remodeling processes via RANKL and M-CSF to bind with RANK and c-Fms on the osteoclast maturation processes.*



รูปที่ 3 *แผนภาพการตอบสนองของระบบประสาทส่วนปลายต่อการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน แสดงกลไกการถูกกระตุ้นของเซลล์ประสาทผ่านกลไกอัตโนมัติของระบบประสาทส่วนปลาย ซึ่งการตอบสนองของเซลล์จะกระตุ้นให้เกิดการหลั่งของสารตัวกลางเช่นนิวโรเปปไทด์ CGRP และ SP ซึ่งสามารถควบคุมการทำงานของทั้งเซลล์สร้างและสลายกระดูก*

Figure 3 *Neuronal response to orthodontic force in peripheral levels. This diagram depicts the neurogenic inflammation that releases neuropeptides. Then, these could regulate osteoblast and osteoclast activities.*



รูปที่ 4 *ทฤษฎีการเหนี่ยวนำความเจ็บปวดในฟันบริเวณเนื้อฟันและเนื้อเยื่อใน แสดงภาพประกอบทฤษฎีในการอธิบายความปวดของฟัน 1. การเหนี่ยวนำโดยตรงต่อเส้นประสาท ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการเหนี่ยวนำของเส้นประสาท ที่มีปลายยื่นเข้ามาในชั้นเนื้อฟัน จึงทำให้เกิดการกระตุ้นต่อไปยังเซลล์ประสาทโดยตรงเมื่อมีสิ่งกระตุ้น 2. ทฤษฎีการเคลื่อนของของเหลวในท่อเนื้อฟัน ซึ่งอธิบายว่าการเคลื่อนเข้าออกของสารน้ำในท่อในเนื้อฟันที่เชื่อมต่อกันระหว่างเนื้อฟันและเนื้อเยื่อใน ที่ทำให้มีการเคลื่อนของของเหลว แล้วจึงกระตุ้นต่อไปยังปลายประสาทภายในท่อในเนื้อฟัน และ 3. ทฤษฎีการเหนี่ยวนำเซลล์สร้างเนื้อฟัน ที่อธิบายว่าเซลล์สร้างเนื้อฟันจะทำหน้าที่เสมือนหน่วยรับความรู้สึกปวด ที่สามารถเหนี่ยวนำกระแสประสาทผ่านช่องไซแนปไปยังเส้นประสาทได้ แล้วเกิดการนำกระแสประสาทรับความรู้สึกต่อไปยังส่วนรับความรู้สึกที่สูงขึ้นไปในระบบประสาทส่วนกลาง*

Figure 4 *Dentin-pulp complex neural sensitization theories. This figure depicts 3 theories of dental pain inductions; (1) Neural theory describes the direct activation of noxious stimuli onto the local neural fibers. (2) Hydrodynamic theory described by the movements of dentinal fluid then activates the local nerve fibers. (3) Odontoblast transducer theory defines odontoblast cells as an inducer that functions as neuronal cells to transduce the signals to the nearby neural fibers to central nervous system.*

เอกสารอ้างอิง

1. Römer P, Wolf M, Fanghänel J, Reicheneder C, Proff P. Cellular response to orthodontically-induced short-term hypoxia in dental pulp cells. ***Cell Tissue Res*** 2014;355(1):173–80.

2. Meeran NA. Cellular response within the periodontal ligament on application of orthodontic forces. ***J Indian Soc Periodontol*** 2013;17(1):16-20.

3. Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. ***J Dent Res*** 2009;88(7):597-608.

4. Long H, Wang Y, Jian F, Liao LN, Yang X, Lai WL. Current advances in orthodontic pain. ***Int J Oral Sci*** 2016;8(2):67-75.

5. Zhang CD, Teng R, Lu Z, Qiao H, Qian T, Zhou H. Expression of TRPV1 and CGRP in rat trigeminal ganglion during orthodontic tooth movement. ***Shanghai Kou Qiang Yi Xue*** 2015;24(1):6-12.

