

## طبقه بندی بیماری ها و

## شرایط مؤثر روی پریودنشیم

طبقه بندی بیماری ها، ما را در دستیابی به تشخیص، پیش آگهی و طرح درمان بیماری کمک می کند.

### Box 7-1 طبقه بندی بیماری ها و شرایط پریودنتال

#### **Gingival Diseases**

Plaque-induced gingival diseases\*  
Non-plaque-induced gingival lesions

#### **Chronic Periodontitis<sup>†</sup>**

Localized  
Generalized

#### **Aggressive Periodontitis**

Localized  
Generalized

#### **Periodontitis as a Manifestation of Systemic Diseases**

#### **Necrotizing Periodontal Diseases**

Necrotizing ulcerative gingivitis (NUG)  
Necrotizing ulcerative periodontitis (NUP)

#### **Abscesses of the Periodontium**

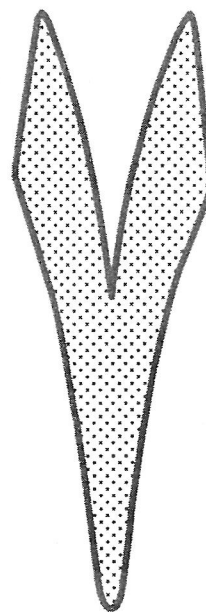
Gingival abscess  
Periodontal abscess  
Pericoronal abscess

#### **Periodontitis Associated with Endodontic Lesions**

Endodontic-periodontal lesion  
Periodontal-endodontic lesion  
Combined lesion

#### **Developmental or Acquired Deformities and Conditions**

Localized tooth-related factors that predispose to plaque-induced gingival diseases or periodontitis  
Mucogingival deformities and conditions around teeth  
Mucogingival deformities and conditions on edentulous ridges  
Occlusal trauma



### Dental Plaque-Induced Gingival Diseases

These diseases may occur on a periodontium with no attachment loss or on a periodontium with attachment loss that is stable and not progressing.

- I. Gingivitis associated with dental plaque only
  - A. Without local contributing factors
  - B. With local contributing factors (see Box 7-4)
- II. Gingival diseases modified by systemic factors
  - A. Associated with endocrine system
    1. Puberty-associated gingivitis
    2. Menstrual cycle-associated gingivitis
    3. Pregnancy associated
      - a. Gingivitis
      - b. Pyogenic granuloma
    4. Diabetes mellitus-associated gingivitis
  - B. Associated with blood dyscrasias
    1. Leukemia-associated gingivitis
    2. Other
- III. Gingival diseases modified by medications
  - A. Drug-influenced gingival diseases
    1. Drug-influenced gingival enlargements
    2. Drug-influenced gingivitis
      - a. Oral contraceptive-associated gingivitis
      - b. Other
- IV. Gingival diseases modified by malnutrition
  - A. Ascorbic acid deficiency gingivitis
  - B. Other

### Non-Plaque-Induced Gingival Lesions

- I. Gingival diseases of specific bacterial origin
  - A. *Neisseria gonorrhoeae*
  - B. *Treponema pallidum*
  - C. *Streptococcus* species
  - D. Other
- II. Gingival diseases of viral origin
  - A. Herpesvirus infections
    1. Primary herpetic gingivostomatitis
    2. Recurrent oral herpes
    3. Varicella zoster
  - B. Other

- III. Gingival diseases of fungal origin
  - A. *Candida* species infections: generalized gingival candidiasis
  - B. Linear gingival erythema
  - C. Histoplasmosis
  - D. Other
- IV. Gingival lesions of genetic origin
  - A. Hereditary gingival fibromatosis
  - B. Other
- V. Gingival manifestations of systemic conditions
  - A. Mucocutaneous lesions
    1. Lichen planus
    2. Pemphigoid
    3. Pemphigus vulgaris
    4. Erythema multiforme
    5. Lupus erythematosus
    6. Drug induced
    7. Other
  - B. Allergic reactions
    1. Dental restorative materials
      - a. Mercury
      - b. Nickel
      - c. Acrylic
      - d. Other
    2. Reactions attributable to:
      - a. Toothpastes or dentifrices
      - b. Mouth rinses or mouthwashes
      - c. Chewing gum additives
      - d. Foods and additives
    3. Other
- VI. Traumatic lesions (factitious, iatrogenic, or accidental)
  - A. Chemical injury
  - B. Physical injury
  - C. Thermal injury
- VII. Foreign body reactions
- VIII. Not otherwise specified

Data from Holmstrup P: *Ann Periodontol* 4:20, 1999; and Mariotti A: *Ann Periodontol* 4:7, 1999.

◀ افرادی که مدت طولانی، آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف استفاده کرده‌اند.

◀ افرادی که استروئید موضعی (topical steroid) استفاده می‌کنند.

◀ کاهش جریان بزاق

◀ افزایش گلوکز بزاق

◀ کاهش pH بزاق

عفونت کاندیدیایی جنرالیزه، از نوع غشاء کاذب بوده و ممکن است لثه، زبان و غشاء مخاطی دهان را درگیر کند.

### بیماری لثه‌ای

عامل بیماری نادر "ژنژیویت استرپتوکوکی" (ژنژیویت استوماتیت استرپتوکوکی)، استرپتوکوک  $\beta$ -همولیتیک گروه A است؛ این بیماری حاد بوده و از علائم آن تب، ضعف و درد همراه با التهاب حاد و منتشر لثه، تورم و قرمزی لثه همراه با افزایش خونریزی و گاهی تشکیل آبه روی لثه می‌باشد. معمولاً قبل از عفونت لثه‌ای، tonsilitis وجود دارد.

کاندیدایزیس دهانی، می‌تواند در موارد زیر ایجاد شود :

◀ افراد دچار نقص سیستم ایمنی



فیبروماتوز ارثی لثه توارث آن، به صورت اتوزم غالب و ندرتاً اتوزم مغلوب است. ممکن است دندان‌ها کاملاً توسط لثه پوشانده شوند. این بیماری، موجب تأخیر در رویش دندان‌ها شده و می‌تواند به تنهایی یا همراه با سایر سندرم‌ها بروز کند.

عامل HIV-associated gingivitis (linear gingival erythema) عفونت کاندیدا است و ممکن است در افراد HIV، به صورت اریتم لثه چسبنده نمایان شود. تشخیص عفونت کاندیدا، با کشت میکروبی (Culture)، اسمیر و بیوپسی امکان‌پذیر است.

### Box 7-3 پریودنتیت

The disease periodontitis can be subclassified into the following three major types based on clinical, radiographic, historical, and laboratory characteristics.

#### Chronic Periodontitis

The following characteristics are common to patients with chronic periodontitis:

- Prevalent in adults but can occur in children.
- Amount of destruction consistent with local factors.
- Associated with a variable microbial pattern.
- Subgingival calculus frequently found.
- Slow to moderate rate of progression with possible periods of rapid progression.
- Possibly modified by or associated with the following:
  - Systemic diseases such as diabetes mellitus and HIV infection.
  - Local factors predisposing to periodontitis.
  - Environmental factors such as cigarette smoking and emotional stress.

Chronic periodontitis may be further subclassified into *localized* and *generalized* forms and characterized as *slight*, *moderate*, or *severe* based on the common features described above and the following specific features:

- Localized form: <30% of sites involved.
- Generalized form: >30% of sites involved.
- Slight: 1 to 2 mm of clinical attachment loss.
- Moderate: 3 to 4 mm of clinical attachment loss.
- Severe: ≥5 mm of clinical attachment loss.

#### Aggressive Periodontitis

The following characteristics are common to patients with aggressive periodontitis:

- Otherwise clinically healthy patient.
- Rapid attachment loss and bone destruction.
- Amount of microbial deposits inconsistent with disease severity.
- Familial aggregation of diseased individuals.

The following characteristics are common but not universal:

- Diseased sites infected with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.
- Abnormalities in phagocyte function.

- Hyperresponsive macrophages, producing increased prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) and interleukin-1β.
- In some cases, self-arresting disease progression.

Aggressive periodontitis may be further classified into *localized* and *generalized* forms based on the common features described here and the following specific features:

#### Localized form

- Circumpubertal onset of disease.
- Localized first molar or incisor disease with proximal attachment loss on at least two permanent teeth, one of which is a first molar.
- Robust serum antibody response to infecting agents.

#### Generalized form

- Usually affecting persons under 30 years of age (however, may be older).
- Generalized proximal attachment loss affecting at least three teeth other than first molars and incisors.
- Pronounced episodic nature of periodontal destruction.
- Poor serum antibody response to infecting agents.

#### Periodontitis as a Manifestation of Systemic Diseases

Periodontitis may be observed as a manifestation of the following systemic diseases:

1. Hematologic disorders
  - a. Acquired neutropenia
  - b. Leukemias
  - c. Other
2. Genetic disorders
  - a. Familial and cyclic neutropenia
  - b. Down syndrome
  - c. Leukocyte adhesion deficiency syndromes
  - d. Papillon-Lefèvre syndrome
  - e. Chédiak-Higashi syndrome
  - f. Histiocytosis syndromes
  - g. Glycogen storage disease
  - h. Infantile genetic agranulocytosis
  - i. Cohen syndrome
  - j. Ehlers-Danlos syndrome (types IV and VIII AD)
  - k. Hypophosphatasia
  - l. Other
3. Not otherwise specified

## پریودنتیت

سیستمیک باشد و عوامل موضعی مثل پلاک و کلکوس به وضوح مشاهده نشود. در مواردی که بیماری پریودنتال، به طور مشخص، ناشی از عوامل موضعی است، اما مشکلاتی نظیر دیابت یا HIV، موجب تشدید بیماری پریودنتال شده باشند، "پریودنتیت مزمن تشدید شده توسط عوامل سیستمیک" تشخیص داده می‌شود.

## بیماری‌های پریودنتال نکروزان

این دسته از بیماری‌ها، NUG<sup>۱</sup> و NUP<sup>۲</sup> را شامل می‌شوند. مطالعات اخیر در مورد مشخصات اتیولوژیک و کلینیکی NUG و NUP، اظهار می‌دارد که این دو بیماری، تظاهرات کلینیکی مشابهی را نشان می‌دهند، با این تفاوت که در NUP، CAL وجود دارد. پس، NUG و NUP به عنوان گروه مجزایی از بیماری‌ها که مهمترین نمای کلینیکی هر دو آنها، "نکروز بافتی" است، به حساب می‌آیند.

◀ مشخصات توصیفی NUG عبارتند از:

- ۱- اتیولوژی باکتریال
  - ۲- ضایعه نکروتیک
  - ۳- وجود عوامل مستعد کننده مثل استرس روحی، سیگار و immunosuppression.
  - ۴- در کشورهای در حال توسعه، سوء تغذیه ممکن است یک عامل مساعد کننده (contributing factor) باشد.
- ◀ NUG معمولاً حاد است؛ درمان NUG، شامل درمان ضد میکروبی، حذف دقیق پلاک و کلکوس و بهداشت دهان خوب می‌باشد.
- ◀ NUP، ممکن است در افراد مبتلا به بیماری HIV دیده شود. در "افراد مبتلا به عفونت HIV همراه با NUP" نسبت به "افراد مبتلا به عفونت HIV بدون NUP" ۲۰/۸ مرتبه تعداد سلول‌های CD4+ در خون کمتر از ۲۰۰ cell/mm<sup>3</sup> می‌باشد؛ بنابراین، ضعف سیستم ایمنی، یک عامل اصلی مساعد کننده در بروز NUP است.
- ◀ ارزش پیش‌بینی (predictive value) NUP، برای بیماران HIV+، با تعداد سلول‌های CD4+ کمتر از ۲۰۰ cell/mm<sup>3</sup>، ۹۵/۱٪ است.

یک بیماری التهابی بافت‌های حمایت کننده دندان است که توسط میکروارگانیسم‌های خاص یا گروهی از میکروارگانیسم‌های خاص ایجاد شده و منجر به تخریب پیشرونده PDL و استخوان آلوئل همراه با تشکیل پاکت یا تحلیل لثه و یا هر دو می‌شود. نشانه کلینیکی که gingivitis را از periodontitis قابل تشخیص می‌کند، حضور Clinical Attachment loss (CAL) است.

علائم کلینیکی التهاب [مثل تغییر رنگ، کانتور و قوام لثه و خونریزی حین پروبینگ (BOP)]، همیشه نشانه پیشرفت Attachment loss نیست؛ اگرچه حضور خونریزی حین پروبینگ (BOP) در جلسات متوالی شاخص قابل اعتمادی برای حضور التهاب و احتمال Attachment loss در آینده در آن نواحی است.

◀ اخیراً (Workshop 1999)، مشاهده شده است که تخریب مزمن پریودنتال در ارتباط با عوامل موضعی (مثل پلاک و کلکوس)، حتی می‌تواند قبل از ۳۵ سالگی هم روی دهد و از طرفی بیماری aggressive که در بیماران جوان دیده می‌شود، ممکن است مستقل از سن باشد؛ اما ارتباط فامیلیال (ژنتیکی) دارد.

◀ اگرچه chronic periodontitis در بالغین شایع‌تر است؛ اما ممکن است در بچه‌ها هم روی دهد. سرعت پیشرفت chronic periodontitis، آهسته تا متوسط است؛ اما دوره‌هایی از تخریب سریع‌تر هم ممکن است دیده شود. افزایش سرعت تخریب ممکن است ناشی از تأثیر عوامل زیر روی پاسخ میزبان باشد:

- ۱- عوامل موضعی (رستوریشن نامناسب دندان، شکل آناتومیک دندان، شکستگی ریشه و تحلیل قسمت سرویکال ریشه و cemental tear).
  - ۲- عوامل سیستمیک (HIV و دیابت)
  - ۳- عوامل محیطی (سیگار و استرس)
- ◀ معمولاً Aggressive periodontitis در افراد جوان در دهه‌های دوم و سوم زندگی (یعنی ۳۰-۱۰ سالگی) دیده می‌شود. نام قدیمی آن، Early onset periodontitis بود.
- ◀ تشخیص "پریودنتیت به عنوان تظاهر بیماری سیستمیک" (periodontitis as a manifestation of systemic disease)

زمانی به کار می‌رود که فاکتور مستعد کننده اصلی، بیماری

۱) Nectorizing Ulcerative Gingivitis : NUG

۲) Nectorizing Ulcerative Periodontitis : NUP

◀ نامرتب بودن دندان‌ها (Tooth malalignment) احتمال تجمع پلاک و التهاب را در بچه‌ها زیاد می‌کند و در بالغین بخصوص در مواردی که بهداشت دهان ضعیف است، می‌تواند احتمال CAL را افزایش دهد.

◀ تماس باز (open contact)، بیشتر از طریق food impaction، موجب Alveolar bone loss می‌شود. در شکستگی ریشه (Root Fracture)، به علت مهاجرت اپیکالی پلاک در امتداد خط شکستگی (زمانی که خط شکستگی تا قسمت کرونالی ادامه دارد)، منجر به درگیری پریودنتال می‌شود.

احتمال تجمعی (commulative probability) مرگ در عرض ۲۴ ماه پس از تشخیص NUP در بیماران HIV<sup>+</sup> ۷۲/۹٪ است.

در کشورهای در حال توسعه، ممکن است NUP در ارتباط با سوءتغذیه هم دیده شود؛ چون سوءتغذیه در بعضی موارد، منجر به immunosuppression می‌شود.

## آبسه‌های پریودنشیم

تجمع موضعی مواد چرکی حاصل از بافت‌های پریودنتال هستند و بر اساس منشأ بافتی خود طبقه‌بندی می‌شوند.

## پریودنتیت در ارتباط با ضایعات اندودنتیک

این نوع ضایعه پریودنتال، شامل انواع زیر است:

۱- **endodontic-periodontal lesion** ابتدا، منشأ ضایعه، اندودنتیک بوده و در نهایت، منجر به مشکل پریودنتال شده است.

۲- **periodontal-endodontic lesion** بیماری پریودنتال، موجب مشکل اندودنتیک شده است.

۳- **combined lesion** هر دو ضایعه با هم وجود داشته‌اند. وقتی دو ضایعه اندودنتیک و پریودنتال به هم می‌رسند، در رادیوگرافی، "ضایعه داخل استخوانی" (intrabony defect) دیده می‌شود.

کلاً در تمام این موارد، ابتدا، عفونت اندودنتیک، درمان می‌شود؛ به ویژه وقتی که قرار است تکنیک‌های Regenerative و پیوند استخوانی به کار گرفته شوند.

## شرایط و نقایص تکاملی یا اکتسابی

◀ **Cervical Enamel Projection (CEP)**، در ۱۵-۲۴٪ مولرهای مندیبل و ۹-۲۵٪ مولرهای ماگزیلا دیده می‌شود؛ و ارتباط زیادی با درگیری فورکا دارد.

◀ **Palatogingival groove**، بیشتر در اینسایزورهای ماگزیلا و در ۸/۵٪ افراد مشاهده می‌شود؛ با افزایش تجمع پلاک، CAL و bone loss مرتبط است.

◀ **Proximal root groove** روی اینسایزورها و همچنین پرمولرهای ماگزیلا دیده می‌شود.

### Box 7-4 نقایص و شرایط تکاملی یا اکتسابی

#### *Localized Tooth-Related Factors That Modify or Predispose to Plaque-Induced Gingival Diseases or Periodontitis*

1. Tooth anatomic factors
2. Dental restorations or appliances
3. Root fractures
4. Cervical root resorption and cemental tears

#### *Mucogingival Deformities and Conditions around Teeth*

1. Gingival or soft tissue recession
  - a. Facial or lingual surfaces
  - b. Interproximal (papillary)
2. Lack of keratinized gingiva
3. Decreased vestibular depth
4. Aberrant frenum or muscle position
5. Gingival excess
  - a. Pseudopocket
  - b. Inconsistent gingival margin
  - c. Excessive gingival display
  - d. Gingival enlargement (see Box 7-2)
  - e. Abnormal color

#### *Mucogingival Deformities and Conditions on Edentulous Edges*

1. Vertical and/or horizontal ridge deficiency
2. Lack of gingiva or keratinized tissue
3. Gingival or soft tissue enlargements
4. Aberrant frenum or muscle position
5. Decreased vestibular depth
6. Abnormal color

#### *Occlusal Trauma*

1. Primary occlusal trauma
2. Secondary occlusal trauma

جراحی موکوجینجیوال، یک فرآیند جراحی پریشیم است که به منظور تصحیح نقایص موجود در مورفولوژی، موقعیت و یا میزان لثه طراحی می‌شود. علل تصحیح دفرمیتی موکوجینجیوال، ممکن است زیبایی، فانکشن و یا تسهیل در بهداشت دهان باشد.

کلمه موکوجینجیوال، یک اصطلاح کلی است که برای توضیح Mucogingival junction و ارتباط آن با لثه، مخاط آلویار، فرنوم، اتصالات عضلانی، عمق وستیبول و کف دهان به کار می‌رود. "دفرمیتی موکوجینجیوال" به عنوان اختلال قابل توجه در حالت طبیعی لثه و مخاط آلویال شناخته می‌شود که می‌تواند استخوان آلویال زیرین را نیز درگیر کند.

# اپیدمیولوژی بیماری های لته ای و پریودنتال

اپیدمیولوژی، عبارتست از "مطالعه بر روی توزیع و عوامل مؤثر بر وقایع یا شرایط مربوط به سلامت در گروه های مشخصی از مردم و کاربرد آن در کنترل مشکلات مربوط به سلامت". اپیدمیولوژی، علم پایه سلامت جامعه است. تفاوت "public health practice" با "clinical practice" در این است که اولی بر سلامت گروه های جامعه و دومی بر سلامت بیماران فردی تأکید دارد.

اهداف اپیدمیولوژی عبارتند از :

- ۱- تعیین میزان و توزیع بیماری در جامعه.
- ۲- تحقیق روی علل بیماری
- ۳- به کارگیری این اطلاعات برای کنترل بیماری.

## ارزیابی اپیدمیولوژیک بیماری

- ۱- شیوع (Prevalence) نسبت افرادی از جامعه که در یک زمان خاص یا یک دوره زمانی مبتلا به بیماری می باشند.

$$\text{شیوع} = \frac{\text{تعداد افراد مبتلا به بیماری}}{\text{تعداد افراد جامعه}}$$

- ۲- وقوع (incidence) که risk یا Commulative Incidence نیز نامیده می شود، عبارت است از درصد نسبی افراد غیر درگیر که در دوره زمانی معینی، به بیماری مورد نظر مبتلا خواهند شد.

$$\text{وقوع} = \frac{\text{تعداد بیماران جدید}}{\text{تعداد افراد در خطر ابتلاء به بیماری (اما هنوز بیمار نیستند)}}$$

شیوع، عبارتست از محاسبه میزان بیماری موجود در جامعه؛ در حالی که وقوع میزان بروز بیماری جدید را محاسبه می کند. در بیان "وقوع"، ذکر دوره مشاهده، ضروری است. اکثر مطالعات اپیدمیولوژیک، observational (مشاهده ای) هستند.

## مطالعات اپیدمیولوژیک

مطالعات اپیدمیولوژیک شامل انواع زیر می باشند :

- ۱- مشاهده ای (observational)

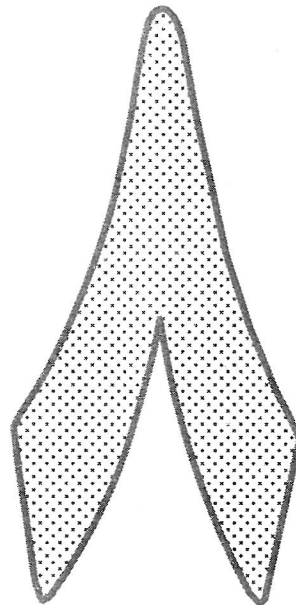
◀ توصیفی (descriptive)

• Cross-Sectional

◀ تحلیلی (analytic)

• Case-Control

• Cohort



مشخصه مورد نظر) و سپس این دو گروه، در طول زمان، تحت نظر قرار می‌گیرند. اگر بروز (incidence) بیماری در گروه دارای مشخصه، بالاتر باشد، از این مطالعه نتیجه می‌شود که آن مشخصه، یک risk factor برای بیماری می‌باشد.

#### ◀ معایب مطالعه Cohort :

- ۱- زمان انجام این مطالعه، طولانی است.
- ۲- در مواردی که بیماری مورد نظر، نادر باشد، جمع‌آوری تعداد زیادی نمونه مشکل خواهد بود.

**مطالعات Case-Control** برای تحقیق در مورد بیماری‌های نادر، مطالعه case-control ارجح است. روش این مطالعه به این صورت است که دو گروه بیمار (case) و کنترل (control) در نظر گرفته می‌شوند. سپس این دو گروه، از نظر مشخصه خاص، مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. اگر مشخصه خاص در افراد گروه بیمار، بیشتر باشد، آن گاه بین بیماری و آن مشخصه ارتباط وجود دارد.

#### ◀ مزایای مطالعه Case-Control عبارتند از :

- ۱- نسبت به مطالعه cohort نیاز به زمان کمتری دارد.
- ۲- در مورد بیماری‌های نادر مثل کانسره‌های دهانی مؤثرتر از مطالعه Cohort است.

#### ◀ معایب مطالعه Case-Control عبارتند از :

- ۱- مهمترین عیب این مطالعه این است که با این مطالعه، امکان تعیین ارتباط زمانی بین "مشخصه" و "شروع بیماری" وجود ندارد؛ چون مشخصه، زمانی ارزیابی می‌شود که بیماری (در گروه Case)، تثبیت شده است.

- ۲- در این مطالعه، شیوع و انسیدانس تعیین نمی‌شوند.

◀ بنابراین در مطالعه Cross-Sectional، فقط شیوع قابل اندازه‌گیری است. در مطالعه Cohort، فقط انسیدانس قابل ارزیابی است و در مطالعه Case-Control، نه شیوع و نه انسیدانس قابل اندازه‌گیری می‌باشند.

#### حساسیت (sensitivity) و اختصاصیت (specificity)

**تست‌های تشخیصی** توانایی یک تست تشخیصی برای دادن پاسخ صحیح، به واسطه sensitivity و specificity آن تعیین می‌شود.

#### ۲- تجربی (experimental)

◀ community intervention trial  
◀ randomized clinical trial

مطالعات تجربی در تعیین کارایی مداخله‌های پیشگیرانه، درمان‌ها و داروها مفید می‌باشند. از آن جا که در مطالعات تجربی، محقق می‌تواند عوامل را کنترل کند، این مطالعات، قوی‌ترین مدرک در اثبات روابط علت و معلولی می‌باشند.

#### مطالعات cross-sectional (disease frequency surveys)

یا مطالعات (prevalence) در مطالعات cross-sectional، حضور یا غیاب بیماری و مشخصات اعضای یک جامعه در یک زمان خاص، اندازه‌گیری می‌شود. این مطالعات در : ۱) تعیین شیوع یک بیماری، ۲) مقایسه مشخصه افراد مبتلا به بیماری و بدون بیماری، و ۳) خلق فرضیه‌هایی راجع به اتیولوژی بیماری مفید می‌باشند. تکرار مطالعات cross-sectional، در دوره‌های منظم، اطلاعاتی از روند بیماری در طول زمان یا تأثیر برنامه‌های پیشگیری یا درمان می‌دهد.

#### ◀ محدودیت‌های مطالعات cross-sectional عبارتند از :

- ۱- این مطالعات، فقط "شیوع" را معین می‌کنند؛ و "وقوع" تعیین نمی‌شود.

- ۲- اگرچه می‌توان با این مطالعات، ارتباط بین یک مشخصه با بیماری را نشان داد، اما این مطالعات معین نمی‌کنند که اولویت با کدام بوده است؛ یعنی آیا آن مشخصه موجب بیماری شده است و یا برعکس. مثال: ممکن است با مطالعه cross-sectional مشخص شود که در افراد سیگاری، بیماری پریودنتال بیشتر است؛ اما تعیین نمی‌کند که ابتدا کدام روی داده است (اعتیاد به سیگار یا بروز بیماری پریودنتال).

#### ◀ مزایای مطالعه cross-sectional عبارتند از :

- ۱- از مطالعات طولانی مدت (longitudinal)، ارزانتر است.
- ۲- اجرای آن، از مطالعات طولانی مدت سریع‌تر است.

**مطالعات Cohort (طولانی مدت)** هدف در این مطالعه، این است که آیا یک مشخصه خاص، با پیشرفت بیماری مرتبط است یا خیر.

روش مطالعه به این ترتیب است که در ابتدای این مطالعه، تمام نمونه‌ها باید سالم باشند. نمونه‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند (یک گروه، فاقد مشخصه و گروه دیگر دارای

اگر احتمال مثبت شدن تستی در مورد شخص سالم، ناچیز باشد، در آن صورت به آن تست "بسیار اختصاصی" اطلاق می‌شود؛ به عبارتی احتمال پاسخ مثبت کاذب در مورد این تست بسیار کم است.

تست‌های specific به ویژه زمانی تجویز می‌شوند که تشخیص اشتباه به حضور بیماری (در مواردی که بیماری وجود ندارد)، می‌تواند منجر به آسیب‌های روحی، جسمی یا مالی شود. برای مثال در مواردی که پاسخ مثبت کاذب در مورد عفونت HIV، ممکن است منجر به استرس روحی قابل توجهی برای بیمار شود، از تست‌های Specific استفاده می‌شود.

از آن جا که نتیجه تست‌های بسیار اختصاصی (Highly specific)، بندرت مثبت می‌شود، در مواردی که نتیجه این تست‌ها "مثبت" شود، مفیدترین اطلاعات را می‌رسانند.

اگر عواقب نتیجه منفی کاذب (False-negative)، بدتر از عواقب نتیجه مثبت کاذب (False-Positive) باشد، بنابراین عاقلانه آن است که از تستی استفاده شود که حساسیت آن بیشتر باشد و برعکس.

از آنجا که تست‌های تشخیصی بندرت، هم Sensitive و هم Specific می‌باشند، گاهی اوقات، ابتدا تست Highly sensitive انجام می‌شود تا افرادی که بیماری ندارند، حذف شوند؛ سپس در مورد افرادی که تست آنها مثبت شده است، تست Highly specific صورت می‌گیرد تا افرادی که بیمار هستند، مشخص شوند.

**Predictive value (ارزش پیشگویی)** احتمال آن که شخصی با تست مثبت واجد بیماری باشد، ارزش پیشگویی مثبت (positive predictive value) نامیده می‌شود و احتمال آن که شخص با تست منفی، واقعاً بیمار نباشد، ارزش پیشگویی منفی (Negative Predictive Value) نامیده می‌شود.

ارزش پیشگویی (predictive value) یک تست تشخیصی تحت تأثیر "شیوع" بیماری در جامعه‌ای که تست در آن انجام شده است، قرار می‌گیرد. به عبارتی زمانی که شیوع یک بیماری کم باشد، نسبت بیشتری از تست‌های مثبت، اشتباه می‌باشند و برعکس.

### جدول ۸-۱ مقایسه نتایج تست تشخیصی با وضعیت حقیقی بیماری

| Test Result               | TRUE DISEASE STATUS   |                       |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                           | Disease               | No Disease            |
| Positive                  | A<br>(True positive)  | B<br>(False positive) |
| Negative                  | C<br>(False negative) | D<br>(True negative)  |
| Sensitivity               | $A \div (A + C)$      |                       |
| Specificity               | $D \div (B + D)$      |                       |
| Positive predictive value | $A \div (A + B)$      |                       |
| Negative predictive value | $D \div (C + D)$      |                       |

**حساسیت (sensitivity)** نسبتی از نمونه‌های بیمار که تست آنها مثبت بوده است.

$$\text{حساسیت} = \frac{\text{تعداد نمونه‌هایی که تست آنها مثبت بوده است}}{\text{تعداد نمونه‌های بیمار}}$$

اگر احتمال منفی شدن تستی در مورد فرد بیمار ناچیز باشد، در این صورت، به آن تست، "تست بسیار حساس" (Highly sensitive) اطلاق می‌شود؛ به عبارتی، احتمال پاسخ منفی کاذب با این نوع تست، کم است.

در مواردی که عدم تشخیص بیماری، عواقب وخیمی را به دنبال داشته باشد (مثل تشخیص عفونت HIV و یا تست‌های میکروبیولوژیک برای بیماری پریدونتال فعال) باید یک تست بسیار حساس (Highly sensitive) به کار برده شود. همچنین، در مواردی که لازم است در مراحل ابتدایی اقدامات تشخیصی یا حین معاینات معمول، بیماری‌های احتمالی حذف شوند، انجام تست‌های بسیار حساس مفید می‌باشد.

از آن جا که تست‌های حساس، بندرت نتایج منفی کاذب (False-Negative) دارند، زمانی که نتایج این تست‌ها "منفی" شود، مفیدترین اطلاعات را می‌رسانند. یعنی زمانی که این نوع تست‌ها منفی می‌شوند، کلینیسین می‌تواند مطمئن باشد که شخص، آن بیماری را ندارد.

**اختصاصیت (Specificity)** نسبتی از نمونه‌های بدون بیماری (سالم) را شامل می‌شود که تست آنها منفی شده است.

$$\text{اختصاصیت} = \frac{\text{تعداد نمونه‌هایی که تست آنها منفی بوده است}}{\text{تعداد نمونه‌های بدون بیماری}}$$



ارزیابی پروگنوز (Prognosis assessment) فرآیندی است که طی آن، از فاکتورهای پروگنوستیک به منظور پیش‌بینی دوره بیماری استفاده می‌شود.

بعضی از عوامل مثل smoking، می‌توانند هم risk factor و هم prognostic factor باشند؛ اما بعضی دیگر از عوامل ممکن است یکی از آنها باشند.

زمانی که شخصی، مبتلا به بیماری پریودنتال است، دو مورد باید در نظر گرفته شود:

- ۱- کاهش ریسک در مناطق سالم.
- ۲- افزایش پروگنوز در مناطق دارای بیماری.

### روش‌های ارزیابی ژنژیویت

به طور کلی مورد gingivitis به شخصی اطلاق می‌شود که حداقل دارای التهاب خفیف (mild) در حداقل یک واحد لته‌ای (gingival unit) باشد. بسته به نوع مطالعه ممکن است واحد لته‌ای بر اساس ساختار آناتومیک لته (مثل پاپی بین دندانی، لته مارجینال و یا لته چسبنده) و یا براساس ارتباط آن با دندان (مثل سطوح فاشیال، مزیال، دیستال و لینگوال) تعریف شود. ژنژیویت به واسطه شاخص‌های لته‌ای (gingival indices) اندازه‌گیری می‌شود. شاخص‌ها (index)، روش‌هایی هستند که برای اندازه‌گیری میزان و شدت بیماری‌ها یا وضعیت‌ها در افراد یا جامعه به کار گرفته می‌شوند.

شاخصی ایده‌آل است که استفاده از آن ساده و سریع بوده، در ضمن صحیح، کمی و تجدیدپذیر باشد.

Gingival Index (GI) این شاخص در سال ۱۹۶۳ به عنوان روشی برای ارزیابی شدت و میزان التهاب لته در شخص یا گروهی از جامعه، پیشنهاد شد. برای اندازه‌گیری GI، نیاز به پروب پریودنتال می‌باشد.

روش به کارگیری GI شامل درجات ۰ تا ۳ است.

هر چهار سطح فاشیال، لینگوال، مزیال و دیستال ارزیابی می‌شوند. برای اندازه‌گیری GI در یک فرد، مجموع تمام درجات به دست آمده از هر سطح، به چهار برابر تعداد دندان‌ها تقسیم می‌شود.

اگر درجه GI، ۰/۱-۱/۰ باشد، التهاب خفیف است

اگر درجه GI، ۱/۱-۲/۰ باشد، التهاب متوسط است

اگر درجه GI، ۲/۱-۳ باشد، التهاب شدید است

با رسیدن "شیوع" بیماری در یک جامعه به صفر درصد، Positive predictive value تست به صفر می‌رسد.

با رسیدن "شیوع" بیماری در یک جامعه به ۱۰۰٪، Negative predictive value تست به صفر می‌رسد.

بنابراین، شیوع، ارتباط مستقیم با Positive p.v. دارد و ارتباط معکوس با Negative p.v. دارد.

ریسک (Risk) احتمال این که شخصی در زمان خاصی، مبتلا به بیماری شود، ریسک (خطر) نامیده می‌شود.

عوامل خطر ساز (Risk factor) مشخصه‌هایی در اشخاص که خطر ابتلا به بیماری را در آنها بالا می‌برند، Risk factor نامیده می‌شود.

ارزیابی ریسک (Risk assessment) فرآیندی که طی آن احتمال بیمار شدن شخص پیش‌بینی می‌شود، Risk assessment نامیده می‌شود.

میزان پیشگیری از بیماری‌ها بستگی به موفقیت در مداخله در کاهش ریسک و تعداد ریسک فاکتورهای مرتبط با بیماری دارد.

برخلاف ریسک که مرتبط با پیش‌بینی "ایجاد بیماری" است، پروگنوز (پیش‌آگهی) "دوره یا نتیجه بیماری" را پیش‌بینی می‌کند.

فاکتورهای پروگنوز (Prognostic factors) مشخصه‌ها یا فاکتورهایی را شامل می‌شوند که نتیجه بیماری را هنگامی که بیماری حضور دارد، پیش‌بینی می‌کنند؛ در پریودنتیکس بعضی از این فاکتورها، شامل نوع دندان، درگیری فورکا، bone loss، عمق پاکت، لقی دندان، نیروی اکلوژالی، رعایت بهداشت دهان، حضور بیماری سیستمیک و سیگار می‌باشند.

اعمال جراحی که در آنها تغذیه خونی از اهمیت فوق‌العاده برخوردار است (به عنوان مثال جراحی موکوژنژیوال به منظور پوشش سطح ریشه) ممکن است نسبت به اعمال جراحی regenerative پیوند استخوان که در آنها فعال شدن سلول پیش‌ساز استخوانی نقش محوری را دارند، بیشتر تحت تأثیر سیگار قرار گیرند.



روز پس از آغاز ژنژیویت در لثه سالم روی دهد و اغلب در طول پیشرفت ژنژیویت و پریودنتیت باقی می ماند. التیام زخم پس از برداشت پلاک و جرم ممکن است ۷ تا ۱۰ روز به طول انجامد. اگر پلاک مجدداً در ناحیه تجمع یابد، زخم و خونریزی ممکن است در عرض ۲ روز مجدداً ظاهر شوند. بنابراین، برای هر یک از بیماران، خونریزی حین probing، یک شاخص خوب از فعالیت کنونی بیماری التهابی در تمام مراحل بیماری پریودنتال می باشد.

#### پروتکل NIDCR & National Institute of Dental & Craniofacial Research برای ارزیابی خونریزی از لثه

در این روش، سطوح فاشیال و مزیوفاشیال دندان در دو کوادرانت به صورت تصادفی (یکی در ماگزایلا و یکی در مندیبل)، ارزیابی می شوند. پروب مخصوص در این روش NIDCR probe نام دارد که به صورت Color Coded می باشد و به میلیمترهای ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰ و ۱۲ درجه بندی شده است. برای شروع این ارزیابی، بعد از خشک کردن کوادرانت مربوطه با پوار هوا، از خلفی ترین دندان در فک (غیر از مولر سوم) شروع کرده و پروب تا ۲mm وارد سالکوس می شود. پس از اتمام پروبینگ در آن کوادرانت، مناطقی که خونریزی داشته اند، شمرده می شوند و به تعداد مناطق ارزیابی شده، تقسیم می شوند.