6. Chavarría-Bolaños D, Martinez-Zumaran A, Lombana N, Flores-Reyes H, Pozos-Guillen A. Expression of substance P, calcitonin gene-related peptide, β-endorphin and methionine-enkephalin in human dental pulp tissue after orthodontic intrusion: a pilot study. ***Angle Orthod*** 2014;84(3):521-6.

7. Caviedes-Bucheli J, Moreno JO, Ardila-Pinto J, Del Toro-Carreño HR, Saltarín-Quintero H, Sierra-Tapias CL, *et al.* The effect of orthodontic forces on calcitonin gene-related peptide expression in human dental pulp. ***J Endod*** 2011;37(7):934-7.

8. Kyrkanides S, Huang H, Faber RD. Neurologic Regulation and Orthodontic Tooth Movement. ***Front Oral Biol*** 2016;18:64-74.

9. Levrini L, Sacerdote P, Moretti S, Panzi S, Caprioglio A. Changes of substance P in the crevicular fluid in relation to orthodontic movement preliminary investigation. ***ScientificWorldJournal*** 2013;2013:896874.

10. Sheng Y, Zhu L. The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels. ***Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*** 2018;10(1):17-28.

11. Birder LA, Kullmann FA. Role of neurogenic inflammation in local communication in the visceral mucosa. ***Semin Immunopathol*** 2018;40(3):261-79.

12. Kichko TI, Neuhuber W, Kobal G, Reeh PW. The roles of TRPV1, TRPA1 and TRPM8 channels in chemical and thermal sensitivity of the mouse oral mucosa. ***Eur J Neurosci*** 2018;47(3):201-210.

13. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. ***Semin Immunopathol*** 2018;40(3):249-59.

14. d'Apuzzo F, Cappabianca S, Ciavarella D, Monsurrò A, Silvestrini-Biavati A, Perillo L. Biomarkers of periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. ***ScientificWorldJournal*** 2013;2013:105873.

15. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 Years after Carl Sandstedt. ***Eur J Orthod*** 2006;28(3):221–40.

16. Kwan Tat S, Padrines M, Théoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: Interrelations in bone resorption pathophysiology. ***Cytokine Growth Factor Rev*** 2004;15(1):49–60.

17. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. ***Am J Orthod Dentofac Orthop*** 2006;129(4):469.e1-32.

18. Xie L, Rubin C, Judex S. Enhancement of the adolescent murine musculoskeletal system using low-level mechanical vibrations. ***J Appl Physiol*** 1985 2008;104(4):1056–62.

19. Rahman F, Harada F, Saito I, Suzuki A, Kawano Y, Izumi K, *et al.* Detection of acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) in periodontal Ruffini endings of mouse incisors. ***Neurosci Lett*** 2011;488(2):173–7.

20. Baloul SS, Gerstenfeld LC, Morgan EF, Carvalho RS, Van Dyke TE, Kantarci A. Mechanism of action and morphologic changes in the alveolar bone in response to selective alveolar decortication-facilitated tooth movement. ***Am J Orthod Dentofac Orthop*** 2011; 139(4 SUPPL.):S83–101

21. Blechman AM, Smiley H. Magnetic force in orthodontics. ***Am J Orthod*** 1978;74(4):435–43.

22. Alansari S, Sangsuwon C, Vongthongleur T, Kwal R, Teo M chneh, Lee Y, *et al.* Biological principles behind accelerated tooth movement. ***Semin Orthod*** 2015;21:151–61.

23. Kvinnsland I, Kvinnsland S. Changes in CGRP-immunoreactive nerve fibres during experimental tooth movement in rats. ***Eur J Orthod*** 1990;12(3):320–9.

24. Norevall LI, Forsgren S, Matsson L. Expression of neuropeptides (CGRP, substance P) during and after orthodontic tooth movement in the rat. ***Eur J Orthod*** 1995;17(4):311–25.