#### Box 8-2 معیارهای ایندکس لثه ای اصلاح شده (MGI)

- 0 = Absence of inflammation.
- 1 = Mild inflammation: slight change in color; little change in texture of any portion of, but not the entire, marginal or papillary gingival unit.
- 2 = Mild inflammation: criteria as above, but involving the entire marginal or papillary gingival unit.
- 3 = Moderate inflammation: glazing, redness, edema, and/or hypertrophy of the marginal or papillary gingival unit.
- 4 = Severe inflammation: marked redness, edema, and/or hypertrophy of the marginal or papillary gingival unit; spontaneous bleeding, congestion, or ulceration.

Modified from Lobene RR, Weatherford T, Ross NM, et al: *Clin Prev Dent* 8:3, 1986.

#### Box 8-1 معیارهای ایندکس لثه ای (GI)

- 0 = Normal gingiva.
- 1 = Mild inflammation: slight change in color and slight edema; no bleeding on probing.
- 2 = Moderate inflammation: redness, edema, and glazing; bleeding on probing.
- 3 = Severe inflammation: marked redness and edema; ulceration; tendency to spontaneous bleeding.

Data from Loe H: *J Periodontol* 38(suppl):610, 1967.

#### Modified Gingival Index (MGI) از دو نظر متفاوت از GI است:

- ۱- حذف پروبینگ لثه ای (پس یک روش غیر تهاجمی برای لثه خواهد بود).
  - ۲- بازبینی در سیستم درجه بندی التهاب (به منظور حساس تر کردن این ایندکس در تشخیص سریع تر التهاب)
- روش انجام MGI، مشابه GI می باشد. احتمالاً متداولترین شاخص استفاده شده در مطالعات Clinical trial، MGI است. اما از آنجا که این شاخص، حضور پاکت پریودنتال و یا attachment loss را ارزیابی نمی کند، بنابراین قادر به تمیز بین ژنژیویت در غیاب پریودنتیت یا حضور پریودنتیت نمی باشد.

#### ایندکس های خونریزی لثه

رنگ، فرم و نمای لثه، یک علامت غیر عینی (Subjective) می باشند؛ در صورتی که خونریزی از لثه، یک علامت تشخیصی عینی (objective) در التهاب لثه می باشد. شاخص های Gingival Bleeding، در معاینات کلینیکی، تحقیقات در مورد گروهی از جامعه و مطالعات clinical trial در مورد مواد ضدپلاک و ضد ژنژیویت استفاده می شوند. هر چه نفوذ پروب حین charting عمیق تر باشد، احتمال خونریزی از لثه در مقایسه با ایندکس های اپیدمیولوژیک ژنژیویت که از پروبینگ سطحی با حرکات جارویی (sweeping) استفاده می شود، بیشتر است. تمام موارد BOP ناشی از التهاب لثه همراه با زخم جدار اپی تلیالی سالکوس لثه می باشند. این وضعیت ممکن است تنها دو

- ۱- یک مشخصه PDI این است که تنها ۶ دندان منتخب معاینه می‌شوند این دندان‌ها، شامل مولر اول سمت راست ماگزایلا، سنترال چپ ماگزایلا، پرمولر اول چپ ماگزایلا، مولر اول چپ مندیبل، سنترال راست مندیبل، پرمولر اول راست مندیبل  $\frac{6}{114}$  می‌باشند این دندان‌ها "دندان‌های Ramfjord" نامیده شده‌اند.
- ۲- مشخصه دیگر PDI استفاده از CEJ، به عنوان شاخص آناتومیک مرجع جهت محاسبه Attachment loss است.

درجه PDI، براساس میزان التهاب لثه و عمق سالکوس نسبت به CEJ می‌باشد:

- ◀ اگر عمق سالکوس لثه، نسبت به CEJ، کرونالی تر باشد، درجه PDI همان درجه لثه‌ای می‌باشد (صفر تا سه).
- ◀ اگر عمق سالکوس لثه نسبت به CEJ اپیکالی تر باشد:
- اگر این فاصله در هر ناحیه اندازه‌گیری شده، حداکثر ۳ mm باشد، درجه PDI، ۴ خواهد بود.
- اگر این فاصله در هر ناحیه اندازه‌گیری شده، حداکثر ۳-۶ mm باشد، درجه PDI، ۵ خواهد بود.

#### Box 8-3 معیارهای ایندکس پریودنتال (PI)

- 0 = *Negative*. There is neither overt inflammation in the investing tissues nor loss of function caused by destruction of supporting tissues.
- 1 = *Mild gingivitis*. There is an overt area of inflammation in the free gingiva, but this area does not circumscribe the tooth.
- 2 = *Gingivitis*. Inflammation completely circumscribes the tooth, but there is no apparent break in the epithelial attachment.
- 6 = *Gingivitis with pocket formation*. The epithelial attachment has been broken, and there is a pocket (not merely a deepened gingival crevice caused by swelling in the free gingiva). There is no interference with normal masticatory function; the tooth is firm in its socket and has not drifted.
- 8 = *Advanced destruction with loss of masticatory function*. The tooth may be loose, may have drifted, may sound dull on percussion with a metallic instrument, and may be depressible in its socket.

\*Criteria and scoring for field studies.

Modified from Russell AL: J Dent Res 35:350, 1956.

پروتکل پریودنتال NIDCR، در مطالعات NHANES 1999-2000 به طور مختصر اصلاح شد، به این صورت که ناحیه مزیوفاشیال نیز به معاینات اضافه شده و به این ترتیب، سه ناحیه از هر دندان مورد معاینه قرار گرفت.

ژنژیویت به قدری شایع است که هر شخصی که ژنژیویت داشته باشد، ممکن است به عنوان فرد "تیپیک" در نظر گرفته شود؛ البته ژنژیویت، در سنین خاصی شایع تر است. در سنین بلوغ، شیوع ژنژیویت بیشتر از بچه‌ها و بالغین است؛ که علت آن می‌تواند بالا رفتن هورمون‌های جنسی در حین دوره بلوغ باشد. در ضمن شیوع ژنژیویت حین دوران بارداری، از ۳۰٪ تا ۱۰۰٪ تخمین زده می‌شود.

◀ ممکن است علت شیوع بالای ژنژیویت در نوجوانان، بهداشت دهان ضعیف‌تر در آنها باشد. اگرچه افزایش میزان هورمون جنسی در افزایش شیوع ژنژیویت در این سنین مورد تأکید قرار گرفته است؛ اما احتمالاً اثر کنترل پلاک در ژنژیویت مهم‌تر از افزایش میزان هورمون‌های جنسی می‌باشد.

◀ اگرچه سیگار، یکی از مهمترین ریسک فاکتورها در ابتلا به Adult periodontitis است، نقش آن در ابتلا به ژنژیویت نامشخص است.

#### روش‌های ارزیابی پریودنتیت

**(PI) Periodontal Index** توسط Russell در سال ۱۹۵۴ ابداع شد. وسایل مورد نیاز برای انجام این ایندکس، حداقل بوده و تنها نیاز به یک منبع نوری، آینه دهانی و یک سوند می‌باشد.

از مزایای PI، استفاده آسان و سریع آن می‌باشد. اما یک مشخصه مهم PI این است که با استفاده از این شاخص شیوع بیماری، کمتر از میزان حقیقی، تخمین زده می‌شود. در این روش، پروب کردن توصیه نشده است چون Russell معتقد است استفاده از آن مزیت ناچیزی داشته و اساس مشکلات مربوط به عدم توافق بین معاینه کننده‌ها می‌باشد.

**(PDI) Periodontal Disease Index** توسط Ramfjord

پایه‌گذاری شد.

اگرچه امروزه، PDI بندرت استفاده می‌شود، دو مورد از این شاخص به طور متداول استفاده می‌شود: ۱- انتخاب شش دندان Ramfjord ۲- روش اندازه‌گیری عمق پاکت و attachment loss.

PI و PDI، تنها شدت (severity) بیماری پریودنتال را نشان می‌دهند، اما از وسعت (extent) بیماری پریودنتال اطلاعی نمی‌دهند. به منظور اندازه‌گیری شدت و وسعت بیماری پریودنتال از ESI (Extent & Severity Index) استفاده می‌شود.

علی‌رغم PI و PDI، ESI التهاب لثه را ارزیابی نمی‌کند؛ در عوض، از طریق ESI، می‌توان Attachment loss را محاسبه کرد؛ به این روش که سطوح فاشیال و مزیوفاشیال ۱۴ ناحیه در یک کوادرانت ماگزینا و ۱۴ ناحیه در کوادرانت کنترالتال در مندیبل، با پروب پریودنتال و به روش Ramfjord ارزیابی می‌شوند. در مورد مولرها، فقط سطوح مزیوفاشیال و میدفاشیال ریشه‌های مزینالی اندازه‌گیری می‌شوند.

آستانه بیماری در این شاخص  $\text{attachment loss} \geq 2\text{mm}$  در نظر گرفته می‌شود (از آن جا که در اندازه‌گیری‌ها، همیشه عدد به دست آمده، به صورت اولین عدد کوچکتر بعدی روند می‌شود، اعداد بین ۱-۲ mm به ۱ mm روند می‌شوند).

Extent score در ESI، به صورت درصدی از نواحی معاینه شده که attachment loss بزرگتر از ۱ دارند، محاسبه می‌شود.

Severity score در ESI، میانگین میزان attachment loss در نواحی دارای بیماری می‌باشد.

ESI، به عنوان یک میزان آماری دو متغیره (bivariate) می‌باشد.

$\text{ESI} = (\text{Extent}, \text{Severity}) \rightarrow (3/0 \text{ و } 2/0)$ : مثال عدد ۲۰، معرف این است که ۲۰٪ از نواحی معاینه شده، بیمار هستند و عدد ۳/۰، میانگین میزان attachment loss در نواحی بیمار می‌باشد.

Box 8-4 معیارهای ایندکس بیماری پریودنتال (PDI)

#### Perform Gingival Assessment

G0 = Absence of inflammation.

G1 = Mild to moderate inflammatory gingival changes not extending all around the tooth.

G2 = Mild to moderate severe gingivitis extending all around the tooth.

G3 = Severe gingivitis characterized by marked redness, tendency to bleed, and ulceration.

#### Record Pockets

The distance from the free gingival margin to the cemento-enamel junction (CEJ) and the distance from the free gingival margin to the bottom of the gingival crevice or pocket should be recorded for the mesial, the facial, the distal, and the lingual aspects of each tooth examined. The interproximal recording should be secured at the buccal aspect of the interproximal contact areas with the probe pointing in the direction of the long axis of the tooth.

If the gingival margin is on enamel:

1. Measure from gum margin to the CEJ, and record the measurement on the crown of the schematic tooth. If the epithelial attachment is on the crown and the CEJ cannot be felt by the probe, record the depth of the gingival crevice on the crown.
2. Measure from the gingival margin to the bottom of the pocket when the crevice extends apically to the CEJ, and record the measurement on the root of the schematic tooth. (The distance from the CEJ to the bottom of the pocket can then be found by subtracting measurement number 1 from measurement number 2.)

If the gingival margin is on cementum:

1. Measure from the CEJ to the gingival margin. Record as a minus value on the root of the schematic tooth.
2. Measure from the CEJ to the bottom of the gingival crevice. Record value on the root.

Modified from Ramfjord SP: J Periodontol 30:51, 1959.

- اگر این فاصله در هر ناحیه اندازه‌گیری شده، بیشتر از ۶ mm باشد، درجه PDI، ۶ خواهد بود.

اگر هر یک از دندان‌های Ramfjord، حضور نداشته باشند، هیچ دندان دیگری، جایگزین نخواهد شد.

علاوه بر درجات PDI برای ارزیابی بیماری پریودنتال، PDI دارای درجاتی برای ارزیابی کلکوس، occlusal attrition، لقی و تماس‌های پروگزیمالی نیز می‌باشد.

۳- *Tannerella forsythia* (نام قدیمی آن *Bacteroid forsythus*)

(*for sythus* بود).

باکتری A.a اغلب در Aggressive Periodontitis یافت می‌شود؛ در حالی که *P.gingivalis* و *T. forsythia* اغلب در Chronic Periodontitis حضور دارند.

اگرچه حضور این پاتوژن‌ها برای ایجاد بیماری پریودنتال لازم است، اما حضور آنها برای ایجاد بیماری کافی نیست. یعنی میکروارگانیسم‌ها، علت پریودنتیت هستند؛ اما تظاهر کلینیکی بیماری (وسعت و شدت آن) بستگی به پاسخ میزبان به تهاجم میکروبی دارد. پاسخ التهابی بدن تلاش در جهت حفظ بدن از پاتوژن‌ها دارد؛ اما در عین حال التهاب می‌تواند منجر به تخریب بافت همبند و استخوان نیز شود.

از بین تمام عوامل محیطی شناخته شده، در ارتباط با پریودنتیت، احتمالاً "سیگار" مهمترین عامل محیطی می‌باشد. سیگاری‌ها، تا ۵ برابر بیش از غیر سیگاری‌ها مستعد به پیشرفت به Severe periodontitis می‌باشند و ریسک ابتلا به بیماری پریودنتیت نیز با افزایش تعداد سیگارهای کشیده شده افزایش می‌یابد. یکی دیگر از فاکتورهایی که استعداد شخص به پریودنتیت را افزایش می‌دهد، دیابت است. شیوع و شدت پریودنتیت در دیابت Type I و Type II، به طور قابل توجهی از غیر دیابتیک‌ها بیشتر است.

تأثیر دیابت روی پریودنتیسیم در دو تایپ I و II، مشابه است. اگرچه چون افراد Type I، سابقه طولانی‌تری از بیماری دیابت را دارند، احتمالاً ریسک بالاتری برای پیشرفت پریودنتیت در آنها وجود دارد.

حضور باکتری‌های پاتوژن معروف، به تنهایی نمی‌تواند یک عامل قابل اعتماد برای پیشرفت Clinical attachment loss در آینده باشد. در حال حاضر، حضور خونریزی حین پروبینگ به عنوان نشانه‌ای برای نیاز به درمان به کار می‌رود. اما حضور خونریزی حین پروبینگ به تنهایی، ریسک clinical attachment loss در آینده را پیشگویی نمی‌کند. بلکه فقدان خونریزی حین پروبینگ، به ویژه در دو یا چند جلسه، یک نشانه مهم برای سلامت پریودنتال (predictive value = 0/972) می‌باشد.

## ارزیابی تحلیل استخوان (bone loss) از نظر رادیوگرافیک

در مطالعات اپیدمیولوژیک، در تعیین میزان تحلیل استخوان بندرت از رادیوگرافی استفاده می‌شود (به علت ملاحظات اخلاقی و عملی). اما در صورتی که به کار گرفته شود، معمولاً از رادیوگرافی bite-wing استفاده شده و فاصله بین CEJ تا کرسٹ آلونل اندازه‌گیری می‌شود. نتیجه، یا به صورت میلیمتر و یا به صورت درصدی از کل ریشه ثبت می‌شود. ارزیابی تحلیل استخوان با رادیوگرافی، ارتباط زیادی با اندازه‌گیری آن توسط پروب پریودنتال دارد. سه منبع خطا در ارزیابی تحلیل استخوان با رادیوگرافی عبارتند از:

۱- اختلاف در نمای هندسی

۲- اختلاف در کنتراست و دانسیته فیلم

۳- پوشانده شدن تصویر توسط سایر ساختمان‌های آناتومیک.

با برنامه‌های کامپیوتری به صورت رادیوگرافی‌های متوالی، حتی می‌توان تغییرات استخوانی تا ۰/۵ mm را تشخیص داد.

## پریودنتیت مزمن (chronic periodontitis)

chronic periodontitis عموماً بعد از ۳۰ سالگی از نظر کلینیکی مورد توجه قرار می‌گیرد. در بین بالغین، شیوع attachment loss و پاکت پریودنتال، در آقایان بیشتر از خانم‌ها است.

به طور متداول، شیوع و شدت attachment loss با افزایش سن بالا می‌رود؛ اما این ارتباط، بیشتر ناشی اثرات تجمعی در طول زمان است؛ نه به خاطر افزایش احتمال پریودنتیت.

در کارگاه جهانی پریودنتیکس در سال ۱۹۹۶، اعضا آن مجمع به این نتیجه رسیدند که ۳ میکروارگانیسم زیر به عنوان عوامل اتیولوژیک اصلی در بیماری پریودنتال باید مورد توجه قرار گیرند:

۱- *A.a* (*actionomycetemcomitans*)

۲- *Porphyromonas gingivalis*

افرادى كه در حال حاضر، دچار پریودنتیت نمی باشند، نسبت به افراد دارای پریودنتیت احتمال کمتری برای C.A. loss در آینده دارند. ریسک تخریب پریودنتال در هر شخص، ارتباط قوی با حضور و شدت پریودنتیت موجود در او دارد.

فاکتورهای ژنتیکی ارتباط قویی با aggressive periodontitis و به میزان کمتری با chronic periodontitis دارند.

### پریودنتیت مهاجم

افرادى كه در سنین جوانی، دارای علائم بیماری پریودنتال می باشند، احتمال بیشتری برای تخریب پریودنتال در آینده دارند. پیشرفت تخریب، در نواحی درگیر شده اولیه، و در میان افراد با وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین وسیع تر است.

شیوع پریودنتیت مهاجم (AP) در افراد African-American نسبت به سفیدپوستان بیشتر است. احتمال درگیری به (LAP) Localized Aggressive Periodontitis، در مردان African-American،  $\frac{2}{9}$  برابر زنان همین نژاد است. احتمال درگیری به LAP در زنان سفید پوست،  $\frac{2}{5}$  برابر مردان سفیدپوست است.

سوش های مختلف باکتری A.a، مقادیر مختلفی از لکوتوکسین تولید می کنند. انواع با سمیت بالا ۲۰-۱۰ برابر انواع دارای سمیت کم لکوتوکسین تولید می کنند.

در افراد مبتلا به LAP، احتمال حضور گونه های A.a دارای لکوتوکسین با سمیت بالا، بیشتر از افراد سالم و افراد مبتلا به chronic p. می باشد.

اگرچه A.a، ارتباط قویی با LAP دارد؛ اما لزوماً تمام افراد دارای A.a به سمت LAP پیشرفت نمی کنند و یا لزوماً تمام افراد مبتلا به LAP، تعداد قابل ملاحظه ای A.a در نمونه میکروبی دهان خود ندارند.

فاکتور دیگری که در پاتوژنز Aggressive p. مؤثر می باشد، نقص در فانکشن نوتروفیل ها است. مطالعات نشان داده اند که در ۷۵-۷۰٪ از افراد مبتلا به LAP، کموتاکسی نوتروفیل ها کاهش یافته است؛ اما لزوماً تمام افراد مبتلا به LAP، نقص در کموتاکسی نوتروفیل ها ندارند و برعکس.

# اتیولوژی بیماری های پریودنتال

بخش

۴

فصل ۹ میکروبیولوژی بیماری های پریودنتال

فصل ۱۰ نقش جرم های دندانی و سایر عوامل  
مستعد کننده

فصل ۱۱ عوامل ژنتیکی مرتبط با بیماری های  
پریودنتال

فصل ۱۲ ایمنی و التهاب : مفاهیم پایه

فصل ۱۳ اثر متقابل میکروب و میزبان در  
بیماری های پریودنتال

فصل ۱۴ سیگار و بیماری پریودنتال

فصل ۱۵ بیولوژی مولکولی تقابل میزبان  
میکروب در بیماری های پریودنتال

فصل ۱۶ تعدیل میزبان

# میکروبیولوژی بیماری های پریدنتال

جنین انسان درون رحم استریل است، اما پس از گذر از کانال زایمان، جنین میکروارگانیزم های واژینال و مدفوعی (fecal) را دریافت می کند. در عرض چند ساعت پس از تولد، حفره استریل دهان، توسط تعداد معدودی از باکتری ها که اغلب اختیاری و هوازی می باشند، کلونیزه می شود. در آغاز روز دوم، باکتری های بی هوازی در دهان بی دندان نوزاد میتوانند یافت شوند. پس از، از شیر گرفته شدن (پس از ۲ سال)، کل فلور میکروبی انسان متشکل از ترکیب پیچیده ای از تقریباً  $10^{14}$  باکتری می باشد که شامل ۴۰۰ گونه باکتری است. پس از رویش دندان، فلور دهان، پیچیده تر می شود. برآورد می شود که بیش از ۵۰۰ گونه مختلف قادر به کلونیزه شدن در محیط دهان افراد بالغ می باشند و دهان هر فرد، ممکن است به طور معمول حامل ۱۵۰ یا بیشتر گونه مختلف باکتری باشد.

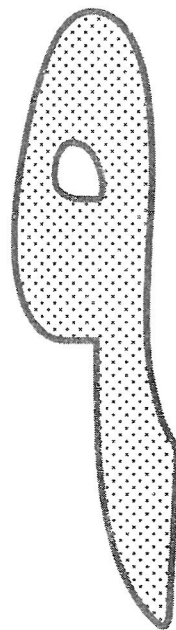
از نظر اکولوژی، حفره دهان، که با حلق در ارتباط است (oropharynx)، باید به عنوان یک "سیستم رشدی باز" با بلع و دفع دائم و بی وقفه میکروارگانیزم ها و مواد مغذی آنها در نظر گرفته شود. اغلب ارگانیزم ها تنها زمانی میتوانند در oropharynx زنده بمانند که به بافت های نرم (کوتاه مدت) یا سطوح سخت (دندان ها، دنجرها، و ایمپلنت ها) چسبیده و بیوفیلم تشکیل دهند.

## تنوع سطوح داخل دهانی از نظر اتصال باکتریایی

بر اساس معیارهای فیزیکی و مورفولوژیک، حفره دهان را میتوان به پنج اکوسیستم اصلی تقسیم کرد:

- ۱- سطوح سخت داخل دهانی و فوق لثه ای (دندان ها، ایمپلنت ها، ترمیم ها و پروتزها)
- ۲- پاکت پریدنتال/ پری ایمپلنت (شامل مایع شیار لثه ای، سمیتوم ریشه یا سطح ایمپلنت، و اپیتلیوم پاکت)
- ۳- اپیتلیوم مخاط گونه، اپیتلیوم کام، و اپیتلیوم کف دهان.
- ۴- پشت زبان
- ۵- لوزه ها

اکثر گونه ها (به غیر از اسپیروکت ها) قادرند که روی تمام این سطوح کلونیزه شوند. بعضی از پاتوژن های پریدنتال (*Fusobacterium nucleatum* و *Prevotella intermedia*) التهاب لوزه ها (tonsillitis) نقش دارند، و اکثر پاتوژن ها قادرند در سینوس ماگزیلا کلونیزه شوند.





ماتریال‌آلبا به تجمعات نرم متشکل از باکتری و سلول‌های بافتی، اطلاق می‌شود که فاقد ساختمان ارگانیزه پلاک بوده و بسادگی توسط اسپری آب از سطح دندان برداشته می‌شود.

"جرم" (calculus) یک رسوب سخت است که در اثر مینرالیزه شدن پلاک دندانی شکل می‌گیرد و معمولاً توسط یک لایه پلاک غیر مینرالیزه پوشیده می‌شود.

پلاک دندانی به طور عمده از میکروارگانیزم‌ها تشکیل شده است. یک گرم وزن مرطوب پلاک (wet weight) تقریباً حاوی  $10^{11}$  باکتری می‌باشد. در پاکت پریودنتال، تعداد باکتری‌ها می‌تواند از  $10^3$  باکتری در شرایط سلامت سالکوس تا بیش از  $10^8$  باکتری در پاکت عمیق متغیر باشد. بیش از ۵۰۰ گونه مختلف باکتریال در پلاک دندانی یافت شده‌اند. با شیوه‌های جدید شناسایی باکتریال، که مبتنی بر آنالیز توالی DNA ریبوزومی می‌باشند، گفته می‌شود که احتمالاً حدود ۳۰٪ از میکروارگانیزم‌های مرتبط با ژنژیویت، جزء گونه‌هایی هستند که قبلاً کشت داده نشده بودند. هر فرد ممکن است حاصل ۱۵۰ یا بیشتر گونه مختلف باکتری باشد. میکروارگانیزم‌های غیر باکتریایی که در پلاک یافت می‌شوند، عبارتند از: گونه‌های مایکوپلاسما، مخمرها، پروتوزوآها و ویروس‌ها. میکروارگانیزم‌ها و نیز تعداد کمی سلول‌های میزبان، مثل سلول‌های اپیتلیال، ماکروفاژها، و لکوسیت‌ها در میان ماده زمینه‌ای بین سلولی حضور دارند.

پلاک به طور عمده بر اساس محل آن روی سطح دندان به دو دسته فوق لثه‌ای و زیر لثه‌ای تقسیم می‌شود:

«پلاک فوق لثه‌ای (supragingival)، در مارجین لثه و بالای آن یافت می‌شود. پلاک فوق لثه‌ای که در تماس مستقیم با مارجین لثه باشد، پلاک مارجینال نیز نامیده می‌شود.

«پلاک زیر لثه‌ای (subgingival)، زیر مارجین لثه، بین دندان و اپیتلیوم پاکت لثه یافت می‌شود.

رادهای کوتاه و کوکسی‌های گرم مثبت در سطح دندان غالب بوده، در حالی که در سطوح خارجی تر توده پلاک بالغ، اکثریت با رادها و فیلامنت‌های گرم منفی نظیر اسپیروکت‌ها می‌باشد.

در کل اتصال باکتری‌ها به سلول‌های اپیتلیالی تفاوت قابل ملاحظه‌ای را بین افراد مختلف نشان می‌دهد. این مسأله ممکن است در مورد عفونت‌های پریودنتال نیز صادق باشد. خوشبختانه، سرعت turnover بالای سلول‌های اپیتلیالی داخل دهانی، به ویژه لثه، مانع از تجمع پایدار حجم بزرگی از میکروارگانیزم‌ها روی این سطوح می‌شود؛ این یک مکانیزم تمیز کنندگی ذاتی است.

از دیدگاه میکروبیولوژیک، دندان‌ها و ایمپلنت‌ها از دو نظر منحصر به فرد هستند:

۱- سطوح سخت و غیر متفلسی هستند، در نتیجه رسوبات باکتریایی به راحتی بر روی آنها شکل می‌گیرد.

۲- بر خلاف بقیه مناطق بدن که یک سد اپی‌تلیالی-همبندی، سطوح داخلی بدن را از محیط خارج جدا می‌کند، دندان و ایمپلنت باعث ایجاد عدم پیوستگی در اکتودرم می‌شوند.

پس از خارج کردن تمام دندان‌ها در افراد دارای پریودنتیت شدید، پاتورژن‌های کلیدی پریودنتال مانند A.a و P. gingivalis به طور قابل ملاحظه‌ای از پناهگاه‌های داخل دهانی خود ناپدید شده، اما نمی‌توان گفت که تعداد آنها به صفر می‌رسد. بنابراین دندان‌ها را می‌توان به عنوان راه ورود پاتورژن‌ها دانست.

گونه‌های پوسیدگی‌زا نسبت به پاتورژن‌های پریودنتال، بیشتر محدود به سطوح سخت هستند، به همین دلیل، Streptococcus mutans اغلب یک "obligate periphyte" نامیده می‌شود. بنابراین مخاط نمی‌تواند به عنوان منبع عفونت دندانی ناشی از این میکروارگانیزم‌ها عمل کند.

## ساختار و ترکیب پلاک دندانی

از نظر بالینی، پلاک دندانی به عنوان یک ماده زرد رنگ متمایل به خاکستری، ارتجاعی و دارای ساختار مشخص تعریف می‌شود، که اتصال قوی به سطوح سخت داخل دهانی، منجمله رستوریشن‌های متحرک و ثابت دارد.

(۱) Periphyte، ارگانیزی است که رشد و بقای آن وابسته به سطوح

سخت و مرطوب است؛

Obligate: اجباری

بیوفیلیم‌ها روی سطوح مصنوعی مثل پروتزها و ایمپلنت‌ها نیز تشکیل می‌شوند. زمینه میکروبی در پاکت‌های اطراف دندان‌ها، با پاکت‌های اطراف ایمپلنت‌ها در بیماران مبتلا به بی‌دندانی پاریسل مشابه است.

## پلاک به عنوان بیوفیلیم

بیوفیلیم‌ها متشکل از میکروکلونی‌های سلول‌های باکتریال می‌باشند، که به طور غیر تصادفی در یک ماتریکس شکلدار یا گلیکوکالیکس پراکنده شده‌اند. در لایه‌های زیرین پلاک، که متراکم هستند، میکروب‌ها در یک زمینه پلی ساکاریدی به یکدیگر متصل می‌شوند. در نواحی سطحی‌تر، لایه سست‌تر دیده می‌شود که اغلب از نظر ظاهری نامنظم است و می‌تواند به نواحی اطراف گسترش یابد. لایه مایع که بیوفیلیم را احاطه می‌کند، دارای زیر لایه نسبتاً ثابت و یک لایه مایع سطحی در حال حرکت می‌باشد. اجزاء تغذیه کننده از طریق انتشار مولکولی به این مایع نفوذ می‌کنند. گرادیان شدید انتشاری، به ویژه در مورد اکسیژن، در نواحی متراکم‌تر تحتانی بیوفیلیم وجود دارد، که وجود تفاوت در ترکیب میکروبی را نیز توجیه می‌کند.

بیوفیلیم پلاک دندانی، ساختار مشابهی با آنچه گفته شد، دارد. ساختار آن، ناهمگن (heterogeneous) بوده و مدارک روشنی از حضور کانال‌های باز پر از مایع که از میان توده پلاک عبور می‌کند، وجود دارد. این کانال‌های آبی عبور مواد غذایی و سایر مواد را به درون بیوفیلیم تسهیل کرده، و به عنوان یک سیستم "گردشی" (Circulatory) اولیه عمل می‌کنند.

مواد تغذیه‌ای بیشتر به روش انتشار از طریق کانال‌های آبی با میکروکلونی‌های چسبیده مرتبط می‌شوند، نه از طریق ماده زمینه‌ای (matrix). ماتریکس یک محیط اختصاصی فراهم می‌کند؛ به نحوی که سبب تفکیک باکتری‌های درون بیوفیلیم از باکتری‌هایی می‌شود که در محیط آزاد، مثل بزاق و مایع شیار لثه‌ای شناورند (به اصطلاح Planktonic). ماتریکس بیوفیلیم مشابه سدی عمل می‌کند، که فرآورده‌های باکتری‌ها را درون خود نگه داشته و ذخیره می‌کند و فعل و انفعالات متابولیک میان باکتری‌های مختلف را تسهیل می‌کند.

ترکیب میکروبی ناحیه زیر لثه‌ای متفاوت از پلاک فوق لثه‌ای می‌باشد که علت اصلی آن دسترسی موضعی به محصولات خونی و پتانسیل اکسیداسیون-احیاء (redox) پایین می‌باشند (بی‌هوازی) است. بسیاری از پاتوژن‌های پریدنتال بی‌هوازی اجباری بوده و در نتیجه ممکن است تنها نقش جزئی در آغاز بیماری در پاکت‌های لثه‌ای کم عمق داشته باشند، در حالی که پاکت‌های پریدنتال عمیق، محیط رشد انتخابی این باکتری‌ها می‌باشند.

پلاک متصل به دندان (tooth-associated)، در ناحیه سرویکال که به سمتوم ریشه می‌چسبد، تفاوت چندانی با پلاک‌های مشاهده شده در ژنژیویت ندارد. در این ناحیه، اگرچه میکروارگانیزم‌های فیلامنتوس غالب می‌باشند، اما کوکسی‌ها و رادها (اغلب گرم مثبت) نیز دیده می‌شوند. در نواحی عمیق‌تر پاکت، تعداد فیلامنتوس‌ها کاهش می‌یابد، و به نظر قسمت اپیکال، کاملاً عاری از این میکروارگانیزم‌ها می‌باشد. در عوض، زمینه میکروبی بیشتر از ارگانیزم‌های کوچک‌تر بدون سوگرایی (orientation) خاص تشکیل شده است. مرز اپیکالی توده پلاک به واسطه لایه‌ای از لکوسیت‌های میزبان از اپیتلیوم جانکشنال جدا می‌گردد و در قسمت اپیکالی پلاک متصل به دندان، تعداد رادهای گرم منفی افزایش نشان می‌دهد.

لایه‌هایی از میکروارگانیزم‌ها که در سمت بافت نرم قرار دارند، ماده زمینه‌ای مشخصی نداشته و بیشتر شامل کوکسی و رادهای گرم منفی، و نیز تعداد زیادی فیلامنت‌ها، رادهای فلاژله، و اسپیروکت‌ها می‌باشند. سلول‌های بافت میزبان (مثل گلبول‌های سفید و سلول‌های اپیتلیالی) نیز ممکن است در این ناحیه یافت شوند. ترکیب پلاک زیر لثه‌ای بستگی به عمق پاکت دارد. قسمت اپیکالی بیشتر شامل اسپیروکت‌ها، کوکسی‌ها، و رادها بوده، در حالی که در قسمت کروئال، فیلامنت‌های بیشتری مشاهده می‌شوند.

 پلاک مارجینال اهمیت ویژه‌ای در آغاز و گسترش ژنژیویت دارد. پلاک فوق لثه‌ای و پلاک زیر لثه‌ای متصل به دندان (tooth-associated) در تشکیل جرم (calculus) و پوسیدگی ریشه نقش تعیین کننده دارند، در حالی که پلاک زیر لثه‌ای متصل به بافت، در تخریب بافتی که باعث انواع مختلف پریدونتیت می‌شود، اهمیت دارد.

می‌توانند به عنوان بخشی از رسوبات اولیه، در عرض چند ثانیه پس از پروفیلاکسی حضور داشته باشند. ترکیب آمینواسیدی پلیکل تازه تشکیل شده (۲ ساعته)، متفاوت از بزاق می‌باشد که نشانه آن است که پلیکل با جذب انتخابی ماکرومولکول‌های محیطی شکل می‌گیرد. مکانیزم‌های دخیل در شکل‌گیری پلیکل مینایی، شامل نیروهای الکترواستاتیک، واندروالس و هیدروفوبیک می‌باشند. مشخصات سطح سخت زیرین، بر روی ویژگی‌های سطحی پلیکل اثر گذاشته و می‌تواند روی چسبندگی اولیه باکتریال به پلیکل، تأثیرگذار باشد.

### چسبندگی و اتصال اولیه باکتری‌ها

چسبندگی میکروبی به سطوح در یک محیط آبی به صورت یک توالی چهار-مرحله‌ای توصیف می‌شود:

**مرحله ۱: انتقال به سطح.** که از طریق حرکت براونی (Brownian motion)، از طریق رسوب میکروارگانیسم‌ها، از طریق فلوی مایع (چندین مرتبه سریعتر از انتشار)، یا از طریق حرکت فعال باکتریال (فعالیت کموتاکتیک) امکانپذیر می‌باشد.

**مرحله ۲: چسبندگی اولیه.** مرحله دوم منجر به چسبندگی اولیه و قابل برگشت باکتری‌ها می‌شود، که از طریق واکنش بین باکتری و سطح، از فاصله معینی (۵۰ نانومتر)، از طریق نیروهایی با دامنه اندک (short-range) و نیروهایی با دامنه گسترده (long-range)، مثل نیروهای جاذبه واندروالس و نیروهای دافعه الکترواستاتیک آغاز می‌شود. Verwey، Landau، Derjaguin، و Overbeek (DLVO) این فرضیه را ارائه دادند که: در ناحیه فراتر از ۱ نانومتر، مجموع دو نیروی ذکر شده، تعامل کلی دامنه گسترده (total long-range interaction) را تعیین می‌کنند. انرژی کلی تعامل (total interaction energy) انرژی کلی Gibbs ( $G_{TOT}$ ) هم نامیده می‌شود.  $G_{TOT}$ ، در واقع حاصل جمع  $G_A$  (انرژی حاصل از نیروی جاذبه واندروالس) و  $G_E$  (انرژی حاصل از نیروی دافعه الکترواستاتیک) می‌باشد.  $G_{TOT}$ ، تابعی از فاصله بین ذرات دارای شارژ منفی با سطح دارای شارژ منفی در یک محیط سوسپانسیون واسطه با قدرت یونی متوسط (نظیر بزاق) می‌باشد. در مورد اکثر باکتری‌ها،  $G_{TOT}$  شامل این موارد

ماتریکس بین سلولی شامل اجزاء آلی و معدنی است که از بزاق، مایع شیار لثه، و محصولات باکتریال حاصل شده‌اند.

**ترکیبات آلی موجود در ماتریکس شامل پلی‌ساکاریدها، پروتئین‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و مواد لیپیدی می‌باشند.**

آلبومین پلاک، احتمالاً از مایع شیار لثه منشأ می‌گیرد. مواد لیپیدی از دبری‌های حاصل از غشاء باکتری‌های تخریب شده و سلول‌های میزبان و احتمالاً دبری‌های غذایی حاصل می‌شوند. گلیکوپروتئین‌های بزاقی ترکیب اصلی پلیکل (Pellicle) هستند، که سطح دندان تمیز را می‌پوشانند. پلی‌ساکاریدها توسط باکتری‌ها تولید می‌شوند، از جمله دکستران (dextran) در تشکیل جزء آلی ماتریکس نقش دارد. این مواد در حفظ یکپارچگی بیوفیلم، نقش عمده دارند.