25. Delaine-Smith RM, Javaheri B, Helen Edwards J, Vazquez M, Rumney RMH. Preclinical models for *in vitro* mechanical loading of bone-derived cells. ***Bonekey Rep*** 2015;4:728.

26. Weltman B, Vig KWL, Fields HW, Shanker S, Kaizar EE. Root resorption associated with orthodontic tooth movement: A systematic review. ***Am J Orthod Dentofac Orthop*** 2010;137(4):462–76.

27. Yu X, Lv L, Zhang J, Zhang T, Xiao C, Li S. Expression of neuropeptides and bone remodeling-related factors during periodontal tissue regeneration in denervated rats. ***J Mol Histol*** 2015;46(2):195-203.

28. Yamaguchi M, Kojima T, Kanekawa M, Aihara N, Nogimura A, Kasai K. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human dental pulp cells. ***Inflamm Res*** 2004;53(5):199-204.

29. Park SH, Hsiao GY, Huang GT. Role of substance P and calcitonin gene-related peptide in the regulation of interleukin-8 and monocyte chemotactic protein-1 expression in human dental pulp. ***Int Endod J*** 2004;37(3):185-92.

30. Patel T, Park SH, Lin LM, Chiappelli F, Huang GT. Substance P induces interleukin-8 secretion from human dental pulp cells. ***Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*** 2003;96(4):478-85.
31. Qiao H, Gao Y, Zhang C, Zhou H. Increased expression of TRPV1 in the trigeminal ganglion is involved in orofacial pain during experimental tooth movement in rats. ***Eur J Oral Sci*** 2015;123(1):17-23.
32. Andrés M, Göpfert MC. Neuronal osmotransduction: push-activating TRPV1 with microtubules. ***Dev Cell*** 2014;30(4):363-4.
33. Prager-Khoutorsky M, Khoutorsky A, Bourque CW. Unique interweaved microtubule scaffold mediates osmosensory transduction via physical interaction with TRPV1. ***Neuron*** 2014;83(4):866-78.
34. Bhave G, Hu HJ, Glauner KS, Zhu W, Wang H, Brasier DJ, *et al.* Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). ***Proc Natl Acad Sci USA*** 2003;100(21):12480–5.
35. Tóth DM, Szoke E, Bölcskei K, Kvell K, Bender B, Bosze Z, *et al.* Nociception, neurogenic inflammation and thermoregulation in TRPV1 knockdown transgenic mice. ***Cell Mol Life Sci*** 2011;68(15): 2589–601.
36. Gibbs JL, Melnyk JL, Basbaum AI. Differential TRPV1 and TRPV2 channel expression in dental pulp. ***J Dent Res*** 2011;90(6):765–70.
37. Mohan Gowda CM, Sreepriya M. Influence of TRPV1 Modulators Capsaicin and Capsazepine on Osteoclastogenesis *in vitro*. ***WJRR*** 2016;2(6):71–75.
38. Maltos KL, Menezes GB, Caliari MV, Rocha OA, Santos JM, Alves DL, *et al.* Vascular and cellular responses to pro-inflammatory stimuli in rat dental pulp. ***Arch Oral Biol*** 2004;49(6):443–50.
39. Liu HY, Hong YF, Huang CM, Chen CY, Huang TN, Hsueh YP. TLR7 negatively regulates dendrite outgrowth through the Myd88-c-Fos-IL-6 pathway. ***J Neurosci*** 2013;33(28):11479–93.
40. Simonetti M, Giniatullin R, Fabbretti E. Mechanisms mediating the enhanced gene transcription of P2X3 receptor by calcitonin gene-related peptide in trigeminal sensory neurons. ***J Biol Chem*** 2008;283(27):18742–52.
41. Yang Z, Luo W, Wang J, Tan Y, Fu R, Fang B. Chemokine ligand 2 in the trigeminal ganglion regulates pain induced by experimental tooth movement. ***Angle Orthod*** 2014;84(4):730–6.