**مهمترین ترکیبات غیر آلی پلاک، کلسیم و فسفر می‌باشند؛ منبع اصلی ترکیبات معدنی پلاک فوق لثه‌ای، بزاق است.** اجزاء معدنی پلاک زیر لثه از مایع شیار لثه‌ای منشأ می‌گیرند (ترانسودای سرمی).

**جرم زیر لثه‌ای معمولاً سبز تیره یا قهوه‌ای تیره است که احتمالاً نشانه حضور فرآورده‌های خونی مرتبط با خونریزی زیر لثه‌ای است.**

منشأ ترکیبات حاوی فلوراید در پلاک تا حد زیادی از منابع خارجی مثل خمیر دندان‌های فلورایددار، دهانشویه‌ها، و نوشیدن آب حاوی فلوراید می‌باشد.

### تشکیل پلاک در سطح فرا ساختاری

فرآیند تشکیل پلاک را می‌توان به سه مرحله اصلی تقسیم کرد: (۱) تشکیل پلیکل روی سطح دندان، (۲) چسبندگی و اتصال اولیه باکتری‌ها، و (۳) کلونیزه شدن و بلوغ پلاک.

### تشکیل پلیکل (Pellicle)

تمام سطوح حفره دهان (چه بافت‌های سخت و چه بافت‌های نرم) توسط پلیکل پوشانده می‌شوند (مرحله اولیه تشکیل پلاک). در عرض چند ثانیه پس از پالیش کردن دقیق دندان‌ها، یک لایه نازک، با منشأ بزاقی، به نام پلیکل اکتسابی، سطح دندان را می‌پوشاند. باکتری‌ها

است: حداقل ثانویه (در فواصل ۲۰-۵ نانومتر که اتصالات برگشت پذیر است)، حداقل اولیه (در فواصل کمتر از ۲ نانومتر که اتصال برگشت ناپذیر است)، و حداکثر مثبت (سد انرژی). در مورد باکتری های دهان، انرژی مربوط به حداقل ثانویه اغلب به مقادیر منفی بزرگ نمی رسد، و به عبارت دیگر چسبندگی برگشت پذیر "ضعیف" وجود دارد. اگر ذره ای به حداقل اولیه برسد (فاصله کمتر از ۱ نانومتر نسبت به سطح)، نیروهای دامنه اندک (نظیر پیوند هیدروژنی، تشکیل جفت یونی، و واکنش استری) در واکنش چسبندگی غالب بوده و قدرت چسبندگی را تعیین می کنند.

**مرحله ۳: اتصال.** به واسطه واکنش های اختصاصی، یک اتصال محکم و قوی بین باکتری و سطح برقرار خواهد شد (پیوند کووالانس، یونی، یا هیدروژنی)، که به دنبال تماس مستقیم یا پل زدن واقعی زوائد فیلامنتوس خارج سلولی (با طول تا ۱۰ نانومتر)، روی می دهد. روی سطح خشن، باکتری ها، بهتر می توانند در مقابل نیروهای برشی (shear) محافظت شوند، به طوری که تبدیل پیوند برگشت پذیر به برگشت ناپذیر آسانتر و سریعتر روی می دهد. پیوند بین باکتری ها و پلیکل به واسطه ترکیبات پروتئینی خارج سلولی (adhesions) ارگانیزم و رستپورهای مکمل (یعنی پروتئین ها، گلیکوپروتئین ها، یا پلی ساکاریدها) که روی سطوح (مثل پلیکل) حضور داشته و ویژه هر گونه خاص است (species specific)، تعیین می شود. استرپتوکوک ها (به ویژه S. sanguis)، [باکتری های کلنی ساز اولیه اصلی]، به پروتئین های اسیدی غنی از پرولین و سایر رستپورهای روی پلیکل، مثل  $\alpha$ -amylase و اسید سیالیک باند می شوند. گونه های اکتینومایسس نیز می توانند به عنوان کلنی سازهای اولیه عمل کنند؛ به عنوان مثال، A. viscosus دارای فیمبریا می باشد که حاوی adhesin است و به طور اختصاصی به پروتئین های غنی از پرولین پلیکل دندان باند می شود.

**مرحله ۴: کلنی سازی روی سطح و تشکیل بیوفیلم.**

### کلونیزه شدن و بلوغ پلاک

از این مرحله به بعد، مکانیزم های جدید دخیل می باشند، زیرا ممکن است اتصالات بین باکتری ها روی دهد.

حداقل ۱۸ نوع باکتری دهانی چند نمونه از coaggregation (اتصال سلول-به-سلول بین انواع سلولی متفاوت) را نشان داده اند. این فرآیند بیشتر از طریق واکنش بسیار اختصاصی stereochemical مولکول های پروتئین و کربوهیدرات که روی سطوح سلولی باکتری ها واقع می باشند، روی می دهد. مضاف بر آن، واکنش های با اختصاصیت کمتر ناشی از نیروهای هیدروفوبیک، الکترواستاتیک، و واندروالس نیز حضور دارند. Fusobacteria با تمام باکتری های دهانی دیگر موجود در دهان انسان، واکنش نشان می دهد (Coaggregate)، در حالی که باکتری های Veillonellae، Capnocytophagae و Prevotellae، به باکتری های Streptococci و Actinomycetes متصل می شوند. اکثر موارد coaggregation در میان گونه هایی از باکتری های با انواع متفاوت، به واسطه چسبندگی های lectin-like صورت گرفته، بنابراین می تواند توسط لاکتوز و سایر galactoside ها مهار شود.

تعاملات شناسایی شده، عبارتند از: coaggregation باکتری Fusobacterium nucleatum با Streptococcus sanguis، Prevotella loescheii با Actinomyces viscosus، و Capnocytophaga ochraceus با A. viscosus. < باکتری های استرپتوکوک، intrageneric coaggregation را نشان می دهند، و به استرپتوکوک های تک لایه ای موجود روی سطح متصل می شوند.

< در مراحل نهایی تشکیل پلاک، احتمالاً coaggregation بین گونه های مختلف گرم منفی غالب است. Coaggregation بین باکتری F. nucleatum با P. gingivalis یا T. denticola، نمونه هایی از این نوع اثرات متقابل است. نظریه coggregation دیدگاه های جدیدی را به ویژه برای استفاده از probiotics می گشاید.

< نمونه خاصی از coaggregation، تشکیل "چوب ذرت" (corn cob) است، که به عنوان مثال باکتری های استرپتوکوک به فیلامان گونه های Bacterionema matruchotii یا Actinomyces اتصال می یابد. نمونه

به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (حدود ۳ یا ۴ برابر) و به ۳۲ میلیون در هر میلیمتر مربع می‌رسد. رشد بیشتر توده پلاک ترجیحاً از طریق تکثیر میکروارگانیسم‌هایی که از قبل اتصال یافته بودند روی می‌دهد، نه به واسطه کلونی‌سازهای جدید. این دوره رشدی، مستقل از فرد، سطح، دندان، یا زمان است، اما به نظر با تراکم باکتریایی ارتباط دارد. با گذشت زمان ضخامت پلاک به آهستگی افزایش می‌یابد، به طوری که پس از ۳ روز به ۲۰ تا ۳۰ میکرون می‌رسد.

### تشکیل پلاک فوق لثه‌ای جدید: دیدگاه بالینی

از نظر بالینی، تشکیل پلاک اولیه دست نخورده روی دندان در سنجش دو بعدی، از منحنی رشدی تصاعدی (exponential) پیروی می‌کند. آغاز آهسته منحنی رشد پلاک در ۲۴ ساعت اول می‌تواند تا حدی به این صورت توجیه شود، که کلونی‌های باکتریال پیش از آن که از نظر بالینی قابل شناسایی باشند، نیاز به رسیدن به اندازه معینی دارند. این که افزایش اولیه در توده پلاک تا حد زیادی ناشی از تکثیر باکتری‌های موجود، و تنها در حد ناچیزی ناشی از گونه‌های اتصال یافته جدید است، با رشد تصاعدی (exponential) همخوانی دارد. طی ۳ روز بعد، رشد پلاک با سرعت بالا افزایش می‌یابد، از آن پس، مجدداً سرعت رشدی کم می‌شود. پس از ۴ روز، به طور متوسط، ۳۰٪ از کل تاج دندان با پلاک پوشیده شده است. اگرچه به نظر نمی‌رسد که پس از روز چهارم، میزان پلاک به طور قابل توجهی افزایش یابد، ولی پس از آن مدت، ترکیب آن تغییر کرده، و گرایش فلور میکروبی به سمت بی‌هوازی‌تر و گرم منفی‌تر شدن، شامل ورود فوزوباکتρία، فیلامنت‌ها، انواع ماریپیچی شکل (spiral)، و اسپیروکت‌ها است. طولانی شدن زمان تولید نسل (generation time) میکروبی (۱ ساعت برای پلاک اولیه، به ۱۲ ساعت برای پلاک قدیمی ۳ روزه)، مسطح شدن شیب منحنی از روز ۴ به بعد را توجیه می‌کند.

طی شب، سرعت رشد پلاک تا حدود ۵۰٪ کاهش می‌یابد. این واقعیت که پلاک بالای لثه‌ای مواد تغذیه‌ای خود را اساساً از بزاق فراهم می‌آورد، این کاهش سرعت رشد را توجیه می‌کند، با وجود این که

دیگر "test tube brush" است که از اتصال باکتری‌های فیلامنتوس به رادهای گرم منفی تشکیل می‌شود. کلونی‌سازهای اولیه، یا مستقل از کمپلکس‌های تعریف شده می‌باشند (*A. viscosus*، *Actinomyces naeslundii*) یا از اعضای کمپلکس‌های زرد (*Streptococcus spp.*) یا ارغوانی (*A. odontolyticus*) می‌باشند.

میکروارگانیسم‌هایی که بیشتر به عنوان کلونی‌سازهای ثانویه شناخته شده‌اند، در کمپلکس‌های سبز، نارنجی، یا قرمز قرار می‌گیرند.

کمپلکس سبز شامل گونه‌های *Eikenella corrodens*، *Actinobacillus actinomycetemcomitans* سروتایپ a، و *Capnocytophaga* می‌باشند. کمپلکس نارنجی شامل گونه‌های *Prevotella*، *Fusobacterium* و *Campylobacter* می‌باشد. کمپلکس‌های سبز و نارنجی شامل گونه‌هایی از باکتری‌ها می‌باشند که به عنوان پاتوژن در عفونت‌های پریدنتال و غیر پریدنتال شناخته شده‌اند. کمپلکس قرمز، شامل *P. gingivalis*، *Tannerella forsythia* و *Treponema denticola* است. این کمپلکس از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا با خونریزی حین پروب کردن که یک شاخص بالینی مهم در بیماری‌های پریدنتال تخریبی است، مرتبط می‌باشد.

## دینامیک رشدی پلاک دندانی

### دیدگاه فراساختاری

تغییرات مهمی در سرعت رشد پلاک، در ۲۴ ساعت نخست قابل مشاهده می‌باشد. حین ۲ تا ۸ ساعت نخست، استرپتوکوک‌های پیش‌گام، نواحی اتصال روی پلیکل بزاقی را اشباع می‌کنند. به جای رشد یکنواخت مورد انتظار حین ۲۰ ساعت آینده، دوره کوتاهی از رشد سریع مشاهده می‌شود. پس از ۱ روز، اصطلاح بیوفیلیم کاملاً صدق می‌کند، زیرا سازماندهی درون آن روی داده است. بعضی میکروارگانیسم‌ها در مجاورت همدیگر تجمع یافته، یک نمای سنگفرشی (palisade) را تشکیل می‌دهند، و سایرین نمای چند شکلی (pleomorphism) را نشان می‌دهند. با رسیدن تراکم باکتری‌ها به ۲ تا ۶ میلیون باکتری در هر میلیمتر مربع روی سطح مینا، سرعت رشد

### تفاوت‌های سیستم دندانی

در یک قوس دندانی، تفاوت‌های هنگفتی در سرعت رشد پلاک قابل شناسایی می‌باشد. در کل، تشکیل پلاک اولیه (۱) در فک پایین، در مقایسه با فک بالا، (۲) در نواحی مولرها، (۳) روی سطوح باکال دندان‌ها در مقایسه با پالاتال (به ویژه در فک بالا)، و (۴) در نواحی بین دندانی در مقایسه با سطوح میدباکال یا دهانی، سریعتر روی می‌دهد.

### اثر التهاب لثه

تشکیل پلاک *In vivo* روی سطوح دندانی مقابل مارژین لثه‌ای ملتهب نسبت به سطوح مجاور لثه سالم، سریعتر است. افزایش تولید مایع شیار لثه‌ای، تشکیل پلاک را تسریع می‌کند. احتمالاً، بعضی مواد ناشی از این آگزودا (مثل مواد معدنی، پروتئین، کربوهیدرات)، چسبندگی اولیه و نیز رشد باکتری‌های کلونی‌ساز اولیه را مساعد می‌کنند.

### اثر سن بیمار

سن بیمار اثری روی تشکیل پلاک جدید (*denovo*) ندارد. البته پلاک تکامل یافته در افراد مسن‌تر، منجر به التهاب لثه‌ای شدیدتری می‌شود، که به نظر نشانه افزایش استعداد این افراد به ژن‌یوت می‌باشد.

### تمیز شدگی خودبخود دندان

به علت اتصال محکم بین باکتری و سطح، این امر به نظر نامحتمل است. این مسئله حتی در نواحی اکلوژالی با خوردن غذاهای فیبردار هم صدق می‌کند.

### تشکیل پلاک زیر لثه‌ای جدید

ثبت دینامیک تشکیل پلاک زیر لثه‌ای روی دندان غیر ممکن است؛ به این علت که تاکنون نتوانسته ایم پاکت پرئودنتال را در ابتدای مطالعه استریل کنیم.

در ایمپلنت‌های دندانی به ویژه در انواع دو مرحله‌ای، وقتی قسمت *transmucosal* ایمپلنت (*abutment*) روی فیکسچر

به دلیل کاهش بزاق فعالیت ضد میکروبی آن هم کاهش یافته است.

### توپوگرافی پلاک بالای لثه

تشکیل پلاک اولیه روی دندان از الگوی توپوگرافی مشخصی تبعیت می‌کند؛ به این صورت که رشد در امتداد مارژین لثه و از فضای بین دندانی (نواحی که در مقابل نیروهای برشی محافظت می‌شوند)، آغاز می‌شود. در مواردی که سطح دندان دارای ناهمواری‌هایی باشد که مسیر رشدی مطلوب را مساعد می‌کند، این الگو ممکن است به طور اساسی دچار تغییر شود. همچنین، تشکیل پلاک می‌تواند از شیارها، ترک‌ها، *perikymata*، یا *pit* آغاز شود.

### زبری سطحی (surface microroughness)

سطح زیر داخل دهانی (مثل کراون‌ها، اباتمنت‌های ایمپلنت، *denture bases*)، موجب تجمع و گیر بیشتر پلاک و جرم از نظر ضخامت، وسعت و واحدهای تشکیل دهنده کلونی می‌شوند. پلاک فراوان، بالغ‌تر نیز بوده و پاتورن‌سیتة اجزای باکتریال آن نیز بیشتر می‌باشد، که مشخصه آنها افزایش نسبت ارگانیزم‌های متحرک و اسپیروکت‌ها است. البته در موارد زبری کمتر از حد معین (به طور متوسط زبری  $[Ra]$  کمتر از  $0.2$  میکرون)، صیقلی کردن بیشتر منجر به کاهش بیشتر در تشکیل پلاک نخواهد شد. اگرچه انرژی آزاد سطحی و زبری سطحی دو عاملی هستند که روی رشد پلاک اثر می‌گذارند، عامل دوم غالب است.

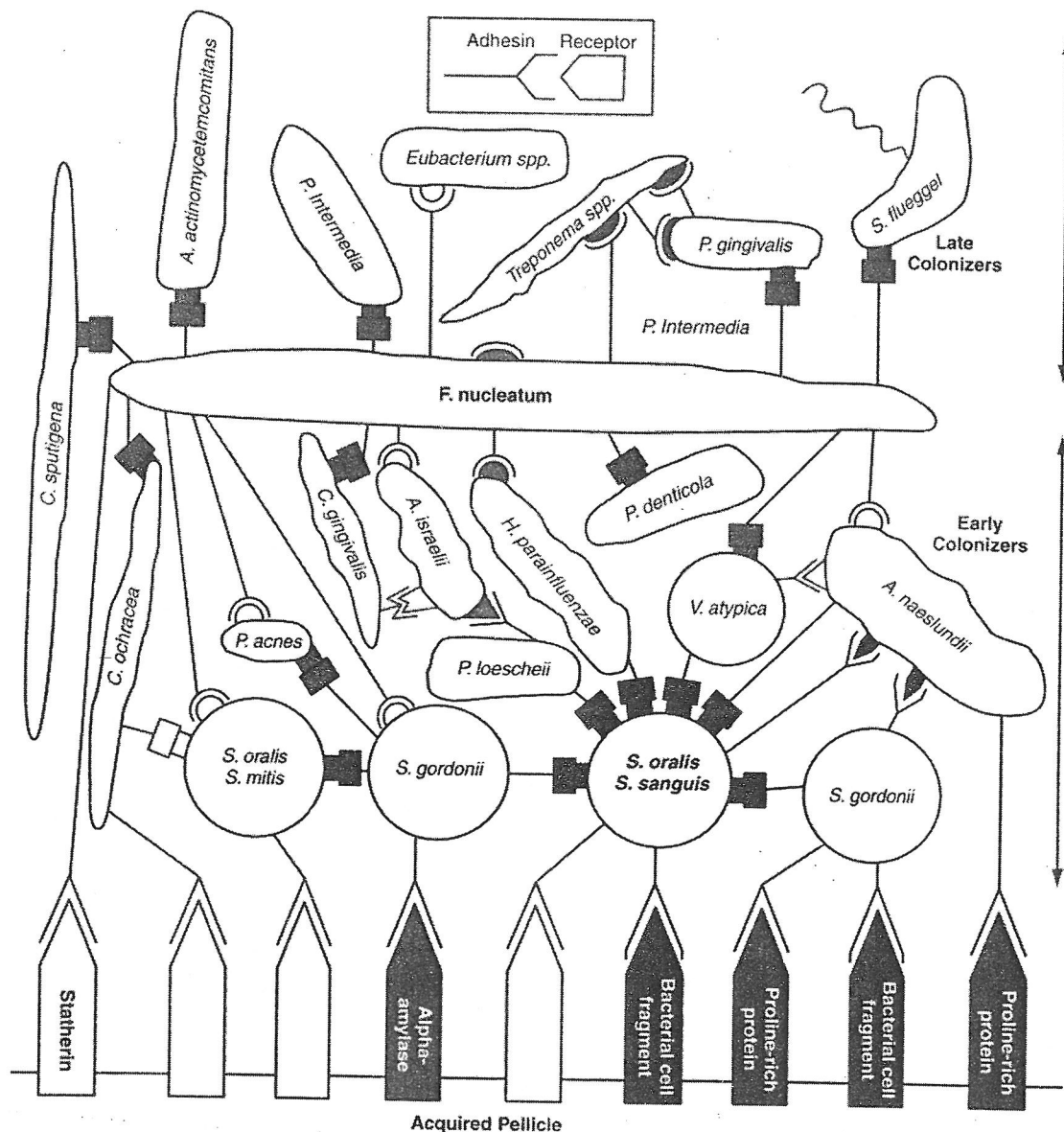
### متغیرهای فردی مؤثر روی تشکیل پلاک

سرعت تشکیل پلاک به طور قابل توجهی در میان افراد متفاوت بوده، و این تفاوت‌ها می‌توانند بر ویژگی‌های سطحی غالب باشند. مثلاً بزاق افراد تشکیل دهنده پلاک کم حجم (با سرعت کم رشد پلاک)، ثبات کلونیدی (*Colloidal Stability*) سوسپانسیون‌های باکتریال، مثل سوسپانسیون *Streptococcus sanguis* را کاهش می‌دهد.



پاکت‌های اطراف ایمپلنت به شمار می‌روند، اهمیت انتقال عفونت (cross-infection)، از دندان‌های موجود در دهان برجسته‌تر به نظر می‌آید. این مسئله لااقل در بیماران دارای بی‌دندانی پارسیل صدق می‌کند.

داخل استخوانی osseointegrated قرار داده می‌شود، محیط میکروبی زیر لته‌ای پیچیده‌ای، شامل پاتوژن‌های پریودنتال، در عرض ۱ هفته پس از قرار دادن abutment برقرار می‌شود. از آن جا که محیط بالای لته‌ای (بزا، زبان، و پلاک دندانی) به عنوان تنها منبع کلونی‌سازی باکتری‌ها در



شکل ۹-۱ دیاگرامی از تشکیل پلاک اولیه. کلونی‌سازهای اولیه به رسپتورهای پلیکل باند می‌شوند. هر سلول چسبیده مثل یک سطح تازه عمل کرده و به عنوان پلی برای اتصال گونه‌های دیگر (کلونی‌سازهای ثانویه) می‌باشد. مجموعه مکمل نمادهای رسپتور چسبندگی (که به صورت box نشان داده شده‌اند) انواع گوناگونی از coaggregation و نیز واکنش‌های با مولکول‌های داخل پلیکل را نشان می‌دهد. نمادی که به صورت میله نشان داده شده است (adhesin) یک جزء سلولی است که به واسطه حرارت غیر فعال می‌شود (سوسپانسیون سلولی به مدت ۳۰ دقیقه تا ۸۵°C گرم شده است) و در مقابل پروتئاز حساس است. نوع سلولی که نماد مکمل (رسپتور) را در سطح خود داراست به هر دو این موارد مقاوم است. نماد مستطیل شکل نشانگر Lactose-inhibitable coaggregation است؛ سایرین Lactose-noninhibitable coaggregation می‌باشند.



معلق در یک محیط مایع (شرایط planktonic یا آزاد) رشد می‌کنند، نمی‌باشند. به عنوان مثال، مقاومت باکتری‌های موجود در بیوفیلم، به مواد ضد میکروبی، به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. مقاومت باکتری‌ها به آنتی‌بیوتیک‌ها تحت تأثیر موارد زیر می‌باشد: شرایط تغذیه‌ای، سرعت رشد، حرارت، pH، سابقه قرار گرفتن در معرض مواد ضد میکروبی با غلظت‌های کمتر از حد مؤثر، و سرعت آهسته‌تر رشد گونه‌های باکتریایی در بیوفیلم.

مواد شدیداً باردار یا شدیداً واکنش‌پذیر قادر به رسیدن به نواحی عمیق‌تر بیوفیلم نمی‌باشند.

باکتری‌های "super-resistant" (باکتری‌های با مقاومت بسیار بالا) درون بیوفیلم شناسایی شده‌اند؛ این سلول‌ها دارای پمپ‌های multidrug-resistance می‌باشند که قادر به خروج داروهای ضد میکروبی از سلول هستند. از آن جا که این پمپ‌ها آنتی‌بیوتیک‌ها را خارج از غشاء خارجی قرار می‌دهند، این فرآیند، در مقابل آنتی‌بیوتیک‌هایی که هدف آن، برای مثال، ممانعت از سنتز دیواره سلولی است، محافظت ایجاد می‌کند.

در بیوفیلم، باکتری‌ها، قابلیت ارتباط برقرار کردن با یکدیگر را دارند (quorum sensing). این مسأله، شامل تعدیل بروز ژن‌های خاص از طریق تجمع ترکیبات سیگنال دهنده‌ای می‌باشد، که در ارتباط بین سلولی نقش دارند. به نظر این ویژگی، در بروز ژن‌هایی برای مقاومت آنتی‌بیوتیکی و در تقویت رشد گونه‌های باکتریایی در بیوفیلم و تضعیف رشد انواع رقیب، نقش دارند.

Conjugation (تبادل ژن‌ها از طریق ارتباط بین باکتریایی مستقیم که توسط پیل‌ی جنسی (sexual pilus) ایجاد شده باشد)، Transformation (جابه‌جایی قطعات کوچک DNA از محیط، به کروموزوم باکتری)، انتقال پلاسمید و انتقال transposon، همگی، در بیوفیلم راحت‌تر روی می‌دهند.

## خواص فیزیولوژیک پلاک دندانی

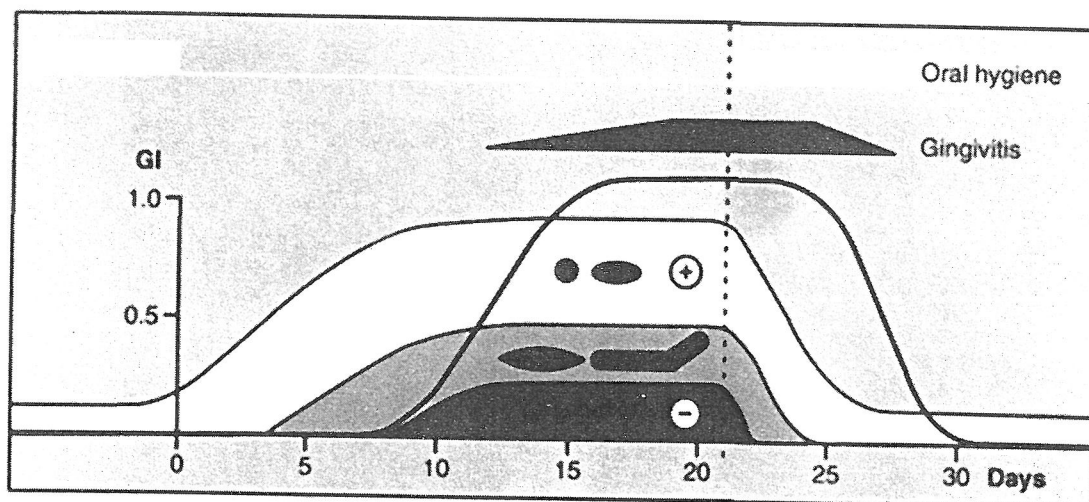
گونه‌های گرم مثبت از قند به عنوان منبع انرژی، و از بزاق به عنوان منبع کربن استفاده می‌کنند. باکتری‌های اصلی پلاک بالغ، بی‌هوازی و آساکارولیتیک می‌باشند و از آمینواسیدها و پپتیدهای کوچک به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کنند. لاکتات و فرمات (formate)، محصولات جانبی متابولیسم استرپتوکوک‌ها و اکتینومایسس‌ها می‌باشند و می‌توانند در متابولیسم سایر میکروارگانیسم‌های پلاک به کار روند. رشد *Porphyromonas gingivalis* به واسطه محصولات جانبی متابولیکی که توسط میکروارگانیسم‌های دیگر تولید می‌شوند، مانند سوکسینات حاصل از *Capnocytophaga ochraceus* و *protoheme* تولید شده از *Campylobacter rectus*، تسهیل می‌شود.

میزبان نیز به عنوان یک منبع غذایی مهم عمل می‌کند. به عنوان مثال، آنزیم‌های باکتریایی که پروتئین‌های میزبان را تجزیه می‌کنند، باعث آزاد شدن آمونیاک می‌شوند، که به عنوان منبع نیتروژن باکتری‌ها به کار می‌رود. آهن موجود در *hemin*، حاصل شکسته شدن مولکول هموگلوبین، می‌تواند در متابولیسم *P. gingivalis* نقش مهمی داشته باشد. افزایش هورمون‌های استروئیدی با افزایش قابل توجه نسبت *P. intermedia* در پلاک ناحیه زیر لثه ارتباط دارد.

**نکته** *ecological plaque hypothesis* بعضی از پژوهشگران، ایجاد فلور پاتولوژیک را ناشی از تغییر محیطی در زیستگاه باکتری‌ها می‌دانند. بنابراین تغییر در شرایط تغذیه‌ای یک پاکت، یا تغییرات شیمیایی و فیزیکی در زیستگاه، علت اصلی افزایش رشد پاتوژن‌ها در نظر گرفته می‌شود. به عنوان مثال، افزایش مایع شیار لثه‌ای، با فراهم کردن موادی مانند *heme* منجر به غنی‌سازی گونه‌های پروتئولیتیک (پاتوژن پریدنتال) می‌شود.

## رفتارهای خاص باکتری‌ها در محیط بیوفیلم

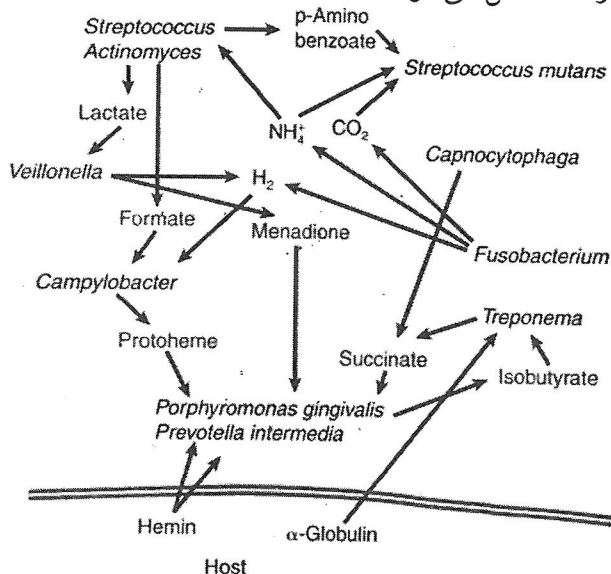
"رفتار" باکتری‌هایی که در جوامع میکروبی چسبیده به سطح رشد می‌کنند، مشابه باکتری‌هایی که به صورت



شکل ۲-۹ مدل ژنئویتی تجربی. از روز صفر به بعد که کنترل پلاک متوقف شد، پلاک بتدریج روی سطح دندان‌ها تشکیل شده است. با گذشت زمان ترکیب پلاک تغییر می‌کند، و به سمت گونه‌های گرم منفی‌تر (به رنگ توجه شود) و رادها و فیلامنت‌ها می‌رود، و از روز ۷ به بعد، اسپیریل‌ها و اسپیروکت‌ها (مورفوتایپ‌ها با رنگ سیاه کشیده شده‌اند) ظاهر می‌شوند. از روز سوم به بعد، اولین نشانه‌های التهاب لثه بارز می‌شود. با برقراری مجدد بهداشت دهان، ترکیب پلاک به وضعیت اولیه باز می‌گردد و نشانه‌های ژنئویتی ناپدید می‌شوند.

### Translocation باکتری‌ها از نواحی درمان نشده به نواحی درمان شده

به احتمال زیاد، پاتوژن‌ها از ضایعات پریدنتال درمان نشده عفونی یا سایر مکان‌ها (niches) به نواحی تحت درمان، منتقل می‌شوند.



شکل ۳-۹ نمایش شماتیک از واکنش‌های متابولیک میان گونه‌های مختلف باکتری‌های موجود در پلاک و باکتری‌های موجود در پلاک و باکتری‌های محیط میزبان. این واکنش‌ها احتمالاً در بقاء باکتری‌ها در محیط پریدنتال اهمیت دارند.

### اصول Translocation, Transmission یا cross-infection در باکتری‌ها

پاتوژن‌های پریدنتال در میان اعضاء خانواده‌ها قابل انتقال می‌باشند. این انتقال (transmission) باکتری‌ها بین افراد (و حتی بین حیوان و انسان) نباید با سرایت (contagion) [احتمال این که میکروارگانیسم، پس از انتقال از یک میزبان عفونی، به فرد غیر عفونی بیماری ایجاد کند]، اشتباه شود. مشاهدات مشابه در مورد انتقال گونه‌های باکتری‌های پوسیدگی‌زا از مادر به کودک وجود دارد.

انتقال "داخل دهانی" باکتری‌ها (از یک مکان به مکان دیگر)، تحت عنوان جابه‌جایی (translocation) یا Cross-infection، گفته می‌شود. این نوع انتقال پاتوژن‌ها، از یک محل (locus) به محل دیگر، می‌تواند نتیجه درمان پریدنتال را به مخاطره اندازد. جابه‌جایی A.actinomycetemcomitans، توسط پروب‌های پریدنتال در بیماران پریدنتیت مهاجم موضعی مثالی از آن است.

## Translocation و دبیریدمان مکانیکی

جهت کاهش احتمال جابه‌جایی داخل دهانی، یک استراتژی درمانی به نام one-stage full-mouth disinfection توسط گروه Leuven در دهه ۱۹۹۰ معرفی شد. هدف از این استراتژی، حذف، یا حداقل سرکوب پاتوژن‌های پریدنتال در یک زمان کوتاه، نه تنها از پاکت‌های پریدنتال، بلکه از تمام محل‌های سکونت (غشاء مخاطی، زبان و بزاق) است. این نظریه شامل ترکیبی از اقدامات درمانی ذیل می‌باشد:

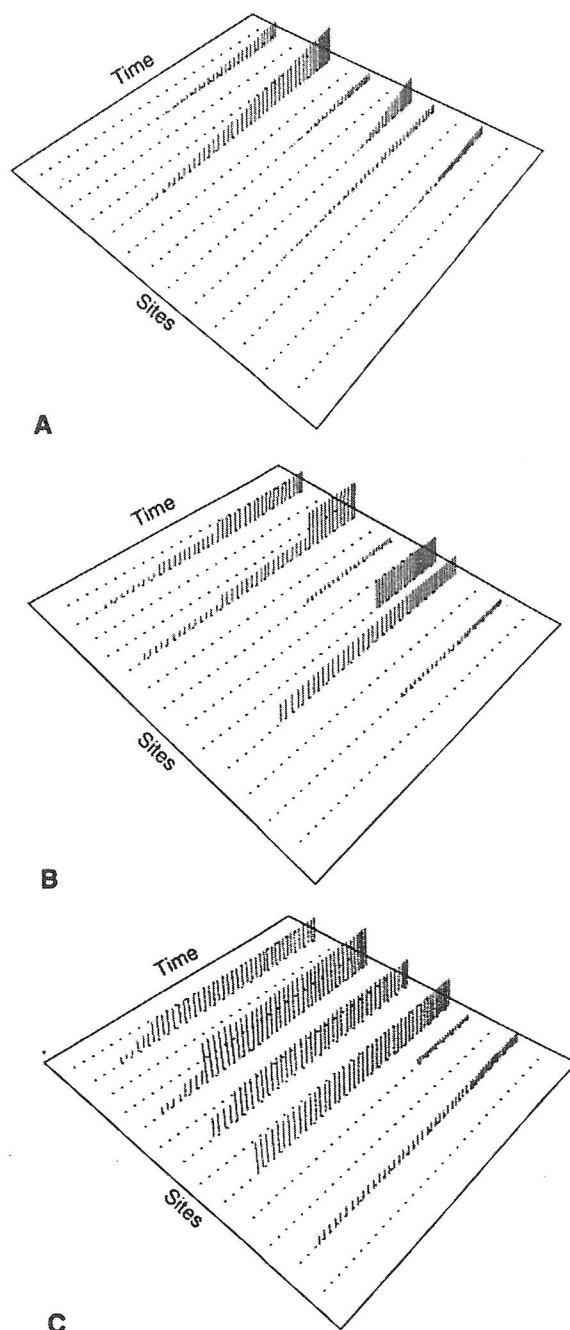
- جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه (scaling and root planning) در عرض ۲۴ ساعت جهت کاهش تعداد ارگانیزم‌های پاتوژن.
- شستشوی زیر لثه‌ای تمام پاکت‌ها با ژل کلرهگزیدین ۱٪، جهت کشتن باکتری‌های باقی مانده.
- مسواک زدن روی زبان با یک ماده antiseptic، جهت کاهش باکتری‌های موجود در ناحیه.
- دهانشویه با یک ماده antiseptic، جهت کاهش باکتری‌های موجود در بزاق و لوزه‌ها.
- مزایای شیوه یک مرحله‌ای full-mouth در موارد زیر نمایان است: (۱) attachment gain، (۲) کاهش عمق پاکت، و (۳) گرایش میکروبیولوژیک.

## تعادل داخل دهانی بین گونه‌های پوسیدگی‌زا و پاتوژن‌های پریدنتال

مطالعات، افزایش نسبت و detection frequency باکتری پوسیدگی‌زای *S.mutans* را تا ۸ ماه پس از دبیریدمان مکانیکی پریدنتال گزارش کردند.

## ارتباط میکروارگانیزم‌های پلاک با بیماری‌های پریدنتال

نظریه رایج در مورد اتیولوژی پریدنتیت، سه گروه از عوامل تعیین‌کننده وقوع یا عدم وقوع پریدنتیت فعال در افراد را مدنظر قرار می‌دهد: (۱) میزبان مستعد، (۲) حضور گونه‌های پاتوژن، و (۳) غیاب، یا نسبت کمی از "باکتری‌های مفید". بنابراین استعداد میزبان تا حدی ارثی



شکل ۹-۴ نمایش دیاگراماتیک از حالت‌های احتمالی پیشرفت بیماری پریدنتال مزمن تخریبی. نواحی مورد بررسی روی محور x، زمان روی محور y و فعالیت بیماری روی محور z نشان داده شده است. (A) بعضی نواحی، attachment loss پیشرونده را در طول زمان نشان می‌دهند. در حالی که در سایر نواحی، تخریب مشاهده نمی‌شود. زمان شروع و مدت تخریب در نواحی مختلف، متفاوت است. (B) مدل انفجاری تصادفی (random burst model). (C) مدل انفجاری چندگانه غیر همزمان (Asynchronous multiple-burst model). تفاوت مدل‌های B و C این است که در مدل C اعم فعالیت بیماری تخریبی در عرض چند سال از زندگی فرد روی می‌دهد.