42. Yamaguchi M, Kojima T, Kanekawa M, Aihara N, Nogimura A, Kasai K. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-a in human dental pulp cells. ***Inflamm Res*** 2004;53(5):199–204.
43. Vandevska-Radunovic V, Kvinnsland S, Kvinnsland IH. Effect of experimental tooth movement on nerve fibres immunoreactive to calcitonin gene-related peptide, protein gene product 9.5, and blood vessel density and distribution in rats. ***Eur J Orthod*** 1997;19(5):517–29.
44. Yang CY, Jeon HH, Alshabab A, Lee YJ, Chung CH, Graves DT. RANKL deletion in periodontal ligament and bone lining cells blocks orthodontic tooth movement. ***Int J Oral Sci*** 2018;10(1):3.
45. Orellana-Lezcano MF, Major PW, McNeil PL, Borke JL. Temporary loss of plasma membrane integrity in orthodontic tooth movement. ***Orthod Craniofac Res*** 2005;8(2):106-13.
46. Linder-Aronson S, Lindskog S. A morphometric study of bone surfaces and skin reactions after stimulation with static magnetic fields in rats. ***Am J Orthod Dentofacial Orthop*** 1991;99(1):44-8.
47. Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. ***Int J Biochem Cell Biol*** 2007;39(6):1077–81.
48. Suzuki J, Ikeda T, Kuroyama H, Seki S, Kasai M, Utsuyama M, *et al.* Regulation of osteoclastogenesis by three human RANKL isoforms expressed in NIH3T3 cells. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2004;314(4):1021–7.
49. Nakao K, Goto T, Gunjigake KK, Konoo T, Kobayashi S, Yamaguchi K. Intermittent Force Induces High RANKL Expression in Human Periodontal Ligament Cells. ***J Dent Res*** 2007;86(7):623–8.
50. Davidovitch Z, Finkelson M, Steigman S, Shanfeld J, Montgomery P, E Korostoff. Electric currents, bone remodeling, and orthodontic tooth movement. I. The effect of electric currents on periodontal cyclic nucleotides. ***Am J Orthod*** 1980;77(1):14–32.
51. Henrich M, Buckler KJ. Acid-evoked Ca2+ signalling in rat sensory neurones: Effects of anoxia and aglycaemia. ***Pflugers Arch Eur J Physiol*** 2009;459(1):159–81.
52. Vang H, Chung G, Kim HY, Park SB, Jung SJ, Kim JS, *et al.* Neurochemical Properties of Dental Primary Afferent Neurons. ***Exp Neurobiol*** 2012;21(2):68–74.
53. Lundy FT, Linden GJ. Neuropeptides and Neurogenic Mechanisms in Oral and Periodontal Inflammation. ***Crit Rev Oral Biol Med*** 2004;15(2):82–98.
54. Arias-salvatierra D, Silbergeld EK, Acosta-saavedra LC, Calderon-aranda ES. Role of nitric oxide produced by iNOS through NF- κB pathway in migration of cerebellar granule neurons induced by Lipopolysaccharide. ***Cell Signal*** 2011;23(2):425–35.
55. Nascimento RS, Santiago MF, Marques SA, Allodi S, Martinez AM. Diversity among satellite glial cells in dorsal root ganglia of the rat. ***Brazilian J Med Biol Res*** 2008;41(11):1011–7.
56. Silva SL, Osório C, Vaz AR, Barateiro A, Falcão AS, Silva RF, *et al.* Dynamics of neuron-glia interplay upon exposure to unconjugated bilirubin. ***J Neurochem*** 2011;117(3):412–24.
57. Fristad I, Heyeraas KJ, Kvinnsland IH, Jonsson R. Recruitment of immunocompetent cells after dentinal injuries in innervated and denervated young rat molars: an immunohistochemical study. ***J Histochem Cytochem*** 1995;43(9):871–9.
58. Sample SJ, Hao Z, Wilson AP, Muir P. Role of calcitonin

gene-related peptide in bone repair after cyclic fatigue loading. ***PLoS One*** 2011;6(6):e20386.
59. Bo Y, Yan L, Gang Z, Tao L, Yinghui T. Effect of calcitonin gene-related peptide on osteoblast differentiation in an osteoblast and endothelial cell co-culture system. ***Cell Biol Int*** 2012;36(10):909-15.
60. Takahashi N, Matsuda Y, Sato K, de Jong PR, Bertin S, Tabeta K, *et al.* Neuronal TRPV1 activation regulates alveolar bone resorption by suppressing osteoclastogenesis via CGRP. ***Sci Rep*** 2016;6:29294.
61. Wang L, Zhao R, Shi X, Wei T, Halloran BP, Clark DJ, *et al.* Substance P stimulates bone marrow stromal cell osteogenic activity, osteoclast differentiation, and resorption activity *in vitro.* ***Bone*** 2009;45(2):309-20.
62. Fu S, Mei G, Wang Z, Zou ZL, Liu S, Pei GX, *et al.* Neuropeptide substance P improves osteoblastic and angiogenic differentiation capacity of bone marrow stem cells *in vitro.* ***Biomed Res Int*** 2014;2014:596023.
63. Brown DF, Moerenhout RG. The pain experience and psychological adjustment to orthodontic treatment of preadolescents, adolescents, and adults. ***Am J Orthod Dentofac Orthop*** 1991;100(4):349–56.
64. Bondemark L, Fredriksson K, Ilros S. Separation effect and perception of pain and discomfort from two types of orthodontic separators. ***World J Orthod*** 2004;5(2):172–6.
65. Bergius M, Kiliaridis S, Berggren U. Pain in orthodontics. A review and discussion of the literature. ***J Orofac Orthop*** 2006;61(2):125–37.
66. Erdinç AME, Dinçer B. Perception of pain during orthodontic treatment. ***Eur J Orthod*** 2014;26(1):79–85.
67. Yu H, Ren Y, Sandham A, Ren A, Huang L, Bai D. Mechanical tensile stress effects on the expression of bone sialoprotein in bovine cementoblasts. ***Angle Orthod*** 2009;79(2):346–52.
68. Firestone AR, Scheurer PA, Bürgin WB. Patients' anticipation of pain and pain-related side effects, and their perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. ***Eur J Orthod*** 1999;21(4):387–96.
69. Norevall LI, Forsgren S, Matsson L. Expression of neuropeptides (CGRP, substance P) during and after orthodontic tooth movement in the rat. ***Eur J Orthod*** 1995;17(4):311–25.
70. Assas BM, Miyan JA, Pennock JL. Cross-talk between neural and immune receptors provides a potential mechanism of homeostatic regulation in the gut mucosa. ***Mucosal Immunol*** 2014;7(6):1283–9.
71. Fristad I, Heyeraas KJ, Kvinnsland IH, Jonsson R. Recruitment of immunocompetent cells after dentinal injuries in innervated and denervated young rat molars: an immunohistochemical study. ***J Histochem Cytochem*** 1995;43(9):871–9.
72. Byers MR, Suzuki H, Maeda T. Dental neuroplasticity, neuro-pulpal interactions, and nerve regeneration. ***Microsc Res Tech*** 2003;60(5):503–15.
73. Al–Sayagh NM, Salman KA, Uribe F, Kalajzic ZZ, Bibko J, Nanda R, *et al.* Effect of low-frequency mechanical vibration on orthodontic tooth movement. ***Angle Orthod*** 2014;84(3):284–91.
74. Byers MR, Taylor PE, Khayat BG, Kimberly CL. Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. ***J Endod*** 1990;16(2):78–84.
75. Abd-Elmeguid A, Yu DC. Dental pulp neurophysiology: part 1. Clinical and diagnostic implications. ***J Can Dent Assoc*** 2009;75 (1):55–9.
76. Pashley D. Dynamics of the pulpo-dentin complex. ***Crit Rev Oral Biol Med*** 1996;7(2):104–33.
77. Proffit W, Fields H, Sarver D. The biologic basis of orthodontic therapy. St. Louis: Mosby Elsevier; 2007.