پنومونی بیمارستانی (nosocomial) و نیز بین پریودنتیت و نتایج منفی بارداری اشاره شده است.

### فرضیه پلاک غیر اختصاصی

در اواسط سده ۱۹۰۰، تصور بر این بود که بیماری‌های پریودنتال در اثر تجمع پلاک در طول زمان روی می‌دهد، که همراه با کاهش پاسخ میزبان و افزایش استعداد میزبان با گذشت سن است. این تفکر، تحت عنوان تئوری پلاک غیر اختصاصی، معرفی شد.

فرضیه پلاک غیر اختصاصی مدعی است که بیماری پریودنتال در اثر "محصولات مضر تمامی فلور میکروبی" ایجاد می‌شود. بر اساس این نظریه، کنترل بیماری پریودنتال وابسته به کنترل میزان تجمع پلاک است. درمان استاندارد متداول برای پریودنتیت با استفاده از روش‌های دبریدمان (غیر جراحی یا جراحی) و بهداشت دهان، همچنان متکی بر حذف پلاک و محصولات آن بوده و بر اساس فرضیه پلاک غیر اختصاصی بنا شده است.

### فرضیه پلاک اختصاصی

فرضیه پلاک اختصاصی بیان دارد که تنها پلاک خاصی پاتوژن بوده، و پاتوژنیسته آن بستگی به حضور یا افزایش میکروارگانیسم‌های خاص دارد. زیرا این ارگانیسم‌ها موادی تولید می‌کنند که در تخریب بافت‌های میزبان نقش دارند. با شناسایی *A. actinomycetemcomitans* به عنوان پاتوژن در پریودنتیت مهاجم موضعی، پذیرش فرضیه پلاک اختصاصی اوج گرفت.

### عوامل مشکل‌زا

تعدادی از عوامل موجب شده‌اند که شناسایی پاتوژن‌های باکتریال در بیماری‌های پریودنتال با مشکل مواجه شود، از جمله: (۱) جداسازی مشکل یا غیرممکن سرهم میکرو ارگانیسم‌ها به دلیل جمعیت میکروبی پیچیده و (۲) ماهیت مزمن بیماری پریودنتال جستجوی پاتوژن‌های باکتریال را پیچیده کرده است. بیماری با سرعت‌های مختلف پیشرفت کرده، و به طور متناوب دوره‌های تخریب بافتی سریع و دوره‌های توقف (remission) را طی می‌کند.

است، اما می‌تواند تحت تأثیر عوامل محیطی و رفتاری، مثل سیگار، استرس، و دیابت قرار گیرد. ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین مارکرهای ژنتیکی خاص (مرتبط با تولید بیش از حد *Interleukin-1*) و استعداد به پریودنتیت اثبات شده است. به ویژه در مورد بیماران *early-onset periodontitis* (شدیداً مستعد)، جوانب ارثی به نظر نقش کلیدی دارد.

شرایط استرس‌زای شدید (مثل طلاق، فشار مالی) احتمالاً به واسطه تأثیر روی عوامل محیطی (مثل سیگار، بهداشت دهان) و تغییر پاسخ ایمنی، تخریب پریودنتال را تشدید می‌کند.

اخیراً، نقش ویروس‌ها (مثل سایتومگالوویروس، ویروس Epstein-Barr، پاپیلوماویروس، و ویروس هرپس) در ایجاد بیماری‌های پریودنتال، احتمالاً از طریق تغییر پاسخ میزبان به محیط میکروبی زیر لثه‌ای، مورد بررسی می‌باشد.

عامل حیاتی، حضور یک یا چند نوع پاتوژن مستعد کلونی‌ساز و به تعداد کافی می‌باشد. اطلاعات واضحی در رابطه با نقش *Actinobacillus actinomycetemcomitans*، *Tannerella forsythia* و *Porphyromonas gingivalis* به عنوان پاتوژن‌های کلیدی وجود دارد. زیرا این باکتری‌ها قویاً با وضعیت بیماری پریودنتال، پیشرفت بیماری، و درمان ناموفق ارتباط دارند. البته، صرف حضور پاتوژن‌های پریودنتال در شیار لثه برای آغاز یا ایجاد التهاب پریودنتال کفایت نمی‌کند. بالا رفتن نسبت یا تعداد این پاتوژن‌ها و رسیدن به توده بحرانی (critical mass) به نظر در پیشبرد فرآیند تخریب بافتی مؤثر، تعیین کننده تر است.

نقش "گونه‌های مفید" در میزبان در پیشرفت بیماری وضوح کمتری دارد. روش اثر آنها به طرق زیر است: (۱) اشغال غیر فعال زیستگاه (۲) محدود کردن قابلیت پاتوژن برای اتصال به سطوح (۳) اثر مخرب روی حیات یا رشد پاتوژن، (۴) اثر روی قابلیت پاتوژن در ایجاد عوامل بیماری‌زا، یا (۵) تجزیه عوامل بیماری‌زای تولید شده توسط پاتوژن. یک نمونه ثابت شده از چنین عمل مفید، اثر *Streptococcus sanguis* روی *A. actinomycetemcomitans* است؛ *S. sanguis* پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) تولید می‌کند که می‌تواند *A. actinomycetemcomitans* را از بین ببرد.

در مطالعات اخیر، به ارتباط احتمالی بین پریودنتیت و

است یا معلول آن. از آن جا که پاتوژن‌های پریدنتال، بی‌هوازی اجباری و سخت رشد (fastidious) میباشند، ممکن است نقش ناچیزی در آغاز بیماری در پاکت‌های لثه‌ای کم عمق داشته و تنها در پاکت‌های پریدنتال عمیق، زیستگاه مناسبی را یافته باشند.

### معیارهای شناسایی پاتوژن‌های پریدنتال

در دهه ۱۸۷۰، Robert Koch معیارهای کلاسیکی را تدوین نمود که بر اساس آن میتوان در مورد این که یک میکروارگانیسم عامل عفونت در انسان است یا خیر، قضاوت نمود. این معیارها، تحت عنوان "اصول Koch"، تصریح می‌کنند که عامل ایجاد کننده بیماری باید شرایط زیر را دارا باشد:

- ۱- باید به طور معمول از افراد آلوده قابل جداسازی باشد.
- ۲- باید در محیط کشت در آزمایشگاه قابل رشد باشد.
- ۳- باید پس از تلقیح به حیوانات آزمایشگاهی مستعد، بیماری مشابهی را ایجاد کند.
- ۴- باید از ضایعات حیوانات آزمایشگاهی بیمار، قابل بازیابی باشد.

به عنوان مثال *Streptococcus mutans*، طبق اصول کخ، به عنوان عامل اتیولوژیک پوسیدگی دندان شناخته شده است. البته، مشکلاتی در کاربرد این معیارها برای سایر بیماری‌ها وجود دارد. در مورد پریدنتیت، سه مشکل اصلی وجود دارد که عبارتند از: (۱) عدم امکان تهیه کشت (مثل بسیاری از اسپیروکت‌های دهان)، (۲) مشکلات اساسی در تعریف نواحی فعال بیماری و تهیه کشت از آن نواحی، و (۳) فقدان نمونه‌های حیوانی خوب برای مطالعات مربوط به پریدنتیت.

*Sigmund Socransky* معیارهایی را پیشنهاد کرد، که از آن طریق میتوان میکروارگانیسم‌های پریدنتال را از نظر پاتوژن بودن یا نبودن مورد بررسی قرار داد. بر این اساس حضور معیارهای زیر برای پاتوژن‌های پریدنتال الزامی است:

- ۱- باید با بیماری ارتباط داشته باشند، یعنی تعداد آنها در نواحی بیمار افزایش یافته باشد.
- ۲- باید در نواحی بهبودی بالینی به دنبال درمان، حذف شده باشند، یا از تعداد آنها کاسته شده باشد.

در حال حاضر، پریدنتیت یک mixed infection در نظر گرفته می‌شود که این مسأله تأثیر قابل توجهی در تشخیص و درمان آن دارد. بر این اساس کلینیسین بایستی برای تشخیص پریدنتیت، حضور تا ۱۰ گونه باکتریال را ارزیابی کند، و البته هنوز مشخص نیست که آیا ترکیبی از بعضی از گونه‌ها پاتوژنیسته بیشتری در مقایسه با بقیه دارند یا خیر. هدف از درمان حذف یا کاهش تعداد پریوپاتوژن‌های کلیدی است. بررسی تعداد پاتوژن‌ها در مقایسه با صرفاً حضور یا عدم حضور آنها ارزش بیشتری دارد. با این حال حتی آزمایش‌های میکروبیولوژیک جدید که تعداد باکتری‌های مورد نظر را بررسی می‌کنند، از مشکلاتی برخوردارند:

مشکلاتی برخوردارند:

- ۱- این شیوه، از اختصاصیت (specificity) معاینات میکروبی به طور چشمگیری می‌کاهد، یعنی دارای نتایج مثبت کاذب است. یعنی ممکن است با وجود مثبت بودن آنالیز میکروبی، بیمار سالم باشد.
- ۲- پی بردن به اتیولوژی پیچیده‌تر می‌شود، زیرا حد آستانه پاتوژن‌های پریدنتال بین سلامت و بیماری ناشناخته و وابسته به بیمار است.
- ۳- در مورد بسیاری از گونه‌ها، تفاوت‌های درون سوشی (intrastrain) قابل توجهی از نظر اطلاعات ژنتیکی یافته شده است. علاوه بر آن، چگونگی پاسخ میزبان نیز نقش اساسی دارد که قابل اندازه‌گیری نیست.
- ۴- از آن جا که با تکنیک‌های جدیدتر فراوانی ردیابی (detection frequency) بالاتری برای تمامی، پاتوژن‌ها حتی در افراد سالم گزارش شده است، ممکن است پاتوژن‌های پریدنتال از گونه‌های endogenous باشند نه exogenous. این مسأله نیز اثر قابل ملاحظه‌ای روی استراتژی‌های درمانی دارد. در مورد گونه‌های endogenous، هدف از درمان کاهش این گونه‌ها است، در حالی که در مورد گونه‌های exogenous، هدف حذف آنها و پیشگیری از عفونت مجدد است.

همچنان این سؤال وجود دارد که آیا حضور میکروارگانیسم‌های خاص در پاکت پریدنتال علت بیماری

زیادی *S. sanguis* و *C. ochraceus* می‌باشند، پس از درمان attachment gain بیشتری را نشان می‌دهند.

### ژنژیویت

در ژنژیویت آزمایشی (experimental gingivitis)، ابتدا در افراد مورد مطالعه، سلامت پریدنتال با بهداشت عالی دهان برقرار شده و به دنبال آن به مدت ۲۱ روز از انجام بهداشت دهان منع می‌شوند. پس از ۳۶ ساعت، پلاک از نظر بالینی قابل رؤیت می‌شود.

مدل ژنژیویت آزمایشی. از روز صفر به بعد که کنترل پلاک متوقف شد، پلاک بتدریج روی سطح دندان‌ها تشکیل شده است. با گذشت زمان ترکیب پلاک تغییر می‌کند، و به سمت گونه‌های گرم منفی‌تر و رادها و فیلامنت‌ها می‌رود، و از روز ۷ به بعد، اسپیریل‌ها و اسپیروکت‌ها ظاهر می‌شوند. از روز سوم به بعد، اولین نشانه‌های التهاب لثه بارز می‌شود. با برقراری مجدد بهداشت دهان، ترکیب پلاک به وضعیت اولیه باز می‌گردد و نشانه‌های ژنژیویت ناپدید می‌شوند.

◀ زمینه میکروبی ژنژیویت ناشی از پلاک دندان‌ها (chronic gingivitis)، شامل نسبت‌های تقریباً مساوی از باکتری‌های گرم مثبت (۵۶٪) و گرم منفی (۴۴٪) و نیز باکتری‌های بی‌هوازی اختیاری (۵۹٪) و بی‌هوازی اجباری (۴۱٪) می‌باشد.

◀ ژنژیویت مرتبط با بارداری، نتیجه التهاب حاد بافت‌های لثه مرتبط با دوران بارداری است. این وضعیت توأم با افزایش هورمون‌های استروئیدی در مایع شیار لثه‌ای و افزایش چشمگیر در میزان *P. intermedia* است، که از استروئیدها به عنوان یک عامل رشدی استفاده می‌کند.

◀ بسیاری از افراد ژنژیویت پایداری را نشان می‌دهند، که هیچ گاه منجر به تخریب انساج پریدنتال نمی‌شود.

### پریدنتیت مزمن

مطالعاتی که به صورت مقطعی در طولانی مدت بر روی جوامع درمان نشده، انجام گرفته است، پیشرفت بیماری را به طور متوسط بین ۰/۰۵ تا ۰/۳ میلیمتر attachment loss در هر سال نشان داده‌اند (یعنی مدل تدریجی یا

۳- باید پاسخ میزبان را، به صورت هومورال یا سلولار، برانگیخته باشد.

۴- باید قادر به ایجاد بیماری در مدل حیوانی باشد.

۵- باید دارای عوامل بیماری‌زا (virulence factors) که میکروارگانیسم را قادر به ایجاد تخریب بافت‌های پریدنتال می‌کند، باشد. براساس این معیارها، نقش *P. gingivalis* و *A. actinomycetemcomitans* به عنوان پاتوژن‌های پریدنتال تأیید شده است.

## میکروارگانیسم‌های مرتبط با بیماری‌های پریدنتال خاص

تعداد کلی باکتری‌ها در نواحی مبتلا به بیماری پریدنتال، ۲ برابر بیش از نواحی سلامت است.

تقریباً تمام پاتوژن‌های کلیدی پریدنتال به غیر از *Campylobacter rectus*، رادها‌های غیر متحرک می‌باشند. در تهیه کشت، به نظر می‌رسد که باکتری‌های حاصل از کشت نواحی سلامت پریدنتال، بیشتر شامل رادها و کوکسی‌های گرم مثبت اختیاری می‌باشند (تقریباً ۷۵٪). نسبت این گروه از میکروارگانیسم‌ها در ژنژیویت به ۴۴٪ و در پریدنتیت به ۱۰ تا ۱۳ درصد کاهش می‌یابد. این میزان کاهش، همراه با افزایش نسبت رادها‌های گرم منفی از ۱۳٪ در فرد سالم، به ۴۰٪ در ژنژیویت و ۷۴٪ در پریدنتیت پیشرفته است.

### سلامت پریدنتال

باکتری‌های مرتبط با سلامت پریدنتال، به طور عمده از گونه‌های گرم مثبت اختیاری و اعضای دسته اسپیروکت‌ها و اکتینومایسس (مثل *S. sanguis*، *S. mitis*، *A. viscosus*، *A. naeslundii*) می‌باشند.

گونه‌های مشخصی از باکتری‌ها نیز برای میزبان نقش محافظتی داشته و یا مفید می‌باشند که عبارتند از: *S. sanguis*، *Veillonella parvula* و *C. ochraceus*. معمولاً تعداد این باکتری‌ها در نواحی سالم که تظاهرات attachment loss ندارند (نواحی غیر فعال)، بالا است، اما برعکس، در نواحی تخریب فعال پریدنتال، تعداد آنها کم است. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که مناطقی که دارای تعداد



اینسایزورهای دائمی را گرفتار می‌کند. این وضعیت تقریباً همواره در افرادی دیده می‌شود که نقص سیستمیک از نظر تعدیل ایمنی دارند، و افراد درگیر اغلب دارای نقص عملکرد نوتروفیلی می‌باشند. در صورت عدم درمان، نوع موضعی اغلب به نوع منتشرتر همراه با attachment loss شدید اطراف تعداد زیادی از دندان‌ها، گسترش می‌یابد. اولین سمپتوم‌های پریودنتیت مهاجم موضعی، در سیستم دندان‌های شیری قابل تشخیص می‌باشد؛ به ویژه به صورت تخریب پریودنتال اطراف دندان‌های کانین و مولرهای دوم. زمینه میکروبی مرتبط با پریودنتیت مهاجم موضعی به طور عمده مرکب از رادهای گرم منفی، کرین دوست (Capnophilic) و بی‌هوازی است.

مطالعات میکروبیولوژیک نشان می‌دهند که تقریباً تمام نواحی بیمار، دارای *A. actinomycetemcomitans* می‌باشند که حتی ممکن است تا ۹۰٪ از کل میکروب‌های کشت داده شده را تشکیل دهند که به عنوان عامل اتیولوژیک اصلی در بیشتر، اما نه تمام موارد پریودنتیت مهاجم موضعی پذیرفته شده است. در این بیماری استفاده توأم دبریدمان مکانیکی و درمان سیستمیک با آنتی‌بیوتیک ضروری است، که می‌تواند در رابطه با قابلیت این ارگانیزم در تهاجم به درون بافت میزبان باشد.

هرپس ویروس‌ها، مثل EBV-1 و HCMV نیز با پریودنتیت مهاجم موضعی ارتباط دارند.

### بیماری‌های پریودنتال نکروزه

به صورت التهاب حاد لته و انساج پریودنتال بروز می‌کند که علامت مشخصه آن نکروز بافت لته‌ای مارژینال و پاییلای بین دندان‌ها است. از نظر بالینی، این شرایط اغلب با استرس یا عفونت HIV (human immunodeficiency virus) همراه می‌باشند.

بیماری‌های نکروزان می‌توانند توأم با درد، بوی بد دهان، و احتمالاً علائم سیستمیک مثل لنفادنوپاتی، تب و بی‌حالی باشند. مطالعات میکروبیولوژیک میزان بالای *P. intermedia*، و به ویژه اسپیروکت‌ها را در ضایعات ژنژیویت زخمی نکروزان نشان می‌دهند. اسپیروکت‌ها قادرند به بافت‌های نکروتیک و حتی به بافت همبندی سالم نفوذ کنند.

(gradual model). زمانی که جوامع در فواصل زمانی کوتاه مدت بررسی شوند، دوره‌های کوتاهی از attachment loss در خلال دوره‌هایی از عدم فعالیت بیماری، مشاهده می‌شود (مدل انفجاری یا burst model).

آزمایشات میکروسکوپی پلاک، در نواحی مبتلا به پریودنتیت مزمن، همواره نسبت بالای اسپیروکت‌ها را نشان داده است. کشت میکروبی پلاکی که از نواحی پریودنتیت مزمن تهیه شده است، درصد بالایی از گونه‌های باکتری‌های بی‌هوازی (۹۰٪) و گرم منفی (۷۵٪) را نشان می‌دهد.

تهاجم *P. gingivalis* و نیز *A. actinomycetemcomitans* به درون نسوج میزبان ثابت شده است، که ممکن است در انواع مهاجم پریودنتیت بالغین حائز اهمیت باشد.

مطالعات اخیر ارتباط بین پریودنتیت مزمن و میکروارگانیزم‌های ویروسی از گروه هرپس ویروس‌ها به ویژه EBV-1 (Epstein-Barr virus-1) و HCMV (Human cytomegalovirus) را نشان می‌دهند. به علاوه، حضور EBV-1 و HCMV در ناحیه زیر لته‌ای، با سطح بالای باکتری‌های پانوژن مثل *P. gingivalis*، *T. forsythia*، *P. intermedia* و *T. denticola* ارتباط دارد.

### گرایش (shift) میکروبی طی بیماری

در مقایسه زمینه میکروبی در شرایط سلامت، ژنژیویت، و پریودنتیت، گرایشات میکروبی زیر قابل شناسایی است:

- ◀ از گرم مثبت به گرم منفی
- ◀ از کوکسی‌ها به رادها (و در مرحله نهایی به اسپیروکت‌ها)
- ◀ از ارگانیزم‌های غیر متحرک به متحرک
- ◀ از بی‌هوازی‌های اختیاری به بی‌هوازی‌های اجباری
- ◀ از گونه‌های مخمر (fermenting) به گونه‌های proteolytic

### پریودنتیت مهاجم موضعی

#### (Localized Aggressive Periodontitis)

این بیماری در حوالی زمان بلوغ ظاهر شده، در خانم‌ها بیش از آقایان مشاهده می‌شود، و معمولاً مولرهای اول و



محیط میکروبی در این نوع فرآیند التهابی مشابه زمینه میکروبی در پریودنتیت است، اما این ارتباط، لزوماً رابطه سببی (causal) نمی‌باشد.

شکست درمان‌های ایمپلنت به طور گروهي در میان بیماران روی می‌دهد، و odds ratio شکست درمان ایمپلنت دوم در بیماران که پیشتر یک ایمپلنت را از دست داده بودند، بیشتر است. این مشاهدات نشان می‌دهد که عوامل "درونی بیمار" (within-patient)، یا عوامل سیستمیک، در شناسایی Implant loss از اهمیت برخوردار می‌باشند.

## ویژگی‌های کلیدی پاتوژن‌های پریودنتال خاص

### *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

یک راد کوچک، کوتاه ( $1-0.4 \mu m$ )، مستقیم یا انحنا دار با انتهای روند است. این باکتری غیر متحرک و گرم منفی است.

**آشکال:** بر اساس تفاوت در ترکیب پلی ساکارییدی این گونه باکتری، چندین بیوتایپ و پنج سروتایپ (a تا e) شناسایی شده‌اند. سوش‌های جدا شده از بیماران آفریقایی لکوتوکسین بیشتری تولید می‌کنند.

**شرایط کشت و شناسایی:** این باکتری به صورت کلونی سفید، شفاف، صاف و غیر همولیتیک روی محیط کشتی blood agar رشد می‌کند؛ به علت تراکم کم آن، *A. actinomycetemcomitans* ترجیحاً روی محیط رشدی خاص (دارای آنتی‌بیوتیک‌های vancomycin و bacitracin جهت توقف رشد سایر گونه‌ها) تحت ۵٪ تا ۱۰٪ دی‌اکسیدکربن، شناسایی می‌شود؛ با این شرایط به صورت کلنی سفید و شفاف (translucent) با ساختار درونی ستاره‌ای شکل ظاهر می‌شوند.

**مشخصات پاتوژنی ویژه:** virulence factor های آن عبارتند از: لیپوپلی ساکارید (endotoxin)، لکوتوکسین (در نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها، و بعضی از لنفوسیت‌ها تخلخل ایجاد می‌کند، که سرانجام به علت فشار اسمتیک سلول می‌میرد)، کلاژناز (تخریب بافت همبندی)، و

## آبسه‌های پریودنشی

آبسه‌های پریودنتال، ضایعات حادی هستند که می‌توانند منجر به تخریب بسیار سریع بافت‌های پریودنتال شوند. این نوع بیماری‌ها، اغلب در بیماران مبتلا به پریودنتیت درمان نشده روی می‌دهد، اما ممکن است در بیماران طی دوره maintenance یا پس از جرمگیری و تسطیح سطح ریشه پاکت‌های عمیق نیز به وقوع بپیوندد.

ممکن است آبسه‌های پریودنتال در غیاب پریودنتیت هم روی دهد، برای مثال، در رابطه با فرو رفتن جسم خارجی (مثل قطعات popcorn، نخ دندان) یا مشکلات اندودنتیک. سمپتوم‌های بالینی معمول در آبسه‌های پریودنتال شامل درد، تورم، چرک، خونریزی حین پروب کردن، و لقی دندان درگیر است.

## پریودنتیت به عنوان تظاهراتی از بیماری سیستمیک

امروزه پریودنتیت پیش از بلوغ (prepubertal periodontitis) را جز این گروه به شمار می‌آورند. زیرا اکثر کودکانی که دچار تخریب شدید پریودنتال شده‌اند، ناهنجاری‌های ایمنولوژیک شدیدی نیز از خود نشان می‌دهند. از موارد نقص ایمنی می‌توان به نقص نوتروفیل‌ها و نقص چسبندگی لکوسیت‌ها اشاره کرد. همچنین موتاسیون ژن کاتپسین C نشان داده شده است. باکتری‌های زیر لثه مرتبط با سایر انواع بیماری‌های پریودنتال نیز در این بیماران یافت می‌شوند. شناسایی تخریب شدید پریودنتال ممکن است یکی از اولین علائم بیماری سیستمیک باشد.

## اختصاصی نبودن میکروب‌ها در پریودنتیت

پاتوژن‌های پریودنتال خاص را نمی‌توان لزوماً مرتبط با بیماری‌های خاص پریودنتال دانست. یعنی نمی‌توان صرف کشف یک یا چند نوع پاتوژن خاص، بیماری خاصی را تشخیص داد. این مسئله به خودی خود از اختصاصیت (specificity) تست‌های میکروبیولوژیک می‌کاهد.

## پری ایمپلنتیت

اصطلاح پری ایمپلنتیت به معنای "فرآیند التهابی" مؤثر بر بافت‌های اطراف ایمپلنت‌های osseointegrated است، و منجر به تحلیل استخوان حمایت کننده ایمپلنت می‌شود.

### **Prevotella nigrescens و Prevotella intermedia**

گونه‌های باکتریال مربوط به گروه Prevotella، رادهای کوتاه، غیر متحرک و گرم منفی می‌باشند.

**اشکال:** در این گروه، P.intermedia و P.nigrescens نسبت به سایر گونه‌های همین گروه خاصیت پاتوژنی بیشتری دارند. **شرایط کشت و شناسایی:** این گونه‌ها در شرایط بی‌هوازی رشد کرده، و روی blood agar پیگمانتاسیون تیره (کلونی‌های قهوه‌ای - سیاه) ایجاد می‌کنند. **مشخصات پاتوژنی ویژه:** گونه‌های Prevotella نسبت به P.gingivalis، کمتر بیماری‌زا (virulent) و پروتئولیتیک می‌باشند.

### **Campylobacter rectus**

C.rectus یکی از ارگانیزم‌های متحرک نادری است که در پریدونتیت نقش دارد. این گونه، راد کوتاه، گرم منفی، انحادار (vibrio) یا مارپیچی شکل است. حرکت آن ناشی از فلاژلای قطبی است.

**شرایط کشت و شناسایی:** در شرایط بی‌هوازی (محفظه بی‌هوازی یا ظرف‌های مخصوص)، رشد کرده، و وقتی سولفید به محیط کشت افزوده شود، با تولید FeS رنگ خاکستری به خود می‌گیرد و پیگمانتاسیون تیره ایجاد می‌کند. **مشخصات پاتوژنی ویژه:** این گونه، مثل A.actinomycetemcomitans، لکوتوکسین ایجاد می‌کند. C.rectus نسبت به P.gingivalis، کمتر بیماری‌زا و پروتئولیتیک می‌باشد.

### **Fusobacterium nucleatum**

F.nucleatum، یک باسیل گرم منفی، شبیه سیگار با دو انتهای تیز است.

**اشکال:** این گروه، به چند زیرگونه [subspecies (SS)]

تقسیم می‌شود که عبارتند از: F. nucleatum ss nucleatum، F. nucleatum ss polymorphum،

F. periodonticum و F. nucleatum ss vincentii.

**شرایط کشت و شناسایی:** در شرایط بی‌هوازی روی blood agar رشد کرده و به راحتی روی محیط کشت اختصاصی قابل شناسایی است.

پروتئاز (قادر به شکستن IgG). به ویژه لکوتوکسین نقش قابل توجهی در پاتوژنیسته A.actinomycetemcomitans دارد.

### **Tannerella forsythia**

T.forsythia، یک راد غیر متحرک، دوکی شکل، دارای اشکال بسیار متغیر (highly pleomorph) و بی‌هوازی اجباری گرم منفی است.

**شرایط کشت و شناسایی:** این باکتری به آهستگی (۱۴ روز برای ایجاد کلونی‌های ریز) و تنها تحت شرایط بی‌هوازی رشد می‌کند و نیاز به عوامل رشدی متعددی (مثل N-acetylmuramic acid) از سایر گونه‌ها (F.nucleatum) دارد. **پاتوژنیسته:** این گونه از باکتری‌ها چندین آنزیم پروتئولیتیک تولید می‌کند، که قادر به تخریب ایمنوگلوبولین‌ها و عوامل سیستم کمپلمان می‌باشند. T.forsythia موجب القاء مرگ برنامه‌ریزی شده (apoptotic) سلول نیز می‌شود.

### **Porphyromonas gingivalis**

P.gingivalis، یک راد غیر متحرک، چند شکلی (شبیه کوکسی تا راد کوتاه) و بیهوازی اجباری گرم منفی است. **اشکال:** از این گونه، ژنوتایپ‌های مختلفی بر اساس نوع کپسول آنها، تعریف شده‌اند.

**شرایط کشت و شناسایی:** در شرایط بی‌هوازی رشد می‌کند، محصول متابولیک نهایی آن از خون (hemin)، موجب پیگمانتاسیون تیره (قهوه‌ای، سبز تیره، یا سیاه) روی blood agar می‌شود. P.gingivalis فعالیت پروتئولیتیک (تجزیه پروتئین‌ها) قوی دارد.

**مشخصات پاتوژنی ویژه:** فیبریای این باکتری پاتوژن در چسبندگی آن نقش داشته، و کپسول آن در مقابل فاگوسیتوز مقاومت می‌کند. عوامل بیماری‌زای آن عبارتند از: پروتئاز، hemolysin و کلاژناز. این گونه باکتری می‌تواند مانع از مهاجرت لکوسیت‌های پلی مورفونوکلاز (PMNs) از میان سد اپیتلیالی شده و در تولید یا تجزیه سیتوکاین‌ها توسط سلول‌های پستانداران مؤثر است. P.gingivalis قادر به هجوم به بافت‌های نرم نیز می‌باشد.

سلولی آنها، گرم منفی است، اما به طور ناچیز رنگ می‌گیرند.

**اشکال:** گونه‌های رده‌بندی شده اسپیروکت‌ها عبارتند از: *Treponema vincentii*، *Treponema denticola*، *Treponema Socranskii* (اغلب مرتبط با پریدنتیت)، و *Treponema pallidum* (مرتبط با سیفلیس ثانویه).

**شرایط کشت و شناسایی:** رشد اسپیروکت‌های دهانی بسیار سخت بوده و نیاز به شرایط کاملاً بی‌هوازی و محیط کشت ویژه دارد.

**مشخصات پاتوژنی ویژه:** توانایی این گونه‌ها در حرکت درون محیط‌های مایع، آنها را قادر به مهاجرت درون مایع شیار لثه‌ای و نفوذ به اپیتلیوم و نیز بافت همبندی می‌کند. بعضی اسپیروکت‌ها توانایی تجزیه کلاژن و حتی عاج را دارند. *T. denticola* آنزیم‌های پروتئولیتیک تولید می‌کند، که می‌تواند ایمنوگلوبولین‌ها (IgG، IgM، IgA) یا عوامل کمپلمان را تجزیه کند.

### تقدیر و تشکر

در این جا لازم می‌دانیم که از همکار گرامی جناب آقای دکتر عباس بهادر هیأت علمی گروه میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران که به تفسیر اصطلاحات تخصصی میکروبیولوژی این فصل از کتاب کارانرا پرداخته‌اند، نهایت تشکر را بجا آوریم.

**مشخصات پاتوژنی ویژه:** این ارگانیزم می‌تواند موجب القاء مرگ برنامه‌ریزی شده (apoptotic) سلول‌های منونوکلئار و پلی مورفونوکلئار شود. از آن جا که فوزوباکتیریا به اکثر ارگانیزم‌های دهانی اتصال می‌یابد (coaggregation)، اعتقاد بر این است که این ارگانیزم‌ها به علت برقراری ارتباط (bridging) بین کلونی‌سازهای اولیه و ثانویه حین کلونی‌سازی (colonization)، از اهمیت برخوردارند.

### *Peptostreptococcus micros*

*P. micros*، یکی از کوکسی‌های نادر در پریدنتیت است. این گونه گرم مثبت بوده و تحت شرایط بی‌هوازی اجباری رشد می‌کند.

### گونه‌های *Eubacterium*

*Eubacterium*، یک راد گرم مثبت، بی‌هوازی اجباری، کوچک و چند شکلی (pleomorphic) است. **اشکال:** چندین گونه *Eubacterium* طبقه‌بندی شده‌اند که عبارتند از: *E. nodatum*، *E. brachy* و *E. timidum*. **شرایط کشت و شناسایی:** این گونه‌ها اگرچه در شرایط بی‌هوازی قادر به رشد می‌باشند، اما روی blood agar استاندارد، به سختی رشد می‌کند.

### *Spirochetes*

اسپیروکت‌ها نماینده گروه متفاوتی از ارگانیزم‌های متحرک و مارپیچی می‌باشند. این باکتری‌ها رادهای مارپیچی شکل با طول ۵-۱۵  $\mu\text{m}$  و قطر ۰/۵  $\mu\text{m}$  می‌باشند. دارای ۳ تا ۸ پیچ نامنظم هستند. اگرچه دیواره

## نقش جرم های دندانی و

## سایر عوامل مستعد کننده

### جرم (Calculus)

◀ کلکلوس روی دندان های طبیعی و پروتزهای دندانی شکل می گیرد. قوام کلکلوس فوق لثه، مانند خاک رس (clay-like) بوده و برداشتن آن از سطح دندان، راحت است. علت شیوع کلکلوس در سطح فاشیال مولرهای بالا، مجرای Stensen در آن ناحیه است؛ و علت شیوع کلکلوس در سطح لینگوال دندان های قدامی پایین، مجاری Wharton (مربوط به غده تحت فکی) و Bartholin (مربوط به غده زیربانی) می باشد.

◀ وقتی که کلکلوس فوق لثه ای، پایی اینتردنتال دندان های مجاور را هم درگیر کند، ساختار پل مانند (bridge-like) بر روی پاپیلاهای دندان های مجاور تشکیل می شود. تقسیم بندی فوق لثه و زیر لثه ای در مورد کلکلوس، بر اساس محل آنها نسبت به مارجین لثه است؛ بنابراین وقتی که لثه تحلیل می یابد، کلکلوس زیر لثه، تبدیل به کلکلوس فوق لثه می شود.

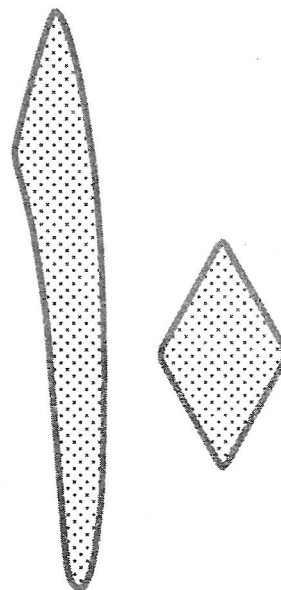
◀ Clerehugh و همکارانش، از پروب WHO#621 به منظور تشخیص و اندازه گیری کلکلوس زیر لثه ای استفاده کردند؛ در ۸۰٪ موارد، اندازه گیری میزان کلکلوس زیر لثه، با این روش در مقایسه با دید مستقیم ناحیه متعاقب extraction دندان، مطابقت داشت.

◀ رنگ کلکلوس فوق لثه، معمولاً سفید یا سفید مایل به زرد است؛ اما رنگ کلکلوس زیر لثه، قهوه ای تیره یا سیاه مایل به سبز می باشد.

◀ کلکلوس زیر لثه، برعکس کلکلوس فوق لثه، اتصال بسیار محکمی با سطح دندان دارد.

◀ معمولاً تشکیل کلکلوس فوق لثه و زیر لثه، توأماً اتفاق می افتد؛ البته ممکنست یکی، بدون حضور دیگری دیده شود. کلکلوس زیر لثه، در پریودنتیت مزمن، تا نزدیک به قاعده پاکت تشکیل می شود؛ اما به JE نمی رسد.

◀ پس از برداشتن پلاک و کلکلوس زیر لثه، التهاب لثه و عمق پاکت کاهش یافته و Clinical attachment به دست می آید (gain of attachment).



- انسیدانس اشکال کریستالی، براساس سن رسوبات، تغییر می‌کند.

#### ◀ ترکیبات ارگانیک (آلی) کلکولوس فوق لثه عبارتند از :

مخلوطی از کمپلکس‌های پروتئین- پلی‌ساکارید، سلول‌های اپی‌تلیالی دسکوآم، لکوسیت‌ها و انواع مختلفی از میکروارگانیسم‌ها.

- ۹۱-۱/۹٪ از اجزا ارگانیک کلکولوس فوق لثه، از کربوهیدرات‌ها می‌باشند (شامل : گلوکز، گالاکتوز، اسید گلوکورونیک، اسید گالاکتورونیک، گلوکز آمین، گالاکتوز آمین، مانوز، رامنوز و آرابینوز).

تمام این اجزا نام برده شده، بجز آرابینوز و رامنوز، در گلیکوپروتئین‌های بزاقی حضور دارند.

- پروتئین‌های بزاقی، ۸۲-۵/۹٪ اجزا ارگانیک کلکولوس را تشکیل می‌دهند و اکثر آمینواسیدها را دارا می‌باشند.

- لیپیدها، ۰/۲٪ از اجزا ارگانیک کلکولوس فوق لثه را تشکیل داده و به صورت چربی‌های خنثی، اسید چرب آزاد، کلسترول، استرهای کلسترول و فسفولیپیدها وجود دارند.

#### ترکیب کلکولوس زیر لثه

##### ◀ مواد معدنی مقدار هیدروکسی آپاتایت در کلکولوس

زیر لثه، مشابه کلکولوس فوق لثه است. مقدار Magnesium Whitlockite در کلکولوس زیر لثه، بیشتر از کلکولوس فوق لثه است. مقدار براشیت و اکتاکلسیم فسفات در کلکولوس زیر لثه، نسبت به کلکولوس فوق لثه کمتر است.

- نسبت کلسیم به فسفر، در کلکولوس زیر لثه بیشتر از کلکولوس فوق لثه است.

- میزان سدیم، با افزایش عمق پاکت‌های پریدنتال، افزایش می‌یابد.

##### ◀ مواد ارگانیک پروتئین‌های بزاقی که در کلکولوس

فوق لثه حضور دارند، در کلکولوس زیر لثه، دیده نمی‌شوند.

##### ترکیب مواد معدنی در کلکولوس دندانی، سنگ

مجاری بزاقی و بافت دندانی کلسیفیه، مشابه است.

◀ کلکولوس فوق لثه و یا کلکولوس زیر لثه واقع در نواحی interproximal، ممکن است در "رادیوگرافی" دیده شوند؛ در این صورت، نمای "رادیوپاک" خواهند داشت؛ اما باید توجه داشت که Sensitivity level در تشخیص کلکولوس توسط رادیوگرافی، پایین است. محل کلکولوس در رادیوگرافی، نمی‌تواند نشانه عمق پاکت باشد؛ چون اپیکالی‌ترین قسمت پلاک، کاملاً کلسیفیه نبوده و در رادیوگرافی قابل مشاهده نیست.

#### ترکیب کلکولوس

##### ترکیب کلکولوس فوق لثه

◀ مواد معدنی ۷۰-۹۰٪ کلکولوس فوق لثه، از مواد معدنی (inorganic) است. اجزا معدنی کلکولوس فوق لثه، عبارتند از :

۷۵/۹٪ فسفات کلسیم  $(Ca_3(PO_4)_2)$

۳/۱٪ کربنات کلسیم  $(CaCO_3)$

و مقادیر ناچیز فسفات منیزیم  $(Mg_3(PO_4)_2)$  و سایر فلزات درصد اجزا معدنی در کلکولوس، مشابه سایر بافت‌های کلسیفیه در بدن است :

۳۹٪ کلسیم، ۱۹٪ فسفر، ۱/۹٪ دی اکسید کربن، ۰/۸٪

منیزیم و مقادیر ناچیز سدیم، استرانسیوم، برم، مس، منگنز، تنگستن، طلا، آلومینیوم، سیلیکون، آهن و فلوراید.

- حداقل ۲/۳ اجزا معدنی در کلکولوس فوق لثه،

دارای ساختار کریستالی می‌باشند. ۴ کریستال

اصلی در کلکولوس عبارتند از :

هیدروکسی آپاتایت تقریباً ۵۸٪

Magnesium Whitlockite، تقریباً ۲۱٪

اکتاکلسیم فسفات، تقریباً ۱۲٪

براشیت (Brushite)، تقریباً ۹٪

- معمولاً در یک نمونه از کلکولوس، ۲ یا چند نوع از

کریستال‌ها یافت می‌شوند.

- هیدروکسی آپاتایت و اکتاکلسیم فسفات، بیشترین

شیوع را داشته و در ۹۷-۱۰۰٪ نمونه‌های کلکولوس

فوق لثه یافت می‌شوند.

- براشیت، در ناحیه قدام مندیبل شایع‌تر است و

Magnesium Whitlockite در نواحی خلفی

شایع‌تر است.

تفاوت در اتصال کلکلوس به سطح دندان در سختی یا سهولت حذف آن، مؤثر است؛ چهار روش اتصال کلکلوس به دندان، عبارتند از:

- ۱- اتصال به دندان به واسطه پلیکل ارگانیک.
- ۲- گیر مکانیکی (mechanical locking) به ناهمواری‌های سطحی مثل لاکونای تحلیلی و پوسیدگی.
- ۳- تطابق (adaptation) نزدیک بین فرورفتگی‌های سطح کلکلوس و سطوح شیب‌دار سطح سمتموم.
- ۴- نفوذ باکتری کلکلوس به داخل سمتموم.

کلکلوسی که عمیقاً در سمتموم مدفون شده است، ممکن است از نظر مورفولوژی مشابه سمتموم به نظر آید و بنابراین **Calculocementum** نامیده می‌شود.

کلکلوس، پلاک دندانی است که مینرالیزه شده است. پلاک نرم، به واسطه رسوب نمک‌های معدنی، سخت می‌شود. این وضعیت، بین اولین و چهاردهمین روز تشکیل پلاک، آغاز می‌شود؛ البته وقوع کلسیفیکاسیون در عرض ۸-۴ ساعت هم گزارش شده است.

پلاک‌های کلسیفیه، ممکن است در عرض ۲ روز، ۵۰٪، و در عرض ۱۲ روز، ۹۰-۶۰٪ مینرالیزه شوند. البته، تمام پلاک‌ها، الزاماً تحت فرآیند کلسیفیکاسیون قرار نمی‌گیرند. پلاک‌های اولیه، مواد معدنی کمی دارند و هر چه به سمت کلکلوس پیش می‌روند، میزان مواد معدنی پلاک بیشتر می‌شود.

پلاکی که به کلکلوس تمایز نمی‌یابد، در عرض ۲ روز به حداکثر ظرفیت معدنی خود (حد آستانه) می‌رسد. حضور میکروارگانیسم‌ها، برای تشکیل کلکلوس، ضروری نمی‌باشد (کلکلوس در حیوانات germ-free هم ایجاد می‌شود).

منشأ کلکلوس فوق لثه، بزاق است؛ منشأ کلکلوس زیر لثه، GCF (ترانسودای سرم) است.

پلاک قادر است که کلسیم را در خود به ۲۰-۲ برابر غلظت آن در بزاق برساند.

پلاک اولیه، در افراد Heavy calculus former، حاوی کلسیم بیشتر، ۳ برابر فسفر و میزان پتاسیم کمتر نسبت به افراد Non-calculus former است. در مینرالیزاسیون پلاک، فسفر، مهمتر از کلسیم است.

طی فرآیند کلسیفیکاسیون، یون کلسیم به کمپلکس کربوهیدرات- پروتئین در ماتریکس ارگانیک باند می‌شود و نمک کریستالی فسفات کلسیم رسوب می‌کند.

کریستال‌ها، ابتدا در ماتریکس بین سلولی و روی سطوح باکتریال و در نهایت، درون باکتری‌ها تشکیل می‌شوند.

کلسیفیکاسیون پلاک، از سطوح متصل به دندان آغاز می‌شود. کانون‌های کلسیفیکاسیون، کم‌کم بزرگتر شده و به هم متصل می‌شوند تا یک توده کلکلوس را تشکیل می‌دهند. ممکن است همزمان با کلسیفیکاسیون، ترکیبات باکتریال و کیفیت رنگ‌پذیری پلاک تغییر کند. طی پیشرفت کلسیفیکاسیون، تعداد باکتری‌های فیلamentوس افزایش یافته و کانون‌های کلسیفیکاسیون، از فرم بازوفیلیک به فرم ائوزینوفیلیک تغییر می‌کنند؛ همچنین شدت رنگ‌پذیری و اکسشن  $\text{paS}^+$  (periodic acid-Schiff positive) کم می‌شود؛ گروه‌های سولفیدریل و آمینونیز کاهش می‌یابند و در عوض، با "تولئیدن بلو" رنگ می‌پذیرند که در ابتدا ارتوکروماتیک است؛ اما متاکروماتیک شده و ناپدید می‌گردد. شروع کلسیفیکاسیون و سرعت تولید کلکلوس در افراد مختلف، متفاوت است. حتی در دندان‌های مختلف و در زمان‌های مختلف در یک شخص هم متفاوت است.

افزایش متوسط میزان کلکلوس به طور روزانه، در افراد Calculus former، ۰/۱٪ تا ۰/۱۵٪ وزن خشک می‌باشد.

ممکن است پس از تشکیل حداکثر میزان کلکلوس، از میزان آن، کاسته شود؛ زمان مورد نیاز برای رسیدن به حداکثر میزان کلکلوس، ۱۰ هفته و ۶ ماه گزارش شده است.

اتصال ساده جرم به مینا از طریق پلیکل آلی، موجب می‌شود که دندانپزشک قادر باشد که به راحتی توسط اسکالر (scalers) و کورت‌ها جرم را بردارد. البته، درهم گیر کردن جرم و CEJ یا به ناهمواری‌های سطح ریشه، برداشتن جرم را مشکل‌تر می‌کند. نفوذ جرم به داخل سمتموم منجر به تغییر چشمگیری در تکنیک‌های برداشتن جرم می‌شود. تسطیح ریشه (Root planning)، جهت ایجاد یک سطح صاف و بدون جرم نیاز به برداشتن سمتموم سطحی دارد. این تکنیک، یکی از مشکل‌ترین مهارت‌های بالینی در دندانپزشکی است؛ زیرا نیاز به قابلیت کنترل کورت جهت ایجاد سطح شیشه مانند، و نیز قابلیت لمسی برای تشخیص نقطه پایایی عمل دارد. مهمترین اقدام در درمان پریودنتال کنترل التهاب است که تا حدی با حذف پلاک و جرم و کنترل عوامل مستعد کننده صورت می‌گیرد.



۲- Seeding agents ، کانون‌های کوچک کلسیفیکاسیون را می‌سازند. این کانون‌های کوچک، با بزرگ شدن و اتصال به یکدیگر، "توده کلسیفیه" را ایجاد می‌کنند. این نظریه، تحت عنوان "نظریه epitactic" یا "Heterogenous nucleation" شناخته می‌شود. به نظر می‌رسد که ماتریکس بین سلولی پلاک نقش مهمی در ایجاد Seeding agent داشته باشد. ممکن است کمپلکس‌های کربوهیدرات-پروتئین (به واسطه خارج کردن کلسیم از بزاق [chelation] و باند شدن با آن برای تشکیل هسته‌ها)، کلسیفیکاسیون را آغاز کنند.

مینرالیزاسیون پلاک، به طور خارج سلولی، در اطراف باکتری‌های  $gr^-$  و  $gr^+$  آغاز می‌شود؛ البته، ممکن است مینرالیزاسیون، به صورت داخل سلولی هم آغاز شود. میکروارگانیسم‌های فیلامنتوس، دیفترئید، باکتریونما و ویلونلا (veillonella)، توانایی تشکیل کریستال‌های آپاتایت داخل سلولی را دارند. به نظر می‌رسد که باکتری‌ها در مینرالیزاسیون پلاک، نقش غیرفعال (passive) داشته باشند.

بین حضور کلکلوس و شیوع gingivitis، ارتباط مثبتی وجود دارد؛ اما این ارتباط به بزرگی ارتباط بین حضور پلاک و شیوع gingivitis نیست.

در افراد جوان وضعیت پریدونتال، بیشتر بستگی به تجمع پلاک دارد تا تجمع کلکلوس؛ اما در افراد مسن، این وضعیت برعکس است (انسیدانس کلکلوس، gingivitis و بیماری پریدونتال، با افزایش سن، زیاد می‌شود).

پلاک مینرالیزه نشده روی سطح کلکلوس محرک اصلی پریدونشیم است؛ اما قسمت کلسیفیه زیرین، می‌تواند یک فاکتور مساعد کننده (contributing factor) باشد. احتمالاً، کلکلوس زیر لثه، بیشتر "محصول" پاکت پریدونتال است تا علت آن. کلکلوس به خودی خود، آزار دهنده لثه نمی‌باشد؛ بلکه کلکلوس، یک کانون دائمی برای تجمع پلاک ایجاد می‌کند و موجب تماس دائم پلاک با لثه می‌شود.

**ماتریا آلبا** ماتریا آلبا، شامل تجمعی از میکروارگانیسم‌ها، سلول‌های اپی‌تلیالی دسکوآم، لکوسیت‌ها و مخلوطی از پروتئین‌ها و لیپیدهای بزاقی است. در ماتریا آلبا، تکه‌های

پدیده برگشتی (Reversal Phenomenon) کاهش از حداکثر تجمع کلکلوس، تحت "پدیده Reversal" شناخته می‌شود. علت احتمالی این پدیده، آسیب‌پذیری کلکلوس حجیم نسبت به سایش مکانیکی ناشی از غذا، گونه، لب و زبان می‌باشد.

**خمیر دندان‌های ضد جرم (Antitartar یا Anticalculus)** پدید آورندگان این خمیر دندان‌ها، ادعا می‌کنند که این نوع خمیر دندان‌ها، قادر به کاهش در کمیت و کیفیت کلکلوس می‌باشند و برداشت آنها را توسط کلینیسین آسان می‌کنند. این محصولات در مورد بعضی از بیماران مفید به نظر می‌رسند.

دو تئوری در مورد مکانیزم مینرالیزاسیون کلکلوس :

۱- رسوب مواد معدنی ناشی از افزایش موضعی در میزان اشباعیت یون‌های کلسیم و فسفات است که به طرق زیر به دست می‌آید :

**الف)** افزایش pH بزاق، موجب رسوب نمک‌های فسفات کلسیم می‌شود. ممکن است pH در نتیجه ۱- کمبود دی‌اکسید کربن و تشکیل آمونیاک توسط باکتری‌های پلاک و یا ۲- تجزیه پروتئین حین دوره رکود (stagnation) بالا رود.

**ب)** پروتئین‌های کلئیدی در بزاق، به یون‌های کلسیم و فسفات باند می‌شوند و یک محلول فوق اشباع حاوی نمک‌های "فسفات کلسیم" ایجاد می‌شود. با رکود بزاق، کلئیدها از بین رفته و محلول یونی فوق اشباع به صورت نمک‌های فسفات کلسیم رسوب می‌کند.

**ج)** آنزیم فسفاتاز آزاد شده از پلاک دندانی، سلول‌های اپی‌تلیالی دسکوآمه شده یا باکتری‌ها از طریق هیدرولیز کردن فسفات ارگانیک بزاق و تبدیل آن به یون فسفات آزاد موجب رسوب فسفات کلسیم می‌شود.

**آنزیم استراز** (موجود در کوکسی‌ها و فیلامنتوس‌ها، لکوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیالی دسکوآم پلاک دندانی)، ممکن است موجب شروع کلسیفیکاسیون شود. آنزیم استراز، استرچرب را هیدرولیز، و تبدیل به اسید چرب آزاد می‌کند. اسید چرب آزاد، با کلسیم و منیزیم، صابون‌هایی را تشکیل می‌دهد که بعداً به نمک‌های فسفات کلسیم غیر قابل حل تبدیل می‌شوند.

غذایی وجود ندارد؛ اگر هم وجود داشته باشد، بسیار ناچیز است. همچنین در ماتریا آلبا الگوی داخلی منظمی که در پلاک مشاهده می‌شود، وجود ندارد. رنگ ماتریا آلبا، زرد یا سفید مایل به خاکستری است. قوام آن نرم و چسبناک است؛ البته، تا حدی نسبت به پلاک دندانی، چسبندگی کمتری به دندان دارد.

اثر تحریکی ماتریا آلبا به لثه، به علت باکتری‌ها یا محصولات باکتریال درون آن است.

**دبری غذایی** اکثر دبیری‌های غذایی، توسط آنزیم‌های باکتریال، سریعاً حل می‌شوند و توسط جریان بزاق و عمل مکانیکی زبان، لب و گونه، از محیط دهان تمیز می‌شوند. سرعت تمیز شدن دبیری غذا از دهان، بستگی به نوع غذا و خود فرد دارد.

محلول‌های آبکی معمولاً در عرض ۱۵ دقیقه از محیط دهان تمیز می‌شوند؛ ولی غذاهای چسبناک، ممکن است بیش از یک ساعت هم در دهان بمانند.

دبری غذایی، منشأ پلاک دندانی، نمی‌باشد، همچنین دبیری غذایی، نقش مهمی در ایجاد gingivitis ندارد. اگرچه میکروفلور دهان، مهمترین تعیین کننده وضعیت لثه‌ای است، تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که "زنجیره‌های کوتاه اسید کربوکسیلیک" که در ذرات باقیمانده غذایی یافت می‌شوند، می‌توانند اثر مهمی روی وضعیت پریدنتال داشته باشند.

**Dental stain** مشکل Stain، به طور اولیه مسأله زیبایی است و موجب التهاب لثه نمی‌شود. عوامل ایجاد کننده stain روی دندان‌ها، عبارتند از: محصولات تنباکو، قهوه، چای، دهانشویه‌های خاص و غذاهای رنگی.

### سایر عوامل مستعد کننده

ترمیم یا پروتز که وضعیت پریدنتیسم را به مخاطره می‌اندازد، از عوامل Iatrogenic می‌باشد. **overhang** در مارجین‌ها از دو طریق به سلامت پریدنتیسم آسیب می‌رسانند:

- ۱- تغییر در بالانس اکولوژیک در سالکوس لثه به سمت باکتری‌های gr<sup>+</sup> بی‌هوازی.
- ۲- حذف پلاک توسط بیمار در آن نواحی مشکل می‌شود (دسترس‌ی مشکل برای بیمار).

شیوع overhang در مارجین پروگزیمال، در مطالعات مختلف، مقادیر متفاوتی گزارش شده است (۷۵-۱۶۷٪). بین نقص مارجینال ترمیم و کاهش ارتفاع استخوان آلونل، ارتباط آماری واضح و بالایی گزارش شده است. برداشت مارجین overhang، موجب کاهش التهاب لثه و کمی افزایش در ارتفاع استخوان آلونل در رادیوگرافی می‌شود.

**حضور مارجین رستوریشن در زیر لثه**، حتی در مورد رستوریشن‌های با کیفیت بالا، موجب افزایش تجمع پلاک، التهاب لثه و افزایش GCF می‌شود.

میزان سلامت بافت پریدنتال در اطراف دندان‌های دارای مارجین فوق لثه‌ای، مانند دندان‌های بدون رستوریشن است. فاکتور مساعد کننده اصلی در ایجاد التهاب لثه در مارجین زیر لثه‌ای، زبری (Roughness) مارجین است.

در مارجین‌های زیرلثه‌ای، معمولاً یک فاصله (gap) ۲۰-۴۰ میکرونی بین مارجین رستوریشن و قسمت تراش نخورده دندان وجود دارد.

**کراون undercontoured**، به اندازه‌ای که سابقاً تصور می‌شد، تخریب کننده به نظر نمی‌رسد. بهترین محل cervicoocclusal برای تماس دندان‌های خلفی در ناحیه بزرگترین قطر مزیدویستالی دندان (که عموماً درست در اپیکال مارجینال ریج دندان قرار دارد) می‌باشد.

**Food Impaction** فشرده شدن غذا به داخل پریدنتیسم توسط نیروهای اکولوزالی، Food Impaction نامیده می‌شود. کاسپ مقابل که غذا را با فشار وارد امبرژور اینترپروگزیمالی می‌کند، "plunger cusp" نام دارد. Food Impaction، مخصوصاً زمانی دیده می‌شود که به علت عدم جایگزینی دندان از دست رفته، دندان‌های مجاور Tilt یافته و به عنوان plunger cusp عمل می‌کنند.

تماس پروگزیمالی محکم و دست نخورده، مانع از فشرده شدن غذا به داخل فضای امبرژور اینترپروگزیمال می‌شود؛ در حالی که تماس ضعیف یا باز بین دندان‌ها، غذا را به سمت impaction سوق می‌دهد.

Hirschfeld، ۴ فاکتور را به عنوان عوامل مسئول Food Impaction معرفی کرد:

- ۱- سایش اکولوزالی ناهمسان (uneven)
- ۲- باز شدن تماس بین دندانی در نتیجه از دست رفتن ساپورت پروگزیمالی یا متعاقب اکستروژن شدن دندان

Anterior open bite و Tongue Thrust در این موارد اغلب در sextant قدامی بالا، ژنژیویت مارجینال و پاپیلری دیده می‌شود؛ اما نقش تنفس دهانی به عنوان فاکتور اتیولوژیک موضعی نامشخص است.

#### نمای هیستولوژیک دندان در Traumatic occlusion

- ۱- فضای PDL در ناحیه Subcrestal، وسیع شده است.
- ۲- کاهش میزان کلاژن الیاف oblique و Horizontal در PDL.
- ۳- افزایش در واسکولاریتی و ارتشاح لکوسیتهی.
- ۴- افزایش در تعداد استئوکلاست‌ها روی لبه استخوان آلوئل.

این تغییرات، متفاوت از تغییرات التهابی ناشی از پلاک دندانی است؛ در ضمن، در اکلوزن تراماتیک، تغییرات پریدنتال، اپیکالی تر قرار دارند.

**دستگاه‌های ارتودنسی**، نه تنها روی تجمع پلاک و در نتیجه التهاب لثه اثر می‌گذارند، بلکه موجب تغییر اکوسیستم لثه نیز می‌شوند (پس هم تغییر کمی و هم کیفی در پلاک دندانی ایجاد می‌کنند)؛ به دنبال قرار دادن باندهای ارتودنسی در سالکوس لثه، میزان *Prevotella intermedia*، *Prevotella melaninogenica* و *Actinomyces odontolyticus* افزایش یافته و نسبت میکروارگانیسم‌های اختیاری کاهش می‌یابد.

- در مطالعه‌ای مشاهده شد که در ۸۵٪ از کودکانی که دستگاه ارتودنسی داشتند، حداقل در یک ناحیه، باکتری A.a مشاهده شد (در مقایسه با گروه کنترل، که فقط در ۱۵٪ موارد، از نظر A.a مثبت بودند).
- اگرچه نیروهای متوسط ارتودنسی معمولاً منجر به ترمیم و remodeling استخوان می‌شوند، اعمال نیروهای ارتودنسی بیش از حد، می‌تواند موجب نکروز PDL و استخوان آلوئل مجاور شوند. در ضمن، نیروهای ارتودنسی بیش از حد، احتمال تحلیل اپیکالی ریشه را زیاد می‌کنند.
- شیوع تحلیل شدید ریشه (تحلیل ریشه بیش از  $\frac{1}{3}$  طول ریشه)، در نتیجه درمان ارتودنسی در نوجوانان، ۳٪ تخمین زده می‌شود.

۳- مورفولوژی غیر طبیعی مادرزادی دندان

۴- قرار دادن رستوریشن‌های نامناسب

اما حضور حالت غیر طبیعی در تماس‌های پروگزیمالی، الزاماً منجر به Food Impaction و بیماری پریدنتال نمی‌شود. همچنین اوربایت قدامی بیش از حد، می‌تواند منجر به Food Impaction در سطوح پالاتال قدام بالا و سطوح لیال قدام پایین شود. این مسأله می‌تواند یکی از علل attachment loss و تحلیل لثه در این ناحیه باشد.

به طور کلی، مواد ترمیمی، به خودی خود، آزار دهنده بافت‌های پریدنتال نمی‌باشند؛ یک استثناء در این مورد، آکريل‌های self-cure هستند.

پلاکی که در مارجین رستوریشن شکل می‌گیرد، مشابه با پلاکی است که روی دندان مجاور بدون رستوریشن قرار دارد. ترکیب پلاک روی تمام مواد رستوریتیو، مشابه است؛ یک استثناء، پلاک روی رستوریشن‌های "سیلیکات" است. تماس پانتیک با بافت زیرینش، باید بسیار ملایم باشد. حضور پروتز متحرک پارسیل، نه تنها موجب تغییرات کمی در پلاک دندانی می‌شود؛ بلکه حضور میکروارگانیسم‌های "اسپیروکت" را نیز ترغیب می‌کند. حین قالب‌گیری، اگر به retraction cord، فشار اپیکالی زیادی اعمال شود، ممکن است دبری‌ها به داخل پریدنشیسم وارد شده و باعث واکنش جسم خارجی شوند.

عدم جایگزینی دندان مولر اول از دست رفته در فک پایین، می‌تواند منجر به عواقب زیر شود:

اولین تغییر، Tilt یا تمایل مزیالی مولر دوم و سوم مندیبل و اکستروژ شدن مولر اول ماگزایلا است؛ در نتیجه، کاسپ دیستالی مولر دوم مندیبل (که به نظر اکستروژ شده است)، به عنوان plunger cusp عمل کرده و بین مولر اول و دوم ماگزایلا قرار می‌گیرد و با حرکت مولر دوم ماگزایلا به سمت دیستال، تماس بین مولرها را باز می‌کند.

پس با extraction دندان مولر اول مندیبل و جایگزین نشدن آن، احتمال Food Impaction بین مولرهای اول و دوم ماگزایلا وجود دارد. البته، این تغییرات، همیشگی نیستند.

منجر به Tongue Thrust، منجر به anterior open bite می‌شود؛ تنفس دهانی، ممکن است همراه با عادت

می‌گیرد که بیمار برای اولین بار، مسواک جدید استفاده می‌کند.

اگر مسواک زیر عمود بر سطح لثه و با فشار زیاد به کار برده شود، می‌تواند موجب ایجاد ضایعات سوراخ شکل (puncture) روی لثه شود. اگر تکه‌ای از موی مسواک (bristle) در لثه بماند، موجب "آبسه حاد لثه‌ای" می‌شود.

۲- آسیب مزمن ترامای مزمن ناشی از مسواک، منجر به تحلیل لثه همراه با برهنگی سطح ریشه می‌شود. Interproximal attachment loss، معمولاً متعاقب پریودنتیت وابسته به پلاک روی می‌دهد؛ در حالی که buccal & lingual attachment loss، در نتیجه سایش ناشی از مسواک ایجاد می‌شود.

استفاده نادرست از نخ دندان، می‌تواند موجب پارگی پاپی بین دندانی شود.

تماس اتفاقی دهان با مواد شیمیایی مثل فتل و نیترا نقره، استفاده موضعی از داروهای تخریب کننده بافتی مثل آسپیرین یا کوکائین و استفاده غیر اصولی از دهانشویه‌های قوی مثال‌هایی از مواد شیمیایی تحریکی لثه می‌باشند.

### مصرف دخانیات

سیگاری‌ها نسبت به غیر سیگاری‌ها، attachment loss و bone loss بیشتری دارند. تعداد پاکت‌های عمیق و میزان تشکیل کلکلوس نیز در سیگاری‌ها بیشتر است؛ با این وجود، تمایل به التهاب لثه، در سیگاری‌ها، کمتر است.

بسته به این که کدام شاخص کلینیکی در ارزیابی بیماری پریودنتال به کار برده شود، در سیگاری‌ها، احتمال پیشرفت بیماری پریودنتال نسبت به غیر سیگاری‌ها، ۶-۲ برابر است. احتمال ابتلا به بیماری پریودنتال در سیگاری‌های متوسط (moderate smokers) [15-30 pack years]، نسبت به غیر سیگاری‌ها، ۲/۷۷ برابر، بیشتر است.

احتمال ابتلا به بیماری پریودنتال در افراد شدیداً سیگاری (Heavy smokers) [≥30 pack years] نسبت به غیر سیگاری‌ها، ۴/۷۵ برابر، بیشتر است.

[pack years : تعداد سیگار مصرفی در روز ضربدر تعداد سال‌هایی که بیمار سیگار می‌کشد].

• انسیدانس تحلیل متوسط و شدید ریشه در اینسایزورها در بالغین بین ۴۵-۲۰ سال، قبل از درمان ارتودنسی، ۲٪ و بعد از درمان ارتودنسی، ۲۴/۵٪ گزارش شده است.

• در درمان ارتودنسی، باید از اعمال نیروهای بیش از حد و حرکت سریع دندانی، اجتناب شود.

• اغلب دندان‌های نهفته (impact) که با روش جراحی، اکسپوز می‌شوند و با درمان ارتودنسی به رویش آنها کمک می‌شود، بیش از ۹۰٪ (۹۰٪ >) attachment آنها دست نخورده باقی می‌ماند.

• الیاف لثه‌ای dento alveolar (که در لثه مارجینال و چسبنده قرار می‌گیرند)، طی حرکات چرخشی دندان، در اثر نیروهای ارتودنسی، تحت کشش قرار می‌گیرند؛ بریدن این الیاف لثه‌ای، به همراه دوره‌ای از retention، می‌تواند انسیدانس relapse درمان ارتودنسی را کاهش دهد.

◀ اغلب پس از extraction دندان مولر سوم نهفته، در دیستال مولر دوم مجاور آن، نقص ورتیکالی استخوان دیده می‌شود. این اثر Iatrogenic، ربطی به طرح فلپ ندارد؛ بلکه به نظر می‌رسد که این وضعیت اغلب در افراد بزرگتر از ۲۵ سال (بعد از جراحی مولر سوم)، دیده می‌شود.

### ترامای مرتبط با جواهرات دهانی

از اثرات استفاده از این جواهرات تیز و نافذ می‌توان به تحلیل لثه در سمت لینگوال و تشکیل پاکت و شواهد رادیوگرافیک تحلیل استخوان (در صورت مصرف barbell های زبانی) اشاره کرد. همچنین لب پریدگی دندان‌های قدامی پایین از عوارض دیگر آنهاست. لازم است که بیماران در مورد عواقب قرار دادن جواهرات دهانی آگاهی یافته و از انجام چنین اعمالی اجتناب کنند.

### ترامای مسواک

۱- آسیب حاد یکی از عوارض مهم مسواک زدن بسیار شدید و خشن، اریتم منتشر و برهنگی لثه چسبنده در سرتاسر دهان می‌باشد. علائم سایش (Abrasion) حاد لثه، معمولاً وقتی مورد توجه قرار

۲- کسب attachment و ۳- افزایش ارتفاع استخوان آلوئل، نسبت به غیر سیگاری‌ها کمتر است.

در افراد Heavy smoker، میزان root coverage با تکنیک Thick Free gingival graft به دست آمده است، نسبت به افراد غیر سیگاری کمتر است؛ در حالی که مطالعات در مورد اثر سیگار روی Subepithelial connective tissue graft، به نتیجه قطعی نرسیده‌اند.

موفقیت ایمپلنت در افراد غیر سیگاری طی یک دوره ۶ ساله، بیش از ۹۵٪ گزارش شده است؛ اما در افراد سیگاری، این مقدار کمتر از ۸۹٪ است.

بیمارانی که از ۱ هفته قبل از جراحی ایمپلنت، تا مدت ۸ هفته بعد از جراحی ایمپلنت سیگار نکشیدند، فقط به اندازه ۱/۳ افرادی که سیگار را ترک نکردند، failure در ایمپلنت داشتند. میزان Implant failure در این افراد، مشابه افراد غیر سیگاری گزارش شده است. اگرچه، سایر مطالعات گذشته‌نگر در مورد ایمپلنت، سیگار را جز متغیرهای در ارتباط با failure نمی‌دانند.

سیگار، اثر منفی روی درمان پریودنتال دارد؛ با این حال درمان پریودنتال، وضعیت انساج پریودنتال را چه در افراد سیگاری و چه غیر سیگاری بهبود می‌بخشد.

شیوع و شدت بیماری پریودنتال در افرادی که سابقاً سیگار می‌کشیدند و در حال حاضر ترک کرده‌اند (Former smokers)، نسبت به افرادی که در حال حاضر سیگار می‌کشند (Current Smokers) کمتر، و نسبت به افراد غیر سیگاری بیشتر است. اما در Former smokers، تخریب قبلی پریودنشی، قابل برگشت نمی‌باشد.

(Non-smokers < Former smokers < Current Smokers)

افزایش شیوع و شدت بیماری پریودنتال

(Non-smokers = Former smokers > Current Smokers)

افزایش پاسخ به درمان پریودنتال

احتمالاً منافع ترک سیگار روی درمان پریودنتال ربطی به تعداد سال‌هایی که از زمان ترک سیگار می‌گذرد، ندارد؛

به نظر می‌رسد که سیگار کشیدن یک فاکتور مساعد کننده (contributing factor) در بروز پریودنتیت باشد. در بیماران سیگاری که در دوره Periodontal Maintenance قرار دارند، احتمال آن که دندان‌هایشان را از دست بدهند؛ در مقایسه با همین افراد غیرسیگاری، طی یک دوره ۵ ساله، ۲ برابر است.

سیگار، یکی از مهمترین عوامل خطر ساز است که در حال حاضر برای پیش‌بینی گسترش و پیشرفت بیماری پریودنتال، مورد تأیید می‌باشد.

این مسأله که تعداد میکروب‌های پاتوژن زیر لثه در سیگاری‌ها، نسبت به غیر سیگاری‌ها بیشتر است، در بعضی از مطالعات به اثبات نرسیده است، اما به نظر بعضی از محققین، یکی از علل کاهش پاسخ به درمان غیر جراحی در سیگاری‌ها، این است که مهار کردن باکتری‌ها در سیگاری‌ها، مشکل‌تر از غیر سیگاری‌ها است.

کاهش پاسخ میزبان (برای مثال در اثر سیگار)، می‌تواند موجب افزایش استعداد به بیماری پریودنتال (که علت اصلی آن پلاک باکتریال است)، شود.

در سیگاری‌ها، تعداد T-helper کاهش می‌یابد؛ در بنابر این، تولید پلاسماسل و در نتیجه، IgG سرم در سیگاری‌ها، کمتر از غیر سیگاری‌ها است. نشان داده شده است که در افراد سیگاری African-American که بیماری Generalized Aggressive Periodontitis داشته‌اند، IgG<sub>2</sub> علیه باکتری A.a کاهش یافته است. همچنین گزارش شده است که در سیگاری‌ها، IgG سرم، علیه P.intermedia و F.nucleatum کاهش یافته است.

در سیگاری‌های مبتلا به Refractory Periodontitis، فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها نقص دارد، علت کاهش کموتاکسی و یا فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها در این افراد، می‌تواند ناشی از تیترا پایین Ab باشد که منجر به کاهش opsonization می‌شود.

نیکوتین، جریان خون لثه‌ای را کم می‌کند. در نتیجه، اکسپوزر به تنباکو یا نیکوتین و در نتیجه، نقص در revascularization بافت‌های نرم و سخت می‌تواند ترمیم زخم پریودنتال را مختل کند.

بعد از درمان پریودنتال (چه غیر جراحی و چه جراحی) در سیگاری‌ها، ۱- کاهش عمق پروبینگ و

پس، وجود سابقه‌ای از کشیدن سیگار در گذشته، اثر منفی بر پاسخ به درمان‌های کنونی پریودنتال ندارد.

در یک مطالعه گزارش شده است که، افزایش کلکولوس، عمق پروب و bone loss در افرادی که Cigar می‌کشند، بینابین افراد مصرف کننده cigarette و افراد غیرسیگاری است و این مقادیر به افراد غیر سیگاری، نزدیک تر می‌باشد.

Cigarette smokers >> Cigar smokers > Non-smokers

افزایش عمق پروب و bone loss

ارتباط بین تنباکوی غیر تدخینی (Smokeless tobacco) و SCC دهان، قطعی است.

نشان داده شده است که بین ضایعات سفید مخاطی (لکوپلاکیا) و Smokeless tobacco در ورزشکاران و نوجوانان ارتباط قوی وجود دارد.

تقریباً در ۶۰-۵۰٪ از افراد مصرف کننده Smokeless tobacco، لکوپلاکیا ایجاد می‌شود و در ۳۰-۲۵٪ موارد localized attachment loss، به شکل تحلیل لثه در سطح فاشیال دندان‌های قدام مندیبل دیده می‌شود. ۹۷/۵٪ از ضایعات لکوپلاکیا، از نظر کلینیکی، بعد از ترک Smokeless tobacco به مدت ۶ هفته، از بین می‌روند.

#### پرتودرمانی (Radiation therapy)

اشعه، اثر سائیتوتوکسیک چه روی سلول‌های نرمال و چه سلول‌های بدخیم دارد. دوز کلی معمول رادیاسیون برای تومرهای سر و گردن، ۵۰۰۰-۸۰۰۰ سانتیگری (۱ سانتیگری = ۱ راد) است.

واژه Fractionation (تقسیم دوز اشعه)، یعنی کل دوز رادیاسیون به جای این که یکباره داده شود، به صورت دوزهای partial incremental تجویز می‌شود. بعضی از مزایای fractionation، عبارتند از: (۱) اثرات جانبی مخرب رادیاسیون کم می‌شود؛ (۲) میزان مرگ سلول‌های تومرال افزایش می‌یابد. Fractionation dose، معمولاً ۱۰۰-۱۰۰۰ cGy در هفته است.

رادیوتراپی، موجب عارضهٔ obliterative endarteritis می‌شود؛ در نتیجه، بافت نرم، دچار ایسکمی و فیروز می‌شود و استخوان تحت اشعه، هیپوکسیک و

هایپووسکولار می‌شود.

اثرات جانبی رادیوتراپی سر و گردن عبارتند از: درماتیت و موکوزیت ناحیهٔ تحت درمان، فیروز عضله و تریسموس در ناحیه؛ در نتیجه، دسترسی به حفرهٔ دهان محدود می‌شود.

موکوزیت، معمولاً ۵-۷ روز بعد از شروع درمان با اشعه بروز می‌کند. شدت موکوزیت می‌تواند با رعایت نکات زیر توسط بیمار، کم شود: (۱) اجتناب از منابع ثانویه تحریکی به موکوس ممبران مثل سیگار، الکل و غذاهای ادویه‌دار، (۲) استفاده از دهانشویهٔ کلر هگزیدین دی گلوکونات (البته تمام کلر هگزیدین‌های موجود در USA، میزان الکل بالایی دارند که می‌توانند به عنوان astringent (منقبض کننده) عمل کنند؛ در نتیجه مخاط، دهیدراته شده و بنابراین، درد تشدید می‌شود).

در صورتی که غدد بزاقی در مسیر دریافت اشعه به میزان برابر یا بیشتر از ۶۰۰۰ cGy قرار گیرند، تولید بزاق برای همیشه مختل خواهد شد. Xerostomia، منجر به تجمع بیشتر پلاک می‌شود و ظرفیت بافری بزاق باقیمانده را کاهش می‌دهد.

periodontal attachment loss و tooth loss در بیماران سرطانی که رادیوتراپی یک طرفه برای آنها انجام می‌شود، در سمت رادیوتراپی شده، نسبت به سمت کنترل (رادیوتراپی نشده) بیشتر است.

بیماران تحت رادیوتراپی، پس از بهبود اولیه به دنبال رادیوتراپی، باید قبل از انجام هر نوع درمان پریودنتال، تحت پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک قرار گیرند.

قبل از جراحی پریودنتال، یا extraction دندان، ریسک osteoradionecrosis باید ارزیابی شود. همچنین موارد زیر را باید در نظر گرفت:

- ۱- پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک
- ۲- تکنیک جراحی آتراماتیک
- ۳- تست حساسیت و کشت میکروبیولوژیک
- ۴- استفادهٔ محدود از بی‌حسی‌های حاوی تنگ‌کنندهٔ عروقی
- ۵- نیاز به درمان با Hyperbaric oxygen.



# عوامل ژنتیکی مرتبط با

## بیماری های پر یودنتال

### دورنمای طرح های مطالعه ژنتیکی

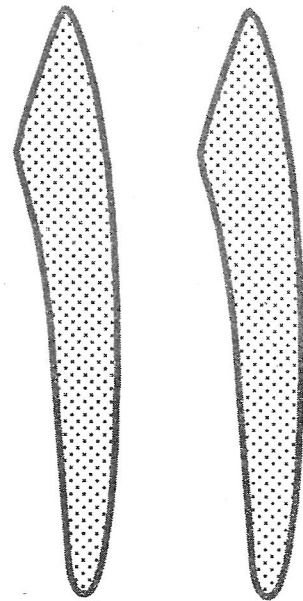
ژنوم انسانی شامل بیش از ۳ بیلیون زوج از بازهای نوکلئوتید (آدنین، تیمین، سیتوزین، و گوانین)، در ۲۲ زوج کروموزوم اتوزوم و ۲ عدد کروموزوم جنسی می باشد. ژن ها، توالی بازهای نوکلئوتید مستقر در بخش های ناپیوسته هستند که "اگزون" نامیده می شوند. اگزون ها (exons) الگوی DNA برای سنتز بعدی پلی پتیدها که تمامی فرآیندهای رشدی فیزیولوژیک و ایمنولوژیک در بدن را تنظیم می کنند، فراهم می آورند. ژنوم انسانی، شامل حدوداً ۲۵۰۰۰ تا ۳۵۰۰۰ ژن می باشد.

ترکیب ژنتیکی یک ارگانیسم تحت عنوان "ژنوتیپ" گفته می شود و مجموعه صفات (traits) یا خصوصیات تحت عنوان "فنوتیپ" نامیده می شود. فنوتیپ توسط اثر متقابل ژن ها و محیط تعیین می شود. صفات و بیماری ها ممکن است توسط یک ژن (منوزنیک)، چند ژن (اولیگوژنیک)، و یا تعداد زیادی ژن (پلی ژنیک) ایجاد شوند.

بیماری هایی که اتیولوژی آنها شامل هر دو فاکتور ژنتیک و محیطی است، به عنوان "مالتی فاکتوریال" شناخته می شوند. مکان های اختصاصی روی کروموزوم ها به عنوان "loci" (جمع Locus) منسوب می شوند و گوناگونی در ترتیب نوکلئوتیدها در یک لوکوس، "آلل" نامیده می شود. در یک لوکوس اگر آلل ها روی کروموزوم های همولوگ یکسان باشند، "هموزیگوس" و اگر آلل متفاوت باشند، "هتروزیگوس" نامیده می شوند.

بعضی آلل ها موجب تغییرات چشمگیری در فنوتیپ می شوند، در حالی که بعضی دیگر اثرات قابل اندازه گیری ندارند. تفاوت های فنوتیپی در جامعه ممکن است ناشی از اثرات آلل ها در ناحیه کد شونده (coding region) ژن یا در نواحی غیر کد شونده (non coding region) [که مسئول کنترل نسخه برداری ژن (transcription) یا بروز (expression) آن است] روی دهد.

واژه "Genetic marker"، به هر ژن یا ترتیب نوکلئوتیدی اطلاق می شود، که بتوان از طریق آن، یک مکان یا ناحیه خاص روی یک کروموزوم را نقشه برداری و مشخص نمود. بنابراین هر marker که به حد کافی پلی مورفیک یا متغیر باشد، در جامعه می تواند برای نقشه برداری یا تعیین مکان آلل های بیماری به کار رود. در اختلالات منوزنیک، (مثل بیماری هانتینگتون) ژن ها به عنوان "عامل" (causative) می باشند؛ چون تقریباً هر کسی با این موتاسیون، دچار این



« **هتروژنیته (Heterogeneity)** به این معناست که علت های مختلفی برای بیماری وجود دارد.

در کل، segregation analysis، قدرت کمی در رفع تأثیر هتروژنیته دارد. همچنین segregation analysis قادر به افتراق اثرات ژنتیکی و علل محیطی اندازه گیری نشده بیماری از قبیل انتقال ارگانیزم های پاتوژن در خانواده ها نمی باشد.

### مطالعات دوقلوها

تأثیر نسبی فاکتورهای ژنتیکی و محیطی روی بیماری های پیچیده می تواند با به کار بردن اطلاعات به دست آمده از دوقلوها، ارزیابی شود.

« در مطالعه کلاسیک دوقلوها، دوقلوهای تک تخمی (monozygotic) و دو تخمی (dizygotic) که در یک محیط زندگی کرده اند، با یکدیگر مقایسه می شوند تا اثرات ژن های مشترک مقایسه شوند. دو قلوهای MZ، از نظر ژنتیکی یکسان هستند، اما دوقلوهای DZ یا Fraternal، به طور متوسط، در ۵۰٪ ژن هایشان از طریق توارث شریک هستند.

در مورد صفات دوتایی (حضور یا عدم حضور صفت یا بیماری) می توان با بررسی concordance rate اثر ژنتیکی صفت یا بیماری را اثبات کرد. به این ترتیب که باید concordance rate (درصدی از زوج های دوقلو که هر دو قل مبتلا شده باشند) مثبت، در دوقلوهای یک تخمی (MZ)، بیش از دوقلوهای دو تخمی (DZ) باشد. اما در مورد صفات پیوسته (مثل عمق پروینگ یا میزان attachment loss)، شباهت های دوقلوها با استفاده از ارتباطات داخل گروهی (intraclass) مورد ارزیابی قرار می گیرد.

معمولاً "اطلاعات بدست آمده از دوقلوها" (Twin data)، برای تخمین heritability (قابلیت توارث) به کار برده می شوند که نسبت تنوع فنوتیپی مرتبط با ژنتیک است. تخمین heritability به میزان ۵۰٪ به این معناست که نیمی از اختلاف در جامعه به تنوع ژنتیکی نسبت داده می شود. اما به این معنی نیست که ۵۰٪ احتمال وجود دارد که بچه های والدین مبتلا شده، مبتلا شوند. برای تخمین heritability، نیاز به نمونه های بسیار بالا از دوقلوهایی است که در کنار هم زندگی کرده اند. همچنین می توان با

وضعیت می شود. در این مورد، فاکتورهای محیطی معمولاً نقش کمی در تعیین فنوتیپ دارند.

در عوض ژن های درگیر در بیماری های مالتی فاکتوریال پیچیده (مثل پریدنتیت)، اغلب به عنوان "ژن های مستعد کننده (susceptibility genes)" یا به عبارت صحیح تر "آل های مستعد کننده"، نامیده می شوند. در این بیماری ها، افرادی که آل های مستعد کننده را به ارث می برند، دچار بیماری نمی شوند؛ مگر این که آن افراد در معرض محیط های آسیب رسان قرار گیرند. در بیماری های پریدنتال، عوامل خطر ساز محیطی مهم شامل میکروارگانیزم های بی هوازی  $gr^-$ ، سیگار و بهداشت ضعیف دهان می باشند.

### آنالیزهای تفکیکی (Segregation Analyses)

منظور از این روش، بررسی نحوه انتقال بیماری در افراد خانواده از نسلی به نسلی دیگر با استفاده از شجره نامه است. الگوی انتقال بیماری ژنتیکی از نسلی به نسل دیگر، بستگی به عوامل زیر دارد:

- ۱- آل بیماری روی کروموزوم های اتوزوم یا جنسی وجود داشته است.
- ۲- آل بیماری غالب (dominant) یا مغلوب (recessive) بوده است.
- ۳- نفوذ بیماری کامل یا نسبی بوده است.

« **آل غالب** آلی است که زمانی که در یک هتروزیگوت، همراه با آل مغلوب قرار گیرد، فنوتیپ را تعیین می کند. اما آل مغلوب، تنها زمانی فنوتیپ را تعیین می کند که هر دو لوکوس را روی کروموزوم های همولوگ اشغال کرده باشد.

« **نفوذ (penetrance)** به معنای احتمال ایجاد فنوتیپ خاصی از یک ژنوتیپ است. نفوذ نسبی (partially penetrance)، یعنی تنها بعضی از افرادی که آل های بیماری را به ارث برده اند بیماری را بروز می دهند. « در segregation analysis الگوی مشاهده شده بیماری از نسل های قبلی تاکنون با مدل های توارثی دیگر، مقایسه می شود تا از این طریق منطبق ترین الگوی توارثی انتخاب شود. قدرت آماری این طرح، بستگی به تعداد و ترکیب خانواده ها و هتروژنیته بیماری دارد.

بر طبق مدل ارثی فرض شده انتقال می‌یابند یا نه، به کار می‌رود. خلاصه آماری برای ارزیابی پیوستگی، LOD (Logarithm of odds) است که نشانگر میزان احتمال پیوستگی (link) در مقایسه با عدم پیوستگی آلل‌های بیماری با آلل‌های مارکر در میزان نوترکیبی (recombinant rate) مشخص یا  $\theta$  است.

اگرچه linkage analyses، معمولاً برای صفات یا بیماری‌های کیفی طراحی شده‌اند، اما روش‌هایی برای ارزیابی linkage جهت صفات یا بیماری‌های کمی نیز به وجود آمده‌اند.

### جدول ۱-۱۱ اختلالات ژنتیکی و ارثی مرتبط با پریودنتیت مهاجم

| Disorder                                      | Protein or Tissue Defect                                                                                                    |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leukocyte adhesion deficiency type I          | CD18 ( $\beta$ -2 integrin chain of LFA molecule)                                                                           |
| Leukocyte adhesion deficiency type II         | CD15 (neutrophil ligand for E and P selectins); inborn error in fucose metabolism                                           |
| Acatlasia                                     | Catalase enzyme                                                                                                             |
| Chronic and cyclic neutropenias               | Unknown                                                                                                                     |
| Chédiak-Higashi syndrome                      | Abnormal transport of vesicles to and from neutrophil lysosomes caused by mutations in lysosomal trafficking regulator gene |
| Ehler-Danlos syndrome (EDS types IV and VIII) | Type III collagen for EDS type IV, unknown for EDS type VIII                                                                |
| Papillion-Lefèvre syndrome                    | Cathepsin C (dipeptidyl aminopeptidase I)                                                                                   |
| Hypophosphatasia                              | Tissue-nonspecific alkaline phosphatase                                                                                     |
| Trisomy 21                                    | Multiple; critical trisomic region at least 5 Mb long                                                                       |
| Prepubertal periodontitis (nonsyndromic)      | Cathepsin C                                                                                                                 |
| Kindler syndrome                              | Defect in actin-extracellular matrix linkage caused by loss of function mutations in KIND-1                                 |

LFA, Leukocyte function-associated antigen; Mb, megabase; KIND-1, gene associated with Kindler syndrome.

استفاده از دوقلوهای MZ که از زمان تولد از هم دور شده‌اند و در دو محیط رشد و زندگی کرده‌اند، قابلیت توارث را برآورد کرد. به این ترتیب تشابهات این نوع دوقلوها صرفاً به اثرات ژنی مشترک نسبت داده می‌شود و عوامل محیطی در این رابطه نقش ندارند (البته عوامل محیطی مشترک در رحم مادر همچنان می‌توانند تأثیرگذار باشند). اگرچه این نوع طرح‌ها از طرح دوقلوی کلاسیک قوی‌تر است، اما به دلیل کمیابی این چنین دوقلوهای، تعداد مطالعات صورت گرفته بسیار اندک است. مطالعه دوقلوها، به تنهایی نمی‌تواند برای تعیین طریقه به ارث رسیدن اختلال یا تعداد و مکان آلل‌های بیماری به کار برده شود.

### مطالعات پیوستگی و وابستگی

#### (Linkage & Association Studies)

این نوع مطالعات برای نقشه‌برداری نواحی اختصاصی آلل‌های بیماری روی کروموزوم به کار برده می‌شوند. در این مطالعات با یک شیوه منحصر به فرد چگونگی تفکیک آلل‌ها حین میوز بررسی می‌شود. احتمال آن که دو آلل در دو لکوس متفاوت تحت فرآیند نوترکیبی با هم ترکیب مجدداً با یکدیگر منتقل شوند (تحت عنوان "recombination" یا وقوع cross-over)، متناسب با فاصله بین آن آلل‌ها است. آلل‌هایی که در مجاور هم قرار دارند، تمایل دارند که حین تفکیک (segregate) با هم باشند؛ به همین علت به هم می‌پیوندند (link). بنابراین با شناخت genetic markers که همراه با ژن بیماری تفکیک می‌شوند، محققان قادر خواهند بود که به محل آلل‌های بیماری‌زا پی‌برند. لازم نیست که در تمام خانواده‌های مبتلا، آن آلل مارکر با آلل بیماری انتقال یابد. و نیز مارکری که به آلل بیماری مربوط به یک خانواده متصل است، ممکن است در جامعه، مرتبط با بیماری نباشد.

در مطالعات linkage یک مجموعه خانوادگی یا شجره‌نامه (pedigree) که حاوی چندین فرد مبتلا است، مورد بررسی ژنتیکی قرار می‌گیرد. ژنوتیپ‌ها برای اعضاء مبتلا و غیر مبتلای آن خانواده تعیین شده و مدل‌های آماری پیچیده برای تعیین این که آیا آلل (آلل‌های) شاخص (marker) و بیماری در خانواده‌ها

اگر آلل‌های مارکر و بیماری، در فاصله ۲۰-۳۰ سانتی‌مورگان (cM) از هم باشند، linkage قابل شناسایی خواهد بود. (در انسان، ۱ cM، تقریباً حاوی ۱ میلیون باز نوکلئوتید می‌باشد). از آنجا که در حال حاضر تعیین توالی ۲۰ تا ۳۰ میلیون جفت باز در بررسی موتاسیون‌ها امکان‌پذیر نمی‌باشند، جهت تعیین نواحی ژنی مورد نظر، marker mapping در فواصل کوتاه‌تری صورت می‌گیرد. برای بررسی وابستگی (association studies)، فراوانی آلل‌ها در یک لوکوس معین بین افراد مبتلا به بیماری (گروه case) و افراد کنترل سالم (گروه کنترل) در یک جمعیت مقایسه می‌شود. Allelic association یا linkage disequilibrium زمانی روی می‌دهد که "یک" آلل مارکر در خانواده‌های متعدد با بیماری مرتبط باشد. وجود وابستگی، پیشنهاد می‌کند که حضور یک آلل با خطر ابتلا به بیماری در یک محیط معین، مرتبط است. آلل‌هایی که برای پیش‌بینی یک بیماری مالتی فاکتوریال (مثل پریودنتیت) در یک جمعیت به کار برده می‌شوند (مثل میزان تولید ایمنوگلوبولین علیه آنتی‌ژن باکتری پریوپاتوژن خاص)، ممکن است در جامعه دیگر یا حتی در همان جامعه وقتی افراد در معرض محیط کاملاً متفاوتی قرار گیرند، مفید واقع نشود. بنابراین نظریه آلل‌های پرخطر ممکن است مختص یک محیط باشد.

### بیماری پریودنتال مهاجم

تحقیق در مورد آلل‌های استعداد به پریودنتیت (periodontitis-susceptibility) پیچیده است، زیرا (۱) چندین علت (ژنتیکی یا غیر ژنتیکی) می‌تواند برای یک نوع بیماری وجود داشته باشد (etiologic heterogeneity) و (۲) مکانیزم‌های ژنتیکی مختلفی می‌تواند منجر به یک نوع نتیجه کلینیکی شود (genetic heterogeneity).

### ارتباط با شرایط ژنتیکی و ارثی

هایپوفسفاتازیا، اختلال نادری است که به علت موتاسیون‌هایی در ژن آلکالین فسفاتاز غیر اختصاصی بافتی (1p36.1-p34) ایجاد می‌شود.<sup>۱</sup> این موتاسیون‌ها

(۱) P (petite): به معنای بازوی کوتاه کروموزوم (در مرحله پروفاز و اوائل متافاز) است. برای مثال 1p36.1 به این معناست که محل ژن روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱، ششمین باند از سومین ناحیه و اولین sub-band می‌باشد.

منجر به کمبود آلکالین فسفاتاز می‌شوند که نتایج آن مینرالیزاسیون غیرطبیعی، آنومالی‌های اسکلتی، و هایپوپلازی سمتموم می‌باشد. هر دو نوع اتوزوم غالب و مغلوب در مورد انتقال این بیماری گزارش شده است. اگرچه نوع نوزادی این بیماری، معمولاً کشنده است، ممکن است در بچه‌ها و بالغین، انواع خفیف‌تر روی دهد. این وضعیت منجر به از دست دادن زودرس دندان‌های شیری و گاهی دندان‌های دائمی می‌شود.

◀ سندرم پاپیلون-لفور (PLS)، یک اختلال اتوزومال مغلوب نادر است که علائم مشخصه آن هایپرکراتوز کف دست و پا (Palmoplantar) و پریودنتیت مهاجم می‌باشد. ممکن است دندان‌های شیری و دائمی هر دو درگیر باشند. علت PLS، موتاسیون در ژن کاتپسین C واقع روی کروموزوم ۱۱ (11q14-q21)<sup>۲</sup> می‌باشد.

• کاتپسین C، یک cysteine protease است که به طور طبیعی به مقادیر بالا در بافت‌های مختلف مثل اپی‌تلیوم و سلول‌های ایمنی مثل PMN ظاهر می‌شود. کاتپسین C در تجزیه پروتئین و فعال کردن پروآنزیم‌ها در سلول‌های ایمنی و التهابی عمل می‌کند. بیماران PLS تقریباً فاقد هرگونه فعالیت کاتپسین C می‌باشند. در بعضی از بیماران مبتلا به PLS، پریودنتیت مهاجم در ارتباط با میکروارگانیزم A.a می‌باشد. می‌توان با حذف باکتری A.a، تخریب پریودنتال را در بیماران PLS متوقف کرد؛ بنابراین، احتمالاً پریودنتیت مهاجم نتیجه مستقیم موتاسیون ژنتیکی نیست؛ بلکه در نتیجه عفونت باکتریال خاص در میزبان بسیار مستعد است.

◀ در بیماری‌هایی مثل LAD، Acatalasia، leukocyte adhesion deficiency) و سندرم chediak-Higashi، اهمیت فاگوسیت‌ها در دفاع علیه عفونت پریودنتال، برجسته می‌شود.

• بیماری LAD ناشی از موتاسیون در ژن کد کننده مولکول چسبندگی خاص موجود روی سطح فاگوسیت است. به طور کلی، فاگوسیت‌ها باید

مدل، اگرچه جذاب است، اما نیاز به آزمون‌های بیشتری دارد و لازم است که اثرات مخدوش کننده نژاد و سیگار بر میزان IgG2 و بیماری AP حذف شود.

### مطالعات پیوستگی

تاکنون مطالعات پیوستگی اندکی برای AP انجام شده است. Boughman و همکارانش اولین مطالعات در این زمینه را انجام دادند و آنها خانواده گسترده‌ای را یافتند که فرم اتوزوم غالب بیماری AP همراه با دنتینوزنزیس ایمپرفکتا روی کروموزم ۴ تفکیک شده بود. Saxen و Koskimies نشان دادند که بعید است آنتی‌ژن‌های HLA با ژن بیماری AP پیوستگی داشته باشد. اخیراً بیماری LAP در چهار خانواده به مارکری روی کروموزم ۱ با درجه LOD برابر با ۳/۴۸ و تنها برابر صفر پیوسته شده است.

### مطالعات وابستگی

◀ پلی‌مورفیسم در رسپتور ویتامین D و موتاسیون در رسپتور N-formyl-1-methionyl-1-leucyl- (FMLP) 1-phenylalanine در ارتباط با انواع لوکالیزه AP می‌باشند.

◀ دو آنتی‌ژنی که به نظر می‌رسد همواره در ارتباط با AP می‌باشند، HLA-A9 و HLA-B15 هستند. ریسک ابتلا به بیماری در افراد دارای HLA-A9 یا HLA-B15 حدود ۱/۵-۳/۵ برابر بیشتر از افرادی است که این آنتی‌ژن‌ها را ندارند. در عوض، به نظر می‌رسد شیوع HLA-A2 در بیماران Aggressive Periodontitis، کمتر از گروه کنترل باشد، که نشان دهنده این مطلب است که HLA-A2، می‌تواند تا حدی محافظت کننده (protective) باشد.

◀ آنتی‌ژن MHC Class II DR4 با بیماری دیابت ملیتوس وابسته به انسولین (IDDM) مرتبط است. در بیماران IDDM که دارای آنتی‌ژن DR4 می‌باشند، ریسک ابتلا به عوارض دیابت نظیر پریودنتیت بالاتر است. به علت نقش برجسته ژن اینترلوکین-۱ (IL-1) در آغاز و پیشرفت ضایعه پریودنتال، این ژن به طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است. IL-1 به طور عمده توسط منوسیت‌های فعال شده تولید می‌شود و اعمال آن

بتوانند به دیواره عروق خونی بچسبند، از آن عبور کرده و به بافت پریودنتال برسند. در این رابطه سه مولکول چسبنده روی لکوسیت‌ها قرار دارند که هر یک مرکب از یکی از سه  $\alpha$ -subunit (CD II a, b, c) و یک  $\beta$ -subunit مشترک (CD18) می‌باشند. در صورتی که تعداد این مولکول‌ها بسیار کم باشد، فاگوسیت نمی‌تواند به اندوتلیوم بچسبد و در نتیجه نمی‌تواند وارد بافت پریودنتال شود. این بیماران که دچار نقص ارثی در مولکول‌های چسبنده باشند (بیماران LAD)، در معرض خطر بالایی برای ابتلا به پریودنتیت مهاجم و به ویژه پریودنتیت قبل از بلوغ می‌باشند. افراد هموزیگوت (حامل دو کپی از آلل موتان) دچار کاهش قابل توجه مولکول‌های چسبنده لکوسیتی می‌باشند و عفونت‌های راجعه پریودنتیت را بروز می‌دهند. در افراد هتروزیگوت (حامل یک آلل سالم و یک آلل موتان) میزان این مولکول‌ها حدوداً نصف افراد سالم می‌باشد. اگرچه چسبندگی سلول معمولاً در افراد هتروزیگوت، طبیعی است، اما احتمال ابتلاء آنها به بیماری بالغین (adult-onset) بسیار زیاد است.

### آنالیزهای تفکیکی

آنالیزهای تفکیکی همواره نقش یک ژن اصلی (Major gene) را در اتیولوژی بیماری AP تأیید کرده‌اند. Melnick و همکارانش توارث X-linked را در AP گزارش کردند. از طرفی Schenkein یک مدل ارثی را پیشنهاد کرد که اتیولوژی AP موضعی و منتشر را از هم افتراق می‌داد. او استدلال کرد که AP و پاسخ ایمنی IgG2 به لیپو پلی‌ساکاریدهای (LPS) باکتریال به ترتیب به طور مستقل، به صورت صفات غالب (dominant) و ترکیبی (codominant) تفکیک می‌شوند. براساس این مدل، افراد با یک آلل AP و دو کپی از آلل پاسخ IgG2 بالا، فقط بیماری لوکالیزه را نشان می‌دهند. در مقابل، افرادی که حامل آلل AP و تنها یک کپی از آلل سالم IgG2 هستند، بیماری منتشرتری را نشان می‌دهند؛ زیرا پاسخ IgG2 به LPS در این افراد، قدرت کمتری خواهد داشت. این

شده و باکتری‌های پاتوژن می‌توانند از دیگر اعضا خانواده انتقال یابند. علیرغم مفید بودن طرح‌های تحقیقاتی دوقلوها، برای ارزیابی دقیق توارث، نیاز به حجم نمونه بسیار بالایی است.

همچنین از طرح دوقلوها می‌توان برای مطالعه اثر ژن‌های میزبان بر روی ترکیب میکروبی دهان استفاده کرد. میکروب‌های دهانی در بین افراد فامیل منتقل می‌شوند که این مسأله تا حدی علت گسترش پرودنتیت را در بین افراد فامیل توجیه می‌کند. اگرچه ورود یک باکتری به حفره دهان یک پدیده محیطی است، اما کلونی‌سازی آن در درازمدت توسط عوامل ژنتیکی میزبان و نیز عوامل محیطی تعیین می‌گردد. فلور میکروبی دهان در دوقلوهای نوجوان نسبت به زوج‌های غیر فامیل تشابه بیشتری دارند. اما در بالغین، ژن‌های میزبان و نیز محیط زندگی اولیه اثر مهمی در حضور باکتری‌های پرودنتال زیرلثه‌ای ندارد. بنابراین، اگرچه ژن‌های میزبان می‌توانند در کلونی‌سازی اولیه مؤثر باشند، اما این اثر نمی‌تواند تا بزرگسالی ادامه یابد.

### مطالعات وابستگی

در مطالعه‌ای مشاهده شده است که آنتی‌ژن HLA-B<sub>5</sub> در بالغین مقاوم به پرودنتیت شایع‌تر است. Kornman و همکارانش ارتباط بین ژنوتیپ IL-1 "مرکب" [شامل حداقل یک کپی از آلل نادرتر در هر دو مولکول IL-1 $\alpha$  و IL-1 $\beta$ ] را با پرودنتیت شدید در بالغین اروپای شمالی گزارش کردند. به نظر وقوع ژنوتیپ مرکب IL-1 در جوامع آسیایی به حدی نادر است که بعید است بتوان از آن به عنوان تست تشخیصی یا پیش‌آگهی استفاده کرد.

به نظر خطر ابتلا به پرودنتیت مزمن بیشتر به وجود آلل IL-1 $\beta$  بستگی دارد تا IL-1 $\alpha$ . نوتروفیل‌ها در بیماران مبتلا به AP یا CP (پرودنتیت مزمن) که مقاوم به درمان (refractory) می‌باشند، معمولاً دچار نقص فانکشنال می‌باشند. اگرچه بر اساس نتایج یک مطالعه ژنوتیپ‌های مختلف F $\gamma$ C $\gamma$ R (رسپتور ایمونوگلوبولین G بر روی نوتروفیل‌ها) در میان گروه سالم و بیمار تفاوتی نمی‌کند، اما آلل F $\gamma$ C $\gamma$ RIIIb-NA2 در افراد مبتلا به شکل راجعه (recurrent) بیماری شایع‌تر است. با این حال، در

Pleiotropic است. این مولکول تحلیل استخوان را تحریک، سنتز کلاژن را مهار، و فعالیت ماتریکس متالوپروتیناز و سنتز پروستاگلندین‌ها را افزایش می‌دهد. IL-1 به دو شکل IL-1 $\alpha$  و IL-1 $\beta$  وجود دارد. آنتاگونیست IL-1 (IL-1ra) فعالیت IL-1 را از طریق اتصال رقابتی با رسپتورهای IL-1 بلوکه می‌کند. در انسان ژن‌های کد کننده IL-1 $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-1ra روی بازوی بلند کروموزوم ۲ قرار دارند. اگرچه پلیمریسم‌های مختلفی در این نواحی شناسایی شده‌اند، اما همگی موجب تفاوت در فعالیت IL-1 نمی‌شوند. با این حال، یک مورد جابه‌جایی در یک جفت باز نوکلئوتیدی در ناحیه کد کننده IL-1 (ناحیه<sup>+3954</sup> IL-1 $\beta$ ) همراه با افزایش چهار برابری در تولید IL-1 $\beta$  می‌شود. ممکن است آلل IL-1 $\beta$  "پر خطر" در افراد افریقایی-آمریکایی بسیار شایع بوده و از ارزش تشخیصی برخوردار باشد؛ زیرا این افراد نسبت به سفیدپوستان در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به بیماری AP قرار دارند. ارتباط بین پلی‌مریسم در ژن‌های رسپتور ویتامین D و آنتاگونیست رسپتور IL-1 و نیز موتاسیون در ژن رسپتور FMLP با بیماری AP دیده شده است.

جالب این که IL-1 Composite که با بیماری پرودنتیت مزمن مرتبط می‌باشد، به نظر تأثیری در خطر ابتلا به پرودنتیت مهاجم ندارد.

### پرودنتیت مزمن

ارتباط ژنوتیپ و نیز پرودنتیت مزمن با ژنتیک مطرح است.

### مطالعه دوقلوها

در یک مطالعه بر روی دوقلوها دیده شد که دوقلوهای MZ که جدا از هم زندگی کرده بودند، شباهت کمتری از لحاظ وضعیت پرودنتال نسبت به دوقلوهای MZ که با هم زندگی می‌کردند، نداشتند. به عبارتی دیگر در این مطالعه دیده شد که محیط خانوادگی اثر مهمی روی شرایط بالینی پرودنتال ندارد. این یافته جالب توجه بود زیرا در محیط است که رفتارهای بهداشتی دهان فراگرفته



◀ شواهد و مدارک نشان می‌دهند که پریودنتیت مهاجم در بعضی خانواده‌ها شایع‌تر بوده و می‌تواند ناشی از استعداد ژنتیکی باشد. پریودنتیت مزمن در افراد سفیدپوست قفقازی (اما نه در تمام آسیایی‌ها) بیشتر در میان بیمارانی روی می‌دهد که از نظر ژنوتیپ IL-1، مرکب (composite) می‌باشند؛ این ژنوتیپ می‌تواند منجر به ۴ برابر افزایش در تولید IL-1 شود. ترکیب ژنتیکی می‌تواند روی پاسخ به درمان نیز مؤثر باشد و ممکنست افراد مستعد نیاز به مراقبت‌های نگهدارنده بیشتر و درمان‌های مجدد داشته باشند.

مطالعات دیگر این ارتباط در بیماری مقاوم به درمان (refectory) تأیید نشده است. در بیماران تحت maintenance پریودنتال، افراد سیگاری دارای ژنوتیپ "مثبت" (دارای ژنوتیپ مرکب) IL-1، tooth loss بیشتری را نشان دادند.

### استنباط بالینی مطالعات ژنتیکی

◀ استعمال دخانیات یک عامل خطرساز عمده در پریودنتیت مزمن محسوب می‌شود. خطر بیماری مرتبط با سیگار، هرگونه استعداد ژنتیکی و یا مقاومت به بیماری را تحت الشعاع قرار می‌دهد.

# ایمنی و التهاب :

## مفاهیم پایه

پاسخ‌های ایمنی در دو گروه عمده طبقه‌بندی می‌شوند :

۱- پاسخ‌های ایمنی ذاتی (innate) : این نوع پاسخ ایمنی، ممکن است در معرض پاتوژن به آن سازگار شود، اما به محض رفع عامل تهدید کننده، پاسخ فروکش می‌کند. مثالی از این نوع پاسخ ایمنی، فاگوسیت‌ها (مثل منوسیت، ماکروفاژ و نوتروفیل) می‌باشند که حاوی تعدادی پروتئین و پپتیدهای آنتی‌میکروبیال ذاتی می‌باشند که برای بسیاری از پاتوژن‌ها، کشنده می‌باشد.

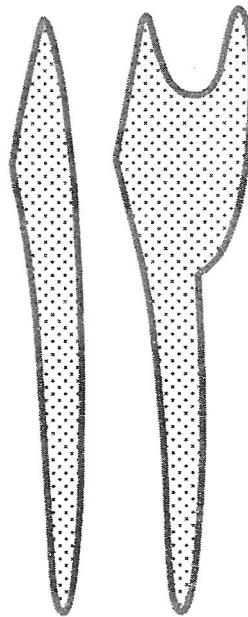
۲- پاسخ ایمنی اختصاصی (specific) : بعد از یکبار برخورد به پاتوژن، میزان پاسخ ایمنی اختصاصی افزایش می‌یابد. لنفوسیت‌ها در پاسخ ایمنی اختصاصی نقش دارند. این نوع پاسخ ایمنی، در برخورد مجدد با پاتوژن سریع‌تر و مؤثرتر عمل می‌کند.

◀ التهاب (Inflammation) ، عبارت است از : تغییرات بافتی همراه با تغییر در نفوذپذیری و گشادی عروق، که اغلب همراه با ارتشاح لکوسیت‌ها به بافت‌های درگیر می‌باشد؛ التهاب منجر به ظاهر شدن علائم cardinal (اریتم، ادم، درد، گرما و از دست رفتن عملکرد) می‌شود. به طور معمول، التهاب طی سه مرحله گسترش می‌یابد؛ تمام این سه مرحله را "لکوسیت‌ها" کنترل می‌کنند.

۱- مرحله فوری (immediate) این مرحله تا چند دقیقه طول می‌کشد. لکوسیت‌های مقیم (resident) در این مرحله نقش دارند. مهمترین این لکوسیت‌ها، عبارتند از: mast cell ، سلول‌های دندریتیک محیطی [Peripheral Dendritic Cell (DC)] و مشتقات منوسیت‌ها مثل Dermal Dendrocyte (هیستوسایت).

این لکوسیت‌ها در شرایط طبیعی از مغز استخوان خارج شده و طی مهاجرت از میان اندوتلیوم (Transendothelial Migration) از رگ خونی خارج شده و وارد بافت می‌شوند. لکوسیت‌های رزیدنت (مقیم)، اطلاعاتی را که موجب آغاز مرحله immediate inflammation می‌شود، انتقال می‌دهند.

۲- مرحله حاد این مرحله به مدت کوتاهی (تا چندین ساعت) طول می‌کشد. ورود نوتروفیل‌ها به منطقه، بعد از خروج آنها از خون، علامت مشخصه این مرحله است.



نتیجه نقش بالقوه در تخریب مستقیم نسوج پریدنتال دارند.

◀ سلول‌های دندریتیک محیطی (DC) سلول‌های لانگرهانس، در حقیقت از سلول‌های دندریتیک می‌باشند که در ناحیه سوپرا بازال اپی‌تلیوم سنگفرشی یافت می‌شوند. این سلول‌ها به طور موضعی آنتی‌ژن (Ag) را هضم کرده و آن را از طریق لفتاتیک‌های آوران به لفت‌نودها می‌برند. DC، دارای مقادیر بالایی MHC class II و CD<sub>1</sub>، مولکول‌های چسبندگی سلولی مثل ICAM-1 و LFA-3 و فاکتور Costimulatory (B7-1 و B7-2) می‌باشند.

◀ نوتروفیل‌ها و منوسیت/ماکروفاژها این سلول‌ها، فاگوسیت هستند. تفاوت اساسی بین نوتروفیل‌ها و منوسیت/ماکروفاژها، در این است که نوتروفیل‌ها ظرف ۱۴ روز، تقریباً به طور کامل در مغز استخوان تمایز می‌یابند؛ در حالی که منوسیت‌ها، پس از ۲ روز به صورت نابالغ از مغز استخوان خارج شده و احتمالاً در بافت‌ها بالغ می‌شوند.

اندازه نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها در خون برابر است (به قطر ۱۰ μm)؛ ممکن است ماکروفاژها در بافت‌ها به قطر بزرگتر از ۲۲ μm برسند.

• نوتروفیل‌ها (سلول‌های PMN) این سلول‌ها،

لکوسیت‌های غالب خون هستند. نوتروفیل‌ها،  $\frac{1}{3}$  تمام لکوسیت‌های خون را تشکیل می‌دهند ( $\frac{cell}{mm^3}$  ۸۰۰۰-۴۰۰۰). این سلول‌ها در سیتوپلاسم خود، دارای لیزوزوم می‌باشند. از آن جا که

نوتروفیل‌ها نیاز به تمایز اضافی ندارند، جهت پاسخ سریع مناسبند. نوتروفیل‌ها در بافت (به نام میکروفاژ)، از اندازه‌شان در خون بزرگتر نیستند.

نوتروفیل‌ها برای متابولیت‌های C<sub>3</sub> رسپتور دارند که عبارتند از CR<sub>1</sub>، CR<sub>3</sub> و CR<sub>4</sub>. همچنین برای C<sub>5</sub> (به نام C<sub>5a</sub>R) و IgG (به نام FcγR) روی نوتروفیل‌ها رسپتور وجود دارد. این رسپتورها نوتروفیل‌ها را قادر به مشارکت در پاسخ‌های التهابی و بلع Ag در پدیده فاگوسیتوز می‌کنند.

۳- مرحله مزمن اگر طی مراحل قبلی، مشکل حل نشده باشد، التهاب حاد، تبدیل به التهاب مزمن با قابلیت بی‌پایان می‌شود. در این مرحله لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها، به بافت‌های موضعی مهاجرت می‌کنند.

◀ لکوسیت‌هایی که در مراحل حاد و مزمن به بافت اعزام می‌شوند، "لکوسیت‌های التهابی" نام دارند (در مقابل "لکوسیت‌های رزیدنت" که در مرحله immediate نقش دارند).

## ◀ سلول‌های ایمنی و التهابی

◀ ماست سل (Mast cell) این سلول‌ها در التهاب فوری (Immediate) نقش مهمی دارند. این سلول‌ها برای C<sub>3a</sub> و C<sub>5a</sub> و قسمت Fc ایمنوگلوبولین G و E، رسپتور دارند.

تحریک این رسپتورها منجر به فعالیت و ترشح مواد وازواکتیو (vasoactive) می‌شود؛ این مواد در نفوذپذیری و گشادی عروق نقش دارند؛ هر دوی این موارد، دو علامت مهم آنافیلاکسی می‌باشند. اگر آنافیلاکسی منتشر باشد، خطرناک و کشنده است؛ اما معمولاً آنافیلاکسی موضعی بوده و در شروع پاسخ‌های التهابی علیه هجوم میکروبی موضعی مهم می‌باشد.

سلول‌های Mast، دارای گرانول‌های سیتوپلاسمیک به نام "لیزوزوم" می‌باشند؛ لیزوزوم‌ها واسطه‌های التهابی مثل هیستامین، فاکتورهای کموتاکتیک اتوزینوفیل و نوتروفیل و هپارین را در خود ذخیره می‌کنند. در ضمن، این سلول‌ها، قادرند سایر واسطه‌های التهابی مثل SRS-A (Slow-Reacting Substance of Anaphylaxis)، TNFα و لکوترین C<sub>4</sub> را بصورت "Denovo" (از نو) بسازند.

◀ دندروسیت‌های پوستی (Dermal Dendrocytes) یا

هیستوسایت‌ها این سلول‌ها، پراکندگی وسیعی دارند و سیستم بزرگی از سلول‌های دندریتیک مرتبط با کلاژن با منشأ میلوئید را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها در نزدیکی عروق خونی قرار داشته و برای C<sub>3a</sub> رسپتور دارند. در ضمن دارای مولکول MHC کلاس II در سطح خود می‌باشند.

هیستوسایت‌ها می‌توانند در پاسخ به هجوم باکتریال، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) را بارز کرده، و در

**b. لنفوسیت T** (T Cell Receptor)، با استفاده از TCR، که یک کمپلکس غشایی (Transmembranous) با میل ترکیبی کم است، آنتی‌ژن‌های مختلف را شناسایی می‌کند. لنفوسیت‌های T، بر اساس این که کورسپتور CD4 یا CD8 داشته باشند، به دو گروه تقسیم می‌شوند:

- کورسپتور CD4 به طور برگشت‌پذیر، با مولکول MHC کلاس II (HLA-DR، HLA-DP، HLA-DQ) متصل می‌شود؛ MHC کلاس II، روی لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک وجود دارد. سلول‌های CD4<sup>+</sup>، با آزاد کردن سیگنال‌های تکثیری و تمایزی، در شروع و ادامهٔ پاسخ‌های ایمنی نقش دارند.

- کورسپتور CD8، مولکول MHC کلاس I را scan می‌کند؛ MHC کلاس I روی تمام سلول‌ها یافت می‌شود. سلول‌های CD8<sup>+</sup> عمدتاً از سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌باشند و در کنترل آنتی‌ژن‌های داخل سلولی مثل باکترهای خاص، هیفه‌های قارچی و ویروس‌ها نقش دارند.

**c. سلول‌های NK (Natural Killer)** این سلول‌ها، تومورهای خاص و سلول‌های دارای عفونت ویروسی را شناسایی می‌کنند. همچنین در استرس و سایر تغییرات، فعال می‌شوند. این سلول‌ها، دارای دو نوع رسپتور آنتی‌ژنی می‌باشند:

۱- رسپتور مهار کننده (KIR)

۲- رسپتور تحریکی کننده (KAR)

این رسپتورها، آنتی‌ژن را در ارتباط با MHC کلاس I شناسایی می‌کنند. MHC کلاس I که روی سلول‌های نرمال "خودی" حضور دارد، با KIR واکنش نموده و باعث حفاظت سلول در مقابل کشته شدن می‌شود. در صورتی که MHC کلاس I، "خودی" نباشد، با KAR شناسایی می‌شود؛ که در نهایت منجر به کشته شدن به واسطهٔ سلول NK می‌شود.

## کمپلمان

کمپلمان، یک شبکهٔ به هم پیوسته از حدود ۳۰ نوع رسپتور سلولی و وابسته به غشاء و گلیکوپروتئین‌های

- ماکروفاژها منوسیت‌ها تمایز خود را در بافت‌های موضعی تکمیل می‌کنند و از آن پس "ماکروفاژ" نامیده می‌شوند. چون ماکروفاژها در بافت‌های موضعی زندگی می‌کنند، برای ارتباط با لنفوسیت‌ها و سایر سلول‌های موجود، مناسب می‌باشند. ماکروفاژها جهت عمل Ag-presenting و معرفی آنها به T-cell دارای طول عمر کافی می‌باشند؛ بنابراین لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها با همکاری یکدیگر پاسخ ایمنی مزمن را رهبری می‌کنند.

منوسیت / ماکروفاژها دارای CR<sub>1</sub>، CR<sub>3</sub>، CR<sub>4</sub>، C<sub>5a</sub>R، رسپتورهای متعددی از Fc<sub>γ</sub>R، و همچنین MHC کلاس II و CD<sub>1</sub> (که از مولکول‌های مهم در Ag-presenting هستند)، می‌باشند.

◀ **لنفوسیت‌ها** لنفوسیت‌ها، شامل سلول‌های زیر می‌باشند:

**T-cell و B-cell** در خون غیرفعال هستند و اندازهٔ نسبتاً کوچکی (۱۰-۸ μm) دارند

**Nkcell** در مغز استخوان به طور گسترده‌ای تمایز می‌یابند و در خون به صورت یک لنفوسیت بزرگ و گرانولر ظاهر می‌شوند؛ قطر آنها ۱۵<sup>۱۱</sup> یا بیشتر است؛ بنابراین این سلول‌ها، بزرگترین لکوسیت موجود در خون می‌باشند.

**a. لنفوسیت B** این نوع لنفوسیت‌ها، در کنترل Ag خارج سلولی (مثل باکتری‌ها، yeast قارچ‌ها، و ویروس‌ها) نقش دارند. لنفوسیت B، با استفاده از BCR (B Cell Receptor) که یک رسپتور با میل ترکیبی بالا (High-affinity) می‌باشد، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کند. عمل متقابل قوی بین BCR و Ag موجب می‌شود که لنفوسیت B بدون نیاز به ارائه Ag (Ag-presenting) قادر به اتصال و هضم Ag باشد.

قبل از برخورد B-cell به آنتی‌ژن، IgM به عنوان جزئی از BCR، بارز می‌شود. پس از برخورد با Ag، بعضی از لنفوسیت‌های B، به پلاسماسل تمایز یافته و قادر به تولید و ترشح Ab از ایزوتایپ IgM می‌شوند؛ بعضی دیگر از لنفوسیت‌های B، تبدیل به سلول‌های خاطره‌ای B (Memory B cell) می‌شوند. سلول‌های Memory، پس از برخورد دوم با Ag، با تبدیل به پلاسماسل، آنتی‌بادی با میل ترکیبی بالا و ایزوتایپ مناسب تولید می‌کنند.

◀ **مسیر آلترناتیو** این مسیر بدون هیچ تحریکی و با هیدرولیز خودبخود باند تیواستر داخلی در  $C_3$  به وسیله آب شروع می شود. R، شامل هیدروکسیل و آمین روی ماکرومولکول ها و سطوح سلول باکتری با همراهی Factor B، منجر به تولید  $C_3$  bound convertase (با ساختمان شیمیایی  $R-C_3bBb$ ) می شود.

◀ **مسیر کلاسیک** این مسیر در پاسخ به تعدادی از محرک ها آغاز می شود؛ این محرک ها، عبارتند از: کمپلکس Ag-Ab، غشاءهای خاص، پلی مرهای مشکوک (مثل mannans). در آغاز، این مسیر موجب فعال شدن یک Serine Protease (مثل  $C_1qrs$ ) می شود که به یک محرک اتصال می یابد. این پروتئاز، به عنوان  $C_4/C_2$  Convertase عمل کرده و منجر به تبدیل آن به  $C_4b$   $C_2b$  می شود که با پیوند کووالانسی به R متصل می شود ( $R-C_4b$   $C_2b$ )؛ بنابراین در مسیر کلاسیک،  $R-C_4b$   $C_2b$  نقش  $C_3$  Convertase bound را ایفا می کند.

در مسیر کلاسیک،  $C_{2a}$  هم آزاد می شود. البته، ممکن است مسیر کلاسیک در غیاب چنین محرک هایی نیز فعال شود؛ این مسیر به واسطه  $C_1$ -inactivator ( $C_1$ -INA)، مهار می شود؛ بنابراین کمبود فاکتور  $C_1$ -INA، که اغلب به طور ثانویه در نتیجه عفونت ایجاد می شود، منجر به تورم لب ها یا پلک ها (آنژیوادم) می شود؛ این پدیده، ناشی از فعالیت خودبخودی مسیر کلاسیک می باشد.

### غیاب تنظیم کننده ها

با تولید  $C_3$  bound convertase در غیاب تنظیم کننده ها دو فرآیند اصلی زیر صورت می گیرد:

- ۱- **تقویت (Amplification)** به معنای افزایش تشکیل  $C_3b$  می باشد؛ چون افزایش  $C_3$  bound convertase، منجر به تولید بیشتر  $C_3b$  می شود و  $C_3b$  تولید شده نیز، خود  $C_3$  bound convertase بیشتری می سازد.
- ۲- **کمپلکس حمله کننده به غشاء (Membrane Attack Complex)** پس از این که تقریباً ۱۰۰ مولکول  $C_3b$  تولید شد. تیواستر  $C_3b$  توسط  $C_3$  convertase ( $R-C_3bBb$  یا  $R-C_4bC_2b$ )

سرمی محلول می باشد. اجزاء محلول این سیستم، حدود  $5\% \left( \frac{3-4 \text{ mg}}{\text{ml}} \right)$  از کل پروتئین های سرم را تشکیل می دهند. اکثر اجزاء محلول کمپلمان، در کبد ساخته می شوند؛ البته ممکن است تعدادی از آنها ( $C_1$ ،  $C_2$ ،  $C_3$ ،  $C_4$ ،  $C_5$ ، فاکتور B،  $C_1$ -INA، فاکتور D و فاکتور H) توسط ماکروفاژها، نیز ساخته شوند.

◀ اجزاء محلول سیستم کمپلمان، ابتدا به عنوان مسئول باکتریولیز و سیتولیز در ارتباط با آنتی بادی ( $Ab$ ) شناسایی شده بودند. علت این نامگذاری نیز همین بود (مکمل آنتی بادی)؛ بعدها مشاهده شد که کمپلمان بدون حضور  $Ab$  نیز می تواند عمل کند. این اثرات تجزیه ای (lytic) کمپلمان، معروف و شناخته شده اند؛ اما تنها یکی از اعمال کمپلمان به شمار می روند.

◀ سیستم کمپلمان، جزء "مرکزی" التهاب است؛ کمپلمان، اندوتلیوم و لکوسیت هایی را که رسپتور ندارند، قادر به شناسایی و اتصال به اجزاء بیگانه می کند. کمپلمان از طریق تولید مواد زیر، روند التهاب را سوق می دهد:

- ۱- **Kinin like- $C_{2a}$**  یک ماده وازواکتیو است که موجب درد و افزایش نفوذپذیری و گشادی عروق می شود.

- ۲-  **$C_{5a}$  و Anaphylatoxins- $C_{3a}$**  این مواد با القاء ترشح ماست سل ها، موجب آنافیلاکسی می شوند.

- ۳- **Chemotaxin- $C_{5a}$**  سبب جذب لکوسیت ها و تحریک ترشح فاگوسیت ها می شود.

- ۴- **Opsonin- $ic_{3b}$**  به تجمع مولکول ها، ذرات یا سلول ها با پیوند کووالانس اتصال می یابد و فاگوسیت ها را قادر به بلع آنها می کند.

$C_3$  مهمترین جزء سیستم کمپلمان بوده و حدود  $\frac{1}{3}$  کل کمپلمان ها را تشکیل می دهد ( $\frac{1}{16} \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ ). هر دو مسیر آلترناتیو (alternative) و کلاسیک (classic)، قادر به تجزیه  $C_3$  به  $C_{3a}$  و  $C_{3b}$  می باشند. نتیجه عمل  $C_{3b}$  به واسطه حضور یا غیاب "تنظیم کنندگان فعالیت کمپلمان" تعیین می شود.

هر دو مسیر آلترناتیو و کلاسیک، از طریق آنزیم  $C_3$  bound Convertase، موجب التهاب و فاگوسیتوز می شوند.

نوتروفیل‌ها)، لنفوسیت B و RBC ظاهر می‌شود. CR1، به  $C_{3b}$  باند شده و منجر به جذب فاکتور I می‌شود؛ بنابراین  $ic_{3b}$  تولید شده و روند "تقویت" غیرفعال می‌شود. فاگوسیت‌ها، برای  $ic_{3b}$  دارای گیرنده می‌باشند و می‌توانند به طور مؤثری به  $ic_{3b}$  متصل شده، ذرات یا سلول‌ها را طی فرآیند opsonic phagocytosis بلع کرده و آنها را تجزیه کنند. بنا بر مطالب ذکر شده، در حالی که MCP، سلول میزبان را محافظت می‌کند، CR1، سلول‌های بیگانه، مولکول‌ها و یا سلول‌های تغییر یافته را مورد هدف قرار می‌دهد. به طور خلاصه، سیستم کمپلمان، در شناسایی و خنثی کردن موادی که سلول میزبان برای آنها رستپور خاصی ندارد، نقش مهمی دارد؛ در ضمن کمپلمان، موجب تسهیل فاگوسیتوز و تخریب سلول‌ها یا میکروارگانیسم‌ها از طریق MAC می‌شود.

### مهاجرت از جدار اندوتلیوم (Transendothelial Migration)

ماست سل‌ها، یکی از مهمترین و مؤثرترین سلول‌ها در تغییر اندوتلیوم حین تحریکات موضعی می‌باشند. ماست سل‌ها، به سلول اندوتلیال سیگنال می‌دهند که لکوسیت‌های التهابی را اعزام کند. فرآیند Transendothelial Migration، یک عمل متقابل انتخابی بین لکوسیت‌ها و اندوتلیوم است. در بیماری Aggressive Periodontitis، این فرآیند دچار نقص می‌باشد.

نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها، کمتر از ۱۲ ساعت در خون باقی می‌مانند و لنفوسیت‌ها نیز در یک زمان تنها به مدت ۳۰ دقیقه در خون باقی می‌مانند.

لنفوسیت‌های B و T، نیاز به اثر کمکی ارگان‌های لنفونیدی (لنف‌نود، طحال، لوزه‌ها، peyer's patch و آدنوئید) دارند. بنابراین آنها به طور دائم، از خون خارج شده و از لنفاتیک‌ها و ارگان‌های لنفاوی ثانویه عبور می‌کنند و سپس دوباره وارد خون می‌شوند. این فرآیند دائماً تکرار می‌شود و "Lymphatic Recirculation" نام دارد.

هیدرولیز می‌شود. از آن جا که این کمپلکس می‌تواند  $C_3$  و  $C_5$  را تجزیه کند،  $C_3/C_5$  Convertase نیز نامیده می‌شود.

فعالیت  $C_5$  Convertase بسیار کند است؛ در حقیقت، این آنزیم، یکی از کندترین فعالیت‌های آنزیمی شناخته شده را دارد. در بهترین وضعیت، یک  $C_5$  در عرض ۴ دقیقه توسط یک  $C_5$  Convertase می‌شکند.

$C_5 \xrightarrow{C_5 \text{ convertase}} C_{5a}, C_{5b}$   
جزء  $C_{5a}$ ، یک جزء مهم کمپلمان در کموتاکسی لکوسیت‌ها و یک آنافیلاتوکسین است. جزء  $C_{5b}$ ، در ارتباط با  $C_6$ ،  $C_7$ ،  $C_8$  و  $C_9$ ، یک MAC را تشکیل می‌دهد که با ایجاد حفرات بزرگی در غشاء سلول هدف، می‌تواند باکتری خاصی را لیز کند.

### حضور تنظیم کننده‌ها

۶ "تنظیم کننده فعالیت کمپلمان" در یک مجموعه بهم پیوسته روی کروموزوم ۱ کدبندی می‌شوند. این تنظیم کننده‌ها، عبارتند از:

CR1 (Membrane Cofactor Protein) MCP، Factor H (C4 binding protein)، (Complement Receptor 1)  $CR_2$ ،  $C_{4bp}$  (Complement Receptor 2) و (Decay Accelerating Factor) DAF. چهار کوفاکتور اول، همراه با آنزیم پروتئولیتیک محلول، به نام "فاکتور I" عمل می‌کنند.

Factor H و  $C_{4bp}$  به ترتیب، مهمترین کوفاکتور سرمی در غیرفعال کردن  $C_{3b}$  و  $C_{4b}$  می‌باشند.

Factor H فاکتور I را قادر به غیرفعال کردن  $C_{3b}$  و تولید  $ic_{3b}$  (inactivated  $C_{3b}$ ) می‌کند.  $ic_{3b}$  غیرفعال است؛ چون دیگر نمی‌تواند با فاکتور G باند شود.

MCP و DAF به طور گسترده‌ای روی سلول‌های میزبان پراکنده‌اند و به ترتیب جهت حفاظت سلول میزبان در مقابل  $C_{3b}$  و  $C_3$  Convertase طراحی شده‌اند.

MCP مانع از روند "تقویت" می‌شود؛  $ic_{3b}$  نیز، بعداً متابولیزه و تجزیه می‌شود.

CR1 یک مولکول غشائی (Transmembranous) است که روی فاگوسیت‌ها (ماکروفاژها و



کوچکی می‌باشند که در خروج لکوسیت‌ها از خون، به صورت سیگنال انتخابی عمل می‌کنند. یکی از کموکاین‌های مهم در این مرحله، IL-8 است.

#### ◀ مرحله ششم - توقف rolling (اتصالات قوی)

عمل متقابل IL-8 با CXCR<sub>2</sub> (رستپور IL-8 روی لکوسیت‌ها)، باعث می‌شود که:

- ۱- L-selectin از روی لکوسیت‌ها کنده شود.
- ۲- آشکار شدن integrin (مثل LFA-1)

LFA-1 (Leukocyte Function-associated Antigen-1)، با ICAM-2 (Intercellular Adhesion Molecule-2) باند می‌شود. ICAM-2، مولکولی است که دائماً روی سلول اندوتلیال حضور دارد.

به این ترتیب rolling، متوقف می‌شود؛ زیرا فاگوسیت، اتصال محکمی با اندوتلیوم برقرار کرده است. اختلال شدید و طولانی‌مدت در اندوتلیوم، منجر به افزایش بروز ICAM-1 می‌شود که لیگاند بسیار مؤثری با LFA-1 برقرار می‌کند.

از آن جا که رستپورهای کموکاین روی لکوسیت‌ها متفاوت از یکدیگر می‌باشند، پس کموکاین‌ها در تعیین این که کدام نوع لکوسیت (برای مثال نوتروفیل، ماکروفاژ، لنفوسیت، ائوزینوفیل و یا بازوفیل) در ارتشاح لکوسیتی غالب باشد، نقش اساسی دارند. در ضمن محرک‌های مختلف (برای مثال، سایتوکاین‌ها، آسیب بافتی، هجوم ویروسی یا باکتریایی)، می‌توانند منجر به آشکار شدن کموکاین‌های مختلفی شوند.

برای مثال در هایپوکسی که فقط نوتروفیل‌ها می‌توانند به طور موفقیت‌آمیز عمل کنند، کموکاین IL-8 که روی نوتروفیل‌ها مؤثر است، از اندوتلیوم آزاد می‌شود.

مرحله ششم (مرحله integrin) نیز می‌تواند تا حدی انتخابی عمل کند. بنابراین، لکوسیت‌های التهابی مزمن، اینترگرین‌هایی دارند که روی نوتروفیل‌ها وجود ندارند؛ برای مثال VLA-4 (Very Late Antigen-4)، اینترگرینی است که روی لکوسیت‌های التهابی مزمن قرار دارد و با VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) باند می‌شود. VCAM-1 پس از التهاب طولانی‌مدت، روی اندوتلیوم آشکار می‌شود.

در هر زمان خاص، فقط ۲٪ کل لنفوسیت‌ها در خون حضور دارند و به نظر می‌رسد لنفوسیت‌ها روزانه ۵۰ بار این چرخه را طی می‌کنند.

#### Transendothelial Migration مراحل

◀ مرحله اول - rolling لکوسیت‌ها به واسطه L-selectin با مولکول Vascular Addressin (که یک کربوهیدرات روی سطح lumen سلول اندوتلیال است)، باند می‌شود. مثالی از Vascular Addressin، "سیالوموسین CD<sub>34</sub>" می‌باشد.

این واکنش متقابل، منجر به rolling لکوسیت در امتداد سطح لومن اندوتلیوم می‌شود. rolling، فرآیندی است که الزاماً لکوسیت‌ها، متوقف می‌شوند تا اندوتلیوم را بازرسی کنند.

#### ◀ مرحله دوم - هجوم موضعی باکتریال (فعال شدن کمپلمان)

◀ مرحله سوم - پیغام دادن به اندوتلیوم هجوم موضعی باکتری‌ها، منجر به آزاد شدن سیگنال‌های التهابی مانند IL-1 $\beta$  و TNF $\alpha$  از سلول‌های بافتی بخصوص لکوسیت‌های رزیدنت می‌شوند. ماست سل‌ها در شروع اعزام نوتروفیل‌ها علیه باکتری‌ها و پاسخ به آنافیلاتوکسین‌ها (C<sub>3a</sub> و C<sub>5a</sub>) مهم هستند.

◀ مرحله چهارم - افزایش rolling، IL-1 $\beta$ ، TNF $\alpha$ ، C<sub>5a</sub> و لیپولی ساکاریدها می‌توانند سلول‌های اندوتلیال را تحریک کرده و منجر به تظاهر P-selectin و E-selectin روی سطح لومن شوند. این مولکول‌های selectin با مولکول‌های کربوهیدرات روی لکوسیت‌ها متصل شده و موجب افزایش مدت زمانی می‌شود که لکوسیت‌ها در ارتباط با اندوتلیوم باقی می‌مانند.

**توجه:** ابتدا، سلول‌های اندوتلیال، نه لکوسیت‌های التهابی به سیگنال‌های التهابی موضعی از لکوسیت‌های رزیدنت پاسخ می‌دهند.

◀ مرحله پنجم - سیگنال برای توقف rolling (سیگنال کموکاین) اندوتلیوم تحریک شده، کموکاین‌ها را آزاد می‌کند. کموکاین‌ها، سایتوکاین‌های پتیدی

جدول ۱-۱۲ کموتاکسین‌های نوتروفیل‌ها

| Chemotaxin                            | Source                          |
|---------------------------------------|---------------------------------|
| Tumor necrosis factor (TNF)           | Macrophages/monocytes           |
| Interleukin-8 (IL-8)                  | Neutrophils (PMNs), endothelium |
| Platelet-activating factor            | Many cells                      |
| Leukotriene B <sub>4</sub>            |                                 |
| C5a                                   | Serum/plasma                    |
| Neutrophil chemotactic factor         | Mast cells                      |
| Interleukin-1 (IL-1)                  | B cells, macrophage             |
| Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) | Activated T cells               |
| N-formyl-methionyl peptides           | Bacteria                        |

PMNs, Polymorphonuclear leukocytes.

- نحوه تشخیص مولکول هدف نوتروفیل‌ها، می‌توانند شیب غلظتی ۱٪ را در طول بدنه سلول خود در غلظت نانومولار شناسایی کنند. غلظت کموتاکسین‌ها حدود ۱۰-۱ نانومولار است. به عبارتی، نوتروفیل‌ها، به تغییر غلظت کموتاکسین‌ها، بسیار حساس می‌باشند.

◀ فاگوسیتوز فاگوسیتوز با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده می‌باشد.

## اصطلاحات :

- فاگوسیتوز حرفه‌ای (Professional phagocytosis) شامل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژ/منوسیت‌ها می‌باشد که کفایت لازم را برای فاگوسیتوز دارند.
  - فاگوزوم به ساختار محدود به غشاء درون فاگوسیت اطلاق می‌شود که پاتوژن را در بر گرفته است.
  - اپسونیزاسیون (opsonization) سیستم ایمنی مکانیزم‌هایی دارد که به واسطه آنها پاتوژن به وسیله لیگاندهای قابل شناسایی به نام opsonin پوشانده می‌شود تا فاگوسیت به پاتوژن بچسبد و آن را هضم کند. به این پدیده، opsonization می‌گویند.
- انواع opsonin عبارتند از :
- IgG<sub>1</sub> ، ic<sub>3</sub>b ، (septin یا LBP) LPS-binding protein ، IgG<sub>3</sub> ، IgG<sub>2</sub>
- فاگوسیت‌ها، به وسیله دو مکانیزم عمده، باکتری‌های فاگوسیت شده را از بین می‌برند :

◀ مرحله هفتم - CD<sub>31</sub> Zipper (مرحله Zipper) نام دیگر

Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 ، CD<sub>31</sub> می‌باشد؛ این مولکول ۱۳۰ کیلودالتونی، یک گلیکوپروتئین غشائی می‌باشد که در حاشیه بین سلولی سلول اندوتلیال در سمت لومن و روی تمام لکوسیت‌ها حضور دارد. CD<sub>31</sub> ، یک مولکول چسبنده Homophil است؛ به عبارتی، CD<sub>31</sub> ، تمایل دارد که با مولکول مشابه خودش باند شود؛ اتصال یک CD<sub>31</sub> روی لکوسیت و یک CD<sub>31</sub> روی سلول اندوتلیال، منجر به عبور لکوسیت‌ها از بین سلول‌های اندوتلیال می‌شود؛ به این ترتیب که به صورت Zip عمل می‌کند. این پدیده، به عنوان مکانیزمی برای جلوگیری از نشت مایعات از بین سلول‌های اندوتلیال می‌باشد. به محض آن که اتصال CD<sub>31</sub> روی سلول‌های اندوتلیال باز (unzip) می‌شود، CD<sub>31</sub> روی لکوسیت‌ها، سریعاً با CD<sub>31</sub> روی سلول اندوتلیال اتصال می‌یابد.

## ◀ مرحله هشتم - تجزیه غشاء پایه توقف لکوسیت‌ها

بین سلول اندوتلیال و غشاء پایه (در سمت خارج رگ)، موجب ترشح پروتئاز از لکوسیت می‌شود تا غشاء پایه، تجزیه شود. یکی از پروتئازهای مترشح از لکوسیت‌ها، (Urokinase Plasminogen Activator Receptor) UPAR نام دارد.

UPAR ← فعال کردن کلاژناز ← تجزیه غشاء پایه ← ورود لکوسیت به بافت همبند.

## ◀ عملکردهای لکوسیت

◀ کموتاکسی رسپتور کموتاکسین‌ها، مربوط به خانواده G-protein coupled می‌باشد. این رسپتورها، مانند رسپتورهای نوری در "شبکیه" می‌باشند؛ بنابراین، لکوسیت‌ها نیز مانند چشم قادر به دیدن می‌باشند!! تنها نوع کموتاکسین که مستقیماً از باکتری منشاء می‌گیرد، پپتیدهای Formyl-methionyl می‌باشند (جدول ۱-۱۲). هنگام حرکت به سمت هدف در بافت همبند لکوسیت‌ها به شکل پلاریزه (قطبی) و نامتقارن در می‌آیند؛ اما در خون، لکوسیت‌ها، به شکل گرد می‌باشند. مهاجرت نوتروفیل‌ها، در ابتدا، تصادفی (random) است و تنها در فاصله ۲-۱ برابر طول خود (۲۰-۱۰ μm)، نسبت به ذرات هدف، هدفدار می‌شوند.

در عرض کمتر از ۳۰ ثانیه بعد از فاگوسیتوز، نوتروفیل‌ها، محتویات گرانول‌های اختصاصی را به داخل فاگولیزوزوم ترشح می‌کنند. این گرانول‌ها حاوی :

- ◀ **a. لیزوزیم** آنزیمی است که هم دارای فعالیت باکتریسیدال وابسته به آنزیم است و هم دارای فعالیت باکتریسید- فانگوسیدی غیر وابسته به آنزیم است.
- ◀ **b. لاکتوفرین** یک ترکیب باکتریواستاتیک است که شامل یک زنجیره پتیدی باکتریسیدال به نام "لاکتوفرین" است.

نوتروفیل‌ها، بعد از چندین دقیقه از ترشح اجزاء گرانول‌های اختصاصی، محتویات گرانولی azurophil را ترشح می‌کنند.

به علت محیط بی‌هوای در زیر لته، مکانیزم‌های غیر اکسیداتیو از اهمیت خاصی در بیماری‌های پریدنتال برخوردار می‌باشند.

- ◀ **پردازش و ارائه آنتی ژن** موقعیت MHC، روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ (p 21.3) قرار دارد. MHC کلاس I، II، III، در ارتباط با برداشت (uptake)، پردازش (processing) و ارائه (presentation) آنتی ژن می‌باشند.
- MHC کلاس I روی تمام سلول‌ها وجود دارد. مولکول MHC کلاس I، برای ارائه کردن آنتی ژن داخل سلولی به سلول‌های T-cell،  $CD_8^+$  و NK cell به کار می‌روند.
- مولکول MHC کلاس III، شامل فاکتور B،  $C_2$  و  $C_4$  است.

- مولکول MHC کلاس II، آنتی‌ژن‌های با منشأ خارج سلولی را توسط APC (Ag Presenting Cells)، ارائه می‌کند.

سلول‌های ارائه کننده آنتی ژن (professional APC = professional Ag Presenting Cells) عبارتند از : سلول‌های دندریتیک محیطی، مشتقات منوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B. فرآیند پردازش و ارائه Ag (توسط APC)، ممکن است بیش از ۲۰ ساعت به طول انجامد. آنتی‌ژن‌های خارجی، طی روند فاگوسیتوز، پردازش (process) شده و به مولکول‌های پتیدی (MIIC) Multilaminar class II associated compartment تبدیل می‌شود. MIIC، با MHC کلاس II موجود روی سطح

۱- **مکانیزم اکسیداتیو** این مکانیزم بر اساس احیاء اکسیژن می‌باشد. برای انجام این مکانیزم، نیاز به حضور اکسیژن و پتانسیل اکسیداسیون- احیاء در حد  $160^{mv}$  - یا بالاتر می‌باشد. بنابراین به علت محدودیت این عوامل در سالکوس لته، در محیط پریدنتال، مکانیزم اکسیداتیو، اهمیت چندانی ندارد. در این مکانیزم، سیستم باکتریسید "NADPH اکسیداز" فعال می‌باشد؛ اعمال این سیستم عبارتند از : تولید متابولیت‌های سمی اکسیژن احیاء شده مثل سوپراکسید آنیون در تولید  $H_2O_2$  نیز نقش دارد.  $H_2O_2$  :  
a. می‌تواند از غشاها عبور کرده و موجب آسیب به DNA شود.

b. یک سوسترا برای آنزیم مینوپراکسیداز (MPO) است؛  
$$H_2O_2 + Cl^- \xrightarrow{MPO} HClO$$
  
مکانیزم "b" مهمتر است.

نقص در سیستم "NADPH اکسیداز"، منجر به بیماری chronic granulomatous می‌شود؛ این بیماری، شدید و راجعه بوده و علت آن، عدم ترشح  $H_2O_2$  است. در بیماری chronic granulomatous، حضور بیماری پریدنتال مهاجم، همیشگی نمی‌باشد.

۲- **مکانیزم غیر اکسیداتیو** این مکانیزم، نیاز به اتصال (Fusion) لیزوزوم- فاگوزوم دارد؛ با به هم پیوستن غشاء این دو جزء، فاگولیزوزوم ایجاد می‌شود؛ به این ترتیب، محتویات لیزوزوم به درون فاگوزوم ترشح می‌شود.

نوتروفیل‌ها دو نوع گرانول دارند :

۱- **گرانول‌های اختصاصی** : هم برای ترشحات خارج سلولی و هم داخل لیزوزومی طراحی شده‌اند. این گرانول‌ها، سریع‌تر از گرانول‌های azurophil ترشح می‌شوند.

۲- **گرانول‌های azurophil** : در اصل برای ترشحات داخل فاگولیزوزومی طراحی شده‌اند. تعدادی از اجزاء میکروبی‌سیدال این گرانول‌های azurophil عبارتند از : Serprocidin،  $\alpha$ -defensin (مثل الاستاز، پروتئیناز-۳ و آزوروسیدین)، کاتپسین G و لیزوزیم.

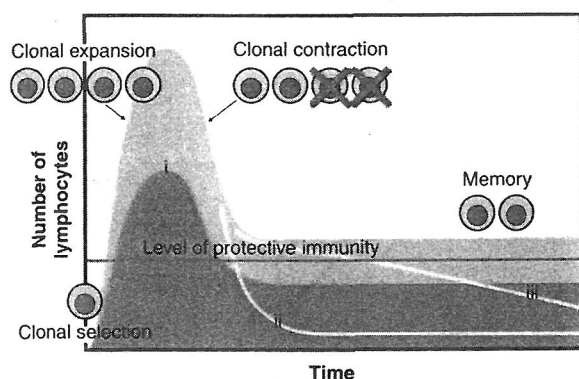
### اعمال Costimulation :

- ۱- T cell را در مقابل apoptosis مقاوم می‌کند.
- ۲- موجب افزایش بروز رسپتورهای فاکتور رشدی روی T cell می‌شود.
- ۳- زمان مورد نیاز برای جستجو توسط T cell را کاهش می‌دهد.

### پاسخ‌های ایمنی اختصاصی

پاسخ ایمنی اختصاصی در روند آماس مزمن و طی چهار مرحله ایجاد می‌شود :

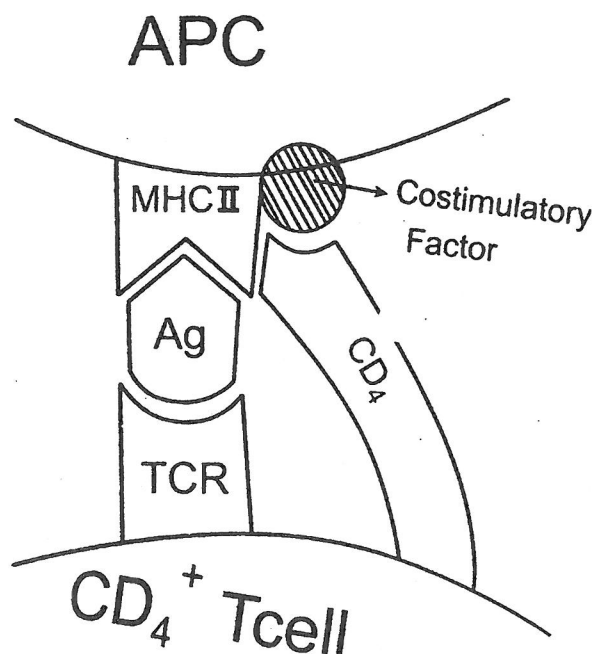
- ۱- **گزینش کلونال (Clonal Selection)** انتخاب لنفوسیت‌هایی که رسپتورهای مختص آنتی‌ژن خاص (TCR یا BCR) را دارا باشند.
  - ۲- **گسترش کلونال (Clonal Expansion)** پرولیفراسیون آن لنفوسیت‌ها.
  - ۳- **کاهش کلونال (Clonal Contraction)** مرگ تعدادی از لنفوسیت‌های مؤثر.
  - ۴- **خاطره (memory)** حفظ کلونی سلول‌هایی که رسپتور اختصاصی دارند.
- تا زمانی که تعداد لنفوسیت‌های باقیمانده در فاز memory، برای محافظت علیه آنتی‌ژن خاص، کافی باشد، فرد "ایمن" تلقی می‌شود.



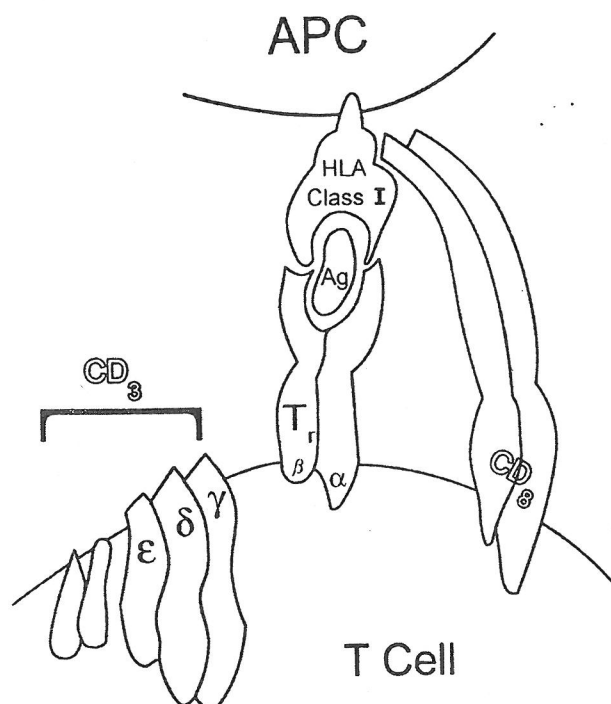
شکل ۱۲-۱ نمای شماتیک از ۴ مرحله پاسخ ایمنی اختصاصی در ارتباط با ایجاد ایمنی حفاظتی. (i) ممکن است clonal expansion به اندازه کافی در فرد ایجاد نشود؛ (ii) Clonal contraction بیش از حد روی دهد؛ (iii) فرد قادر به حفظ خاطره نباشد.

سلول مرتبط می‌شود. MHC کلاس II، دارای چهار حفره (pocket) اختصاصی برای باند شدن با Ag پردازش شده می‌باشد. مولکول‌های MHC، دارای پدیده "پلئومرفیسم" می‌باشند. پلئومرفیسم در بقاء گونه‌ها و در پیوند اعضا، دارای اهمیت می‌باشد.

◀ **تحریک مجدد (Costimulation)** خانواده APC، برای ارائه Ag به لنفوسیت‌های T، از "سیگنال دومی" هم استفاده می‌کنند که "فاکتور Costimulatory" نام دارد. این پدیده، T cell را آگاه می‌کند که یک آنتی‌ژن ناشناس و غیر دلخواه شناسایی شده است. در نبود Costimulation، ممکن است T cell، پاسخ‌ناپذیر باشد و یا طی پدیده آپوپتوز (apoptosis) از بین برود. فاکتورهای Costimulatory، تعدادی مولکول‌های غشایی (Transmembrane) و از خانواده بزرگ TNF می‌باشند. مثالی از این فاکتورها، B7-1، B7-2، B7-3 می‌باشند. TNF، خانواده‌ای از مولکول‌ها است که در ارتباط با زندگی و مرگ سلولی عمل می‌کنند. این فاکتورها، اغلب روی APC حضور دارند و سلول هدف آنها، همواره T cell است.



- ۱- T cell ، آنتی ژن موجود روی APC را شناسایی می کند.
  - ۲- سلول T ، Costimulation دریافت می کند.
  - ۳- سپس رستپورهای سایتوکاین های رشدی فعال می شوند.
  - ۴- T cell ، سایتوکاینی تولید می کند که موجب القاء رشد و تمایز T cell می شود.
  - ۵- T cell فعال شده، تکثیر و تمایز می یابد و به یکی از چندین فنوتایپ بالغ احتمالی تبدیل می شود.
- ممکن است ۳۰۰۰ تا ۵۰/۰۰۰ TCR روی سطح سلول T وجود داشته باشد. TCR، علاوه بر اجزایی که به Ag باند می شوند، شامل تعدادی اجزاء دیگر نیز می باشد که عبارتند از:
- ۱- ساختار CD<sub>3</sub> transducing (TCR-CD<sub>3</sub>): این ساختمان در فعال کردن TCR و در انتقال سیگنال به داخل سلول مهم است.
  - ۲- کورسپکتور CD<sub>8</sub>/CD<sub>4</sub>: این دو مولکول، مسئول شناسایی MHC کلاس I/II روی APC می باشند؛ این عمل برای فانکشن T-cell و فعالیت بعدی TCR لازم است.



در مرحله clonal expansion، تعداد لنفوسیت ها، به ۱۰۰ تا ۵۰۰۰ برابر می رسد. در این مرحله، در پاسخ سلول های B، تعدادی از رستپورهای اختصاصی Ag، به صورت آنتی بادی محلول ساخته می شوند. افزایش در غلظت و قدرت اتصال آنتی بادی "افزایش تیر" نامیده می شود. از نظر عملی، تیر، به صورت زیر تعریف می شود: آن میزان از رقت یک آنتی بادی که برای حذف یک مقدار استاندارد آنتی ژن لازم است. در مرحله clonal contraction، آپرتوز لنفوسیت ها با سرعتی معادل سرعت clonal expansion انجام می گیرد؛ بیش از ۹۵٪ از سلول های T اختصاصی Ag، حین فاز clonal contraction در عرض بیش از چندین هفته از بین می روند.

➤ پاسخ اولیه (primary response)، همان افزایش تیر آنتی بادی یا تعداد سلول های T اختصاصی Ag، بعد از اولین برخورد میزبان با عامل پاتوژن است.

➤ پاسخ ثانویه (secondary response)، پس از برخوردهای بعدی با همان آنتی ژن ایجاد می شود. تفاوت "پاسخ ثانویه" و "پاسخ اولیه" در موارد زیر است:

- ۱- شروع پاسخ ثانویه سریع تر است.
- ۲- دوره پاسخ ثانویه طولانی تر است.
- ۳- به علت تیر بالاتر قدرت پاسخ ثانویه، بیشتر است.
- ۴- سلول های B، در پاسخ ثانویه در برابر آنتی ژن اختصاصی تر عمل می کنند.

علت این تفاوت ها، ایجاد "memory cell" پس از برخورد اول می باشد.

کمی بیش از یک هفته (۸-۱۴ روز) طول می کشد تا پاسخ اولیه قابل اندازه گیری باشد و از نظر بیولوژیک و کلینیکی مؤثر باشد. اما پاسخ ثانویه، در عرض ۱-۳ روز قابل اندازه گیری می باشد و به حدی مؤثر است که حتی ممکن است فرد از عفونت بی خبر بماند.

➤ واکسیناسیون (Vaccination)، تکامل ایمنی یا مقاومت به عفونت پس از پاسخ ثانویه (booster) است که برای ایمنی فرد جهت عفونت های بعدی کفایت می کند.

### پاسخ های سلول T

جهت کسب پاسخ ایمنی اختصاصی، T cell باید با APC واکنش داشته باشد این فرآیند پیچیده به ترتیب زیر است:

فعال شدن این کورسپتورها، موجب افزایش قابلیت تحریک پذیری TCR و تقویت اتصال بین T-cell و APC می شود.

◀ میل ترکیبی پایین TCR، این توانایی را به سلول T می دهد که به صورت برگشت پذیر به سلول های ارائه کننده آنتی ژن اتصال یابد؛ این باعث می شود که چندین TCR با یک یا چند Ag در طول زمان واکنش دهد. این واکنش وابسته به زمان بین تعداد زیاد TCR با تعداد اندک Ag، "Scanning" نام دارد. این روند که به فعال شدن سلول T منجر می شود، "serial triggering" نامیده می شود. برای فعال شدن کامل سلول های T، باید درگیری TCR های متعدد به مدت ۲۰-۲ ساعت به طول انجامد.

فعال شدن T cell، منجر به تمایز فزاینده آنها می شود. این فرآیند با فعال شدن تعدادی پروتئین های تیروزین کیناز که در سیتوپلاسم وجود دارند، آغاز می شود؛

پروتئین های تیروزین کیناز که در سیتوپلاسم قرار دارند، عبارتند از: lck، که TCR را فعال می کند. Fyn، که فسفولیپاز C (در غشاء) را فعال می کند. ZAP، که CD28 را فعال می کند (CD28، رسپتور costimulatory factor ها است).

- فعال شدن CD28 منجر به دریافت سیگنال های Costimulatory به T-Cell می شود (این سیگنال ها در زنده ماندن و فانکشن T-Cell مهم هستند).
- فعال شدن فسفولیپاز C، موجب تولید دیاسیل گلیسرول (DAG) و اینوزیتول تری فسفات -۱، -۴، ۵ (IP<sub>3</sub>) می شود.

DAG، به NF-ATn (Nuclear Factor of Activated T-cells) که درون هسته قرار دارد و یک کوفاکتور فعال کننده نسخه برداری است) سیگنال داده و آن را فعال می کند. IP<sub>3</sub>، ترشح  $Ca^{2+}$  را تحریک می کند.  $Ca^{2+}$ ، آنزیم Calmodulin-Calcineurin A/B phosphatase را فعال می کند. این فسفاتاز NF-ATc (NF-AT) درون سیتوپلاسم را دفسفریله کرده و آن را قادر به ورود به هسته می کند تا با NF-ATn ترکیب شده و فرم فعال NF-AT تشکیل شود.

سیس NF-AT نسخه برداری (کپی شدن RNA از DNA) ژن های مثل IL-2 و IL-1R $\alpha$  را تحریک می کند. این اینترلوکین ها رشد و تمایز T-Cell را حمایت می کنند.

همچنین NF- $\kappa$ B (یک فاکتور نسخه برداری غیر فعال در سیتوپلاسم است) هم فعال شده و در به تأخیر انداختن apoptosis، مؤثر است.

یکی از مهمترین سیگنال های تمایز فزاینده (proliferative differentiation، IL-2، است؛ پس از انتقال پیغام از سیتوپلاسم به هسته، فاکتور نسخه برداری ژن های مسئول ساخت IL-2 و IL-2R $\alpha$  (زنجیره  $\alpha$  مربوط به رسپتور IL-2) فعال می شود. بنابراین، IL-2 تولید شده توسط T cell فعال، بر IL-2R موجود روی همان سلول اثر می کند تا تمایز فزاینده را تحریک کند.

◀ داروهای مهارکننده سیستم ایمنی (Immunosuppressant) نظیر cyclosporin A و Tacrolimus، فرآیندهای داخل سلولی در فعال سازی T cell را مهار می کنند: ایمونوفیلین (Immunophilin)، از فاکتورهای تنظیمی داخل سلولی می باشد که مانع انتقال پیام به داخل هسته می شود؛ داروهای ذکر شده، با ایمونوفیلین اتصال پیدا کرده و آن را فعال می کنند و به این ترتیب سیستم ایمنی را مهار می کنند.

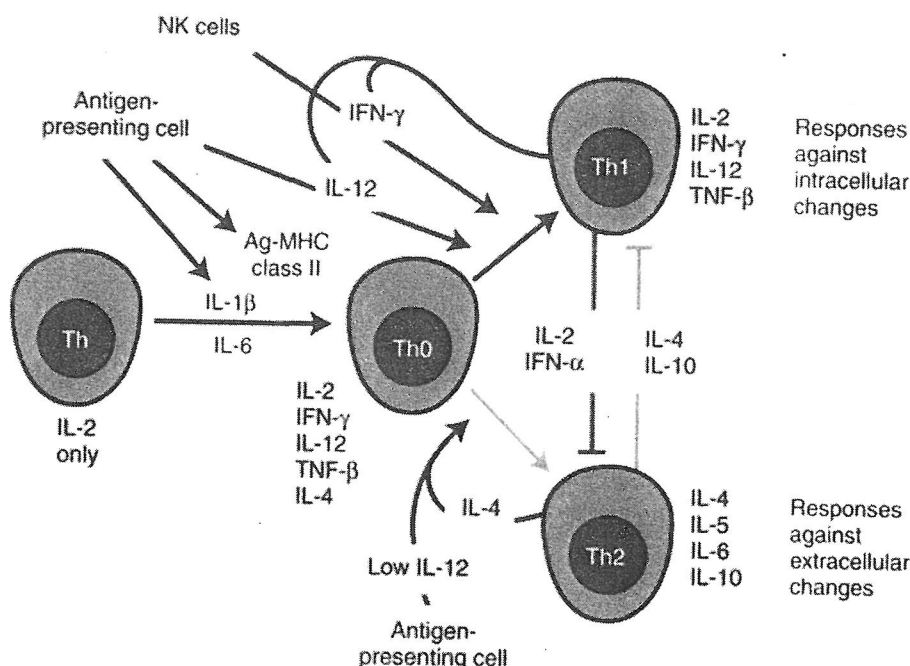
سلول های T CD4<sup>+</sup>، به منظور تشکیل زیر گروه های فنوتیپی، بالغ می شوند؛ از آن پس این سلول های T، بر اساس نوع سایتوکاینی که تولید می کنند، قابل افتراق از یکدیگر می باشند.

◀ فنوتیپ Th<sub>1</sub> (T-helper1)، در کنترل سلول های تغییر یافته و مولکول های درون سلولی اهمیت دارد.

◀ فنوتیپ Th<sub>2</sub>، در پاسخ های پیش آماسی (proinflammatory) علیه آنتی ژن های خارج سلولی مؤثر است.

◀ فنوتیپ Th<sub>3</sub>، در پاسخ های ضد آماسی (Antiinflammatory) علیه آنتی ژن های خارج سلولی مؤثر است. در ضمن، Th<sub>3</sub>، تولید IgA توسط B cell را تحریک می کند. IgA در دفاع مخاطی مؤثر است. Th<sub>1</sub>، Th<sub>2</sub> و Th<sub>3</sub>، در تکامل سلول های B مؤثرند.





شکل ۲-۱۲ نمای شماتیک تمایز سلول T.

### پاسخ‌های سلول B و آنتی‌بادی‌ها

ایمنوگلوبولینی که به Ag شناخته شده، اتصال می‌یابد، "آنتی‌بادی" نامیده می‌شود. ایمنوگلوبولین‌ها، حدود ۲۵-۲۰ درصد (۱۵  $\frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ ) از کل پروتئین سرم (۷۰-۶۰  $\frac{\text{mg}}{\text{ml}}$ ) را تشکیل می‌دهد. انسان، دارای ۹ ایزوتایپ از ایمنوگلوبولین می‌باشد که عبارتند از: IgG<sub>1-4</sub>، IgM، و IgE، IgD، IgA<sub>1-2</sub>.

زمانی که سلول B، مغز استخوان را ترک می‌کند، فقط حاوی رسپتور از نوع IgM بوده و تنها قادر به ساخت IgM محلول می‌باشد. IgM در واکنش‌های آگلوتیناسیون اولیه - که پاکسازی Ag را تسهیل می‌کند - دخالت دارد.

به منظور تولید ایزوتایپ‌های پاسخ ثانویه، سلول‌های B باید تمایز یابند. این فرآیند "Isotype switching" نام دارد؛ طی این فرآیند B-cell از تولید یک ایزوتایپ، به تولید ایزوتایپ دیگر تغییر می‌کند. اهمیت این فرآیند در بیماری‌های پرودنتال در این است که برای مثال باکتری اکتینوباسیلوس اکتینوماستیم کومیتانس (A.a)، تنها زمانی توسط نوتروفیل‌ها قابل کنترل می‌باشد که با IgG، اپسونیزه شود؛ سایر مولکول‌های opsonin در این مورد مؤثر نمی‌باشند.

میل ترکیبی BCR (جزیی از BCR، که از خانواده بزرگ Ig می‌باشد) با Ag بالا است و "Binding"

نامیده می‌شود (در مقابل "Scanning" که میل ترکیبی ضعیفی بین TCR و Ag ایجاد می‌کند).

سلول‌های B این قابلیت را دارند که در غیاب T cell، نسبت به آنتی‌ژن خاصی پاسخ دهند؛ این نوع پاسخ که T-independent B-cell Ab response نام دارد بالغ نمی‌باشد؛ یعنی باعث ایجاد خاطره در سیستم ایمنی نمی‌شود. سلول‌های B که به این صورت فعالیت می‌کنند، فقط IgM تولید می‌کنند و محصولات Ab آنها برای اتصال با Ag، میل ترکیبی نسبتاً پایینی دارند. بنابراین، به منظور ایجاد خاطره، B-cell باید با T-cell واکنش داشته باشد؛ به عبارتی، "ایجاد خاطره"، T-cell dependent می‌باشد.

در "سندرم هایپرایمنوگلوبولینمی M وابسته به کروموزوم X"، ژن GP3q موتاسیون یافته است. علامت مشخصه این سندرم، کاهش اکثر ایزوتایپ‌های Ig و افزایش جبرانی IgM می‌باشد.

● GP3q، مولکولی غشایی بوده که روی T-cell حضور دارد؛ این مولکول روی B-cell، رسپتور دارد. GP3q، سلول‌های B را قادر می‌سازد که وارد مسیر خاطره (memory pathway) شوند. در صورت نبود این مولکول، سلول B، در نهایت تنها قادر است که به پلاسماسل تولید کننده IgM محلول تمایز یابد.

محسوب می‌شوند. در حالی که IgG، IgE و IgA، در پاسخ ایمنی ثانویه نقش دارند. < IgE و IgG، ایزوتایپ‌های مرتبط با پاسخ آماسی بوده و IgA، ایزوتایپ مرتبط با پاسخ ضد آماسی می‌باشد. به سه علت زیر، IgA، به عنوان ایمنوگلوبولین ضد آماسی شناخته می‌شود:

- ۱- IgA، کمپلمان را فعال نمی‌کند.
  - ۲- IgA، تمایل به مخالفت با IgE و IgG دارد.
  - ۳- IgA، به عنوان opsonin مستقیم عمل نمی‌کند.
- تولید روزانه IgA در بدن انسان، حدود ۳ برابر مجموع تمام ایزوتایپ‌های دیگر می‌باشد.

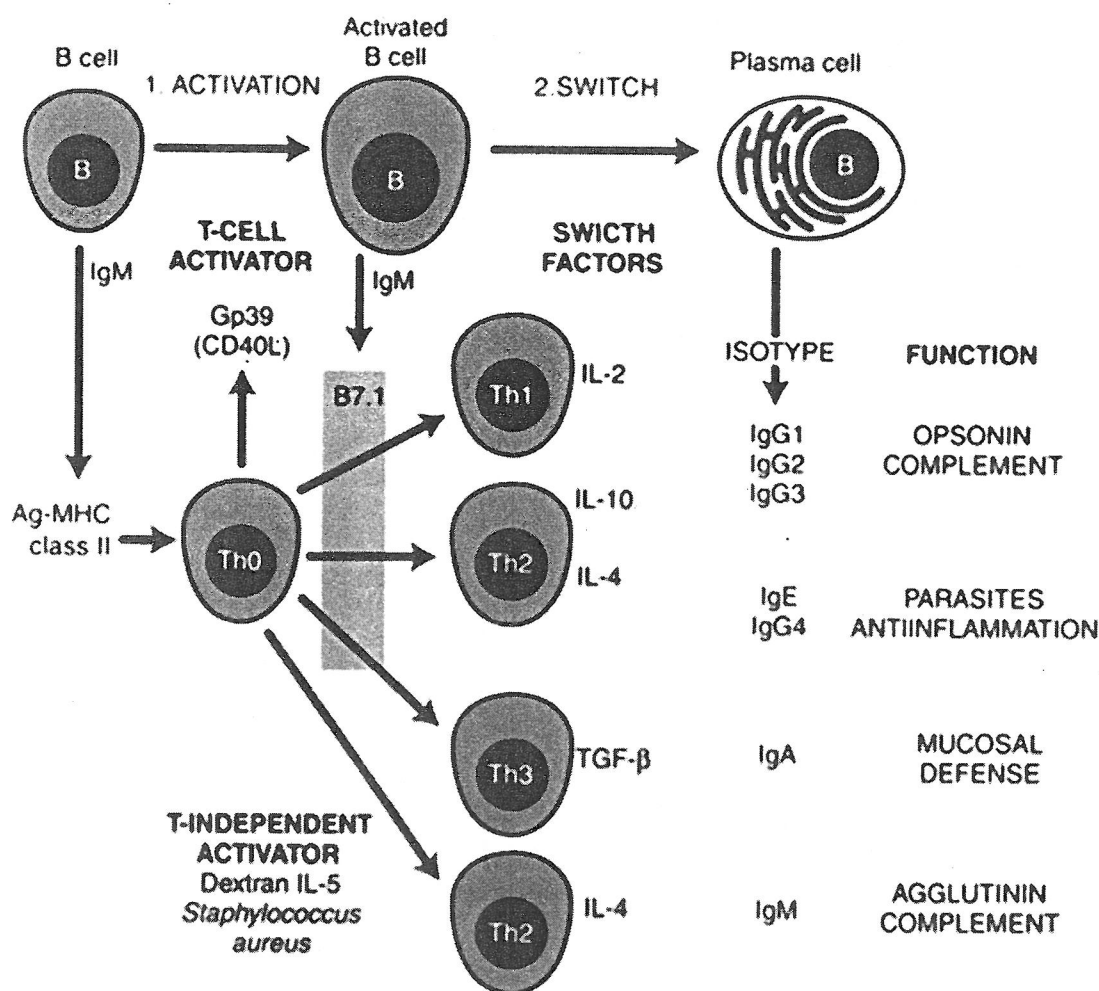
< زمانی که B-cell، به پلاسما سبل تمایز می‌یابد، ایمنوگلوبولین سطحی و رسپتور GP<sub>3q</sub> (CD<sub>40</sub>) را از دست می‌دهد و در عوض، ایمنوگلوبولین Ig ترشحی را تولید می‌کند.

### ایمنوگلوبولین‌ها

< IgM، قادر به فعال کردن کمپلمان می‌باشد، اما به عنوان opsonin عمل نمی‌کند؛ به عبارتی برای قسمت Fc ایمنوگلوبولین M، رسپتور وجود ندارد.

< IgD اغلب همراه با IgM روی سلول B ظاهر می‌شود و به افزایش پاسخ سلول B به آنتی‌ژن کمک می‌کند.

IgD و IgM، به عنوان ایمنوگلوبولین‌های پاسخ اولیه



شکل ۱۲-۳ نمای شماتیک از تمایز سلول‌های B.

# اثر متقابل میکروب و میزبان در بیماری های پریودنتال

در کل، پاسخ میزبان به میکروارگانیسم ها در جهت حفاظت از میزبان می باشد؛ به این صورت که مانع از پیشرفت عفونت موضعی به عفونت سیستمیک که می تواند تهدید کننده زندگی باشد، می شود. با این وجود، از طرفی ممکن است منجر به تخریب بافت میزبان که به صورت بیماری پریودنتال تظاهر می کند، شود.

عوامل بیماری زا (فاکتورهای ویروالانس)، خواصی از میکروارگانیسم ها می باشند که آنها را قادر به ایجاد بیماری می کنند، خواص ویروالانس، تحت دو گروه بزرگ طبقه بندی می شوند:

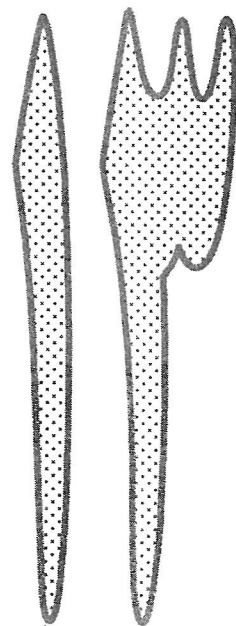
- ۱- فاکتورهایی که گونه های باکتریال را قادر به کلونیزیشن و نفوذ به بافت می کنند.
  - ۲- فاکتورهایی که گونه های باکتریال را مستقیماً یا غیر مستقیم قادر به آسیب بافتی می کنند.
- گام اول برای ایجاد بیماری پریودنتیت، کلونیزیشن گونه های پاتوژن در بافت های پریودنتال می باشد.

## کلونیزیشن و بقای باکتری ها در محیط پریودنتال

۱- اتصال باکتری در محیط پریودنتال اتصال باکتری ها یک عامل بیماری زا برای پاتوژن های پریودنتال به شمار می آید. باکتری هایی که ابتدائاً در محیط پریودنتال کلونیزه می شوند، بیشتر به پلیکل یا سطح دندان پوشیده شده با بزاق متصل می شوند. به عنوان مثال، A. Viscous و P. gingivalis از طریق فیمبریای خود به پروتئین های غنی از پرولین روی سطوح دندانی پوشیده از بزاق می چسبند. P. gingivalis می تواند از طریق فیمبریای خود به سلول های اپی تلیالی و فیبروبلاست ها نیز متصل شود.

در ضمن باکتری ها، می توانند طی پدیده Coaggregation به پلاک قبلی نیز اتصال یابند؛ برای مثال A. viscous از طریق فیمبریای خود، به گیرنده پلی ساکارییدی روی S. sanguis می چسبند.

همچنین، باکتری ها قادر به اتصال به بافت های میزبان (سلول های اپی تلیالی، بافت همبند و ...) نیز می باشند.



این باکتری در Aggressive Periodontitis و احتمالاً در Chronic Periodontitis مؤثر است.

ج) القاء آپوپتوز (apoptosis) در لنفوسیت‌ها توسط *F.nucleatum* و *Tannerella forsythia*.

د) مهار تولید IL-8 از سلول‌های اپی‌تلیال توسط *P.gingivalis*؛ IL-8، یک کموکاین پیش‌آماسی است که نوتروفیل‌ها را به محل فرا می‌خواند؛ البته بسیاری دیگر از پاتوژن‌های پریدنتال، تولید IL-8 را تحریک می‌کنند. خواص باکتری‌ها در مورد تخریب بافت میزبان، به دو دسته طبقه‌بندی می‌شوند:

۱- خواصی که مستقیماً منجر به تخریب بافت میزبان می‌شوند.

۲- خواصی که موجب ترشح واسطه‌های بیولوژیک توسط سلول‌های بافت میزبان می‌شوند که در نهایت بافت میزبان را تخریب می‌کنند.

بعضی از محصولات باکتریال، مانع رشد سلول‌های میزبان و یا موجب تغییر در متابولیسم آنها می‌شوند؛ مثل آمونیاک، ترکیبات سولفور فرار (volatile sulfur)، اسید چرب، پپتیدها و indole. همچنین آنزیم‌های مختلفی از باکتری‌ها، موجب تخریب بافتی می‌شوند.

محصولات باکتریال، همچنین با تأثیر روی سیستم ایمنی بدن می‌توانند موجب تخریب بافتی شوند. برای مثال، اندوتوکسین باکتری (LPS)، قادر به القاء ترشح IL-1، TNF و پروستاگلاندین‌ها از منوسیت‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های PMN می‌باشد، که در نهایت موجب تخریب استخوان و فعال کردن یا مهار سایر سلول‌های سیستم ایمنی می‌شود.

## جوانب ایمنولوژیک تقابل میکروب با میزبان

پاسخ ایمنی میزبان در مقابل باکتری به دو صورت می‌تواند باشد:

۱- فعالیت آنتی میکروبیال (توسط سلول‌های آماسی حاد مثل نوتروفیل‌ها).

۲- تهاجم به بافت میزبان علاوه بر بیماری NUG، در ژنژیویت، پریدونتیت مزمن پیشرفته در بالغین و پریدونتیت جوانان نیز حضور باکتری‌ها در بافت میزبان مشاهده شده است.

مسیرهای ورود باکتری به بافت میزبان عبارتند از:

الف) از طریق زخم‌های روی اپی‌تلیوم سالکوس لثه یا پاکت (در این حالت باکتری‌ها در فضای بین سلولی دیده می‌شوند).  
ب) نفوذ مستقیم به داخل سلول‌های اپی‌تلیال یا بافت همبند میزبان (در این حالت باکتری‌ها در داخل سلول دیده می‌شوند).

در مطالعات آزمایشگاهی توانایی *P.gingivalis*، *A.a*، *Treponema denticola* و *F.nucleatum* در هجوم مستقیم به داخل سلول میزبان نشان داده شده است. باکتری‌هایی که قادر به هجوم به بافت میزبان هستند، ارتباط قوی با بیماری دارند و قابلیت هجوم، به عنوان یک فاکتور کلیدی در تشخیص گونه‌های gr<sup>-</sup> پاتوژن از غیر پاتوژن به شمار می‌آید.

احتمال دارد که باکتری‌هایی که وارد بافت پریدنتال می‌شوند، با تجمع مجدد (recolonization)، توانایی دائم برای بقا در پاکت پریدنتال را دارا شوند. طبق این نظریه، دبریدمان مکانیکی به تنهایی در درمان LAP کافی نمی‌باشد و علاوه بر جراحی، تجویز آنتی‌بیوتیک سیستمیک نیز برای حذف *A.a* لازم است.

۳- فرار باکتری از مکانیزم‌های دفاعی میزبان باکتری‌ها مکانیزم‌های متنوعی برای خنثی کردن یا فرار از دفاع میزبان دارند؛ بعضی از آنها عبارتند از:

الف) تولید پروتئازهای تجزیه‌کننده ایمونوگلوبولین، توسط بعضی از باکتری‌ها. باکتری‌های *P. gingivalis*، *P. intermedia*، *P. melaninogenicus* و *Capnocytophaga* می‌توانند پروتئازهایی تولید کنند که قادر به تخریب IgA و IgG می‌باشند.

ب) مهار فعالیت یا کشتن لکوسیت‌های PMN و لنفوسیت‌ها توسط بعضی از باکتری‌ها. برای مثال باکتری *A.a*، قادر به تولید دو توکسین (لکوتوکسین و Cytolethal distending toxin) می‌باشد که در بیماری‌زایی

افراد مختلف؛ متفاوت است؛ اهمیت آنتی‌بادی نیز بستگی به همین توانایی‌های عملکردی آن دارد. بعضی از خصوصیات آنتی‌بادی در محل عبارتند از:

« تسریع پاکسازی میزبان از پاتوژن‌های پریودنتال؛ برای مثال به نظر می‌رسد Ab در opsonization و فاگوسیتوز A.a و انواع تهاجمی P.gingivalis اهمیت داشته باشد. « همچنین ممکن است آنتی‌بادی در خنثی کردن اجزایی از باکتری که در کلونیزاسیون و یا مقابله با میزبان مهم هستند، عمل کند. نشان داده شده است که یک آنتی‌بادی منوکلونال اختصاصی علیه هماگلوتینین P.gingivalis، در جلوگیری از تجمع مجدد (recolonization) باکتری در پاکت‌های پریودنتال عمیق در vivo مؤثر است.

مکانیزم oxidative killing نوتروفیل‌های سالکولار، ممکن است در سالکوس سالم، انجام شود؛ اما در پاکت پریودنتال با افزایش عمق پاکت و در نتیجه کاهش اکسیژن و پتانسیل اکسیداسیون-احیاء، این مکانیزم امکان‌پذیر نیست. کاهش مکانیزم oxidative killing، ممکن است یک فاکتور مهم در پیشرفت پریودنتیت باشد. بنابراین، در پاکت‌های پریودنتال مکانیزم Non-oxidative در فاگوسیتوز نقش مهمتری دارد. بعضی از پاتوژن‌ها تحت مکانیزم ویرولانز خود، از سلول‌های فاگوسیت فرار می‌کنند؛ برای مثال لکوتوکسین باکتری A.a، با اتصال به مولکول چسبنده LFA-1 و نیز سلول‌های یوکاریوت، فاگوسیت‌ها را می‌کشد.

طبق مطالعات اخیر، در vitro، آنتی‌بادی‌های خاصی علیه A.a یا آنتی‌لکوتوکسین‌های موجود در سرم، نوتروفیل‌ها را از آسیب ناشی از لکوتوکسین محافظت می‌کنند و موجب پیشروی فاگوسیتوز می‌شوند.

### تغییرات بافت همبند: تخریب در پریودنتیت

واسطه‌هایی که به عنوان جزئی از پاسخ میزبان در تخریب بافتی شرکت دارند، شامل: پروتئیناز، سایتوکاین‌ها و پروستاگلاندین‌ها می‌باشند.

۱- پروتئیناز مولکول‌های Matrix Metallo Proteinase (MMP)، مهمترین پروتئینازهایی هستند که در تخریب بافت پریودنتال شرکت می‌کنند. MMP از

۲- فعالیت adaptive (توسط منوسیت‌ها/ ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها). این فعالیت‌ها شامل تغییر در اپی‌تلیوم، آنژیوژنز، remodeling بافت همبندی سخت و نرم، و پاسخ ایمنی اختصاصی می‌باشند.

عمل متقابل آنتی‌ژن‌های باکتری با peripheral dendritic cell منجر به تولید آنتی‌بادی سیستمیک می‌شود؛ اما عمل متقابل آنتی‌ژن باکتری با B-cell موضعی، منجر به تولید آنتی‌بادی در محل می‌شود.

در افراد سالم، غلظت کمپلمان در مایع شیار لثه (GCF)، حدود ۳٪ غلظت آن در سرم است. با افزایش التهاب پریودنتال، غلظت C<sub>3</sub> و C<sub>4</sub>، به ترتیب به ۲۵٪ و ۸۵٪ غلظت آنها در سرم می‌رسد. میزان اجزاء کمپلمان در GCF، بیش از مقدار کافی برای فراخوانی سلول‌های التهابی حاد و مزمن، opsonization و خنثی کردن پاتوژن‌ها و نظارت موضعی بر تغییرات بافت همبندی است. نوتروفیل‌ها، اولین لکوسیت‌هایی هستند که به محل التهاب می‌رسند و همیشه، سلول غالب در اپی‌تلیوم جانکشنال (JE) و سالکوس لثه هستند. روزانه، ۱-۲٪ نوتروفیل‌ها، از JE عبور می‌کنند. برای مهاجرت از بین اپی‌تلیوم (Trans epithelial migration) توسط نوتروفیل‌ها نیاز به شیب غلظتی کمو تاکسین (chemotaxin gradient) است. JE، کموکاین‌های IL-8 و ICAM-1 را بارز می‌کند، شیب غلظتی ICAM-1 باند شده به غشاء و مولکول IL-8 محلول، در سطح خارجی بافت، بیشتر است؛ در نتیجه، این انتشار، برای مهاجرت نوتروفیل‌ها به سالکوس لثه، ایده‌آل است. ممکن است نوتروفیل‌ها، در فرآیند Trans epithelial migration، از مولکول‌های چسبنده روی سطح خود (LFA-1 و Mac-1) برای اتصال به ICAM-1 (موجود روی سلول اپی‌تلیال) استفاده کنند.

مطالعات invitro نشان داده‌اند که P.gingivalis موجب به تأخیر افتادن trans epithelial migration نوتروفیل‌ها می‌گردد و از ترشح IL-8 توسط سلول‌های اپی‌تلیالی جلوگیری می‌کند. این خاصیت ممکن است مرتبط با بیماری‌زایی باکتری P.gingivalis باشد.

جرم‌گیری و صاف کردن سطوح ریشه‌ای (SRP)، تولید آنتی‌بادی علیه میکروارگانیزم‌های P.gingivalis و A.a را تحریک می‌کند. میزان، نوع و قدرت اتصال آنتی‌بادی، در

افزایش میزان الاستاز در GCF مرتبط با periodontal attachment loss فعال است و می‌توان از الاستاز، به عنوان یک شاخص کلینیکی مشخص در پیشرفت بیماری استفاده کرد.

۲- سایتوکاین‌ها دو سایتوکاین پیش‌آماسی (proinflammatory) که در تخریب بافت پریدونتال، نقش اساسی دارند، IL-1 و TNF می‌باشند. نام قبلی IL-1، "osteoclast activating factor" بود.

IL-1، شامل دو فرم فعال IL-1 $\alpha$  در IL-1 $\beta$  است. همچنین در خانواده IL-1، IL-1 receptor antagonist (IL-1 ra) حضور دارد که به رسپتور IL-1 اتصال می‌یابد؛ اما سلول میزبان را تحریک نمی‌کند.

TNF هم به دو فرم یافت می‌شود: TNF $\alpha$  و TNF $\beta$ . TNF $\alpha$ ، از نظر بسیاری از فعالیت‌های بیولوژیک، مثل تحریک تحلیل استخوان، به IL-1 شباهت دارد.

IL-1، بیشتر توسط ماکروفاژها یا لنفوسیت‌های فعال شده تولید می‌شود؛ البته توسط سایر سلول‌ها مثل ماست‌سل، فیروبلست‌ها، کراتینوسایت‌ها، و سلول‌های اندوتلیال نیز ترشح می‌شود.

LPS باکتریال، IL-1 و TNF $\alpha$  می‌توانند تولید IL-1 توسط ماکروفاژها را فعال کنند؛ بنابراین توانایی IL-1 در تولید مجدد خودش، یک مکانیزم تقویت‌کننده مهم است. TNF $\alpha$  توسط ماکروفاژهای فعال شده به ویژه در پاسخ به LPS باکتریال، تولید می‌شود.

TNF $\beta$  بیشتر توسط Th1 که توسط Ag یا میتوزن فعال شده است، ساخته می‌شود.

اثرات پیش‌آماسی IL-1 و TNF، عبارتند از:

۱- تحریک سلول‌های اندوتلیال جهت بروز مولکول‌های Selectin، تا فراخوانی لکوسیت‌ها تسریع یابد.

۲- فعال کردن ماکروفاژها برای تولید IL-1.

۳- القاء پروستاگلاندین E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) توسط ماکروفاژها و فیروبلست‌های لته‌ای.

خواص این سایتوکاین‌ها در ارتباط با تخریب بافتی شامل: (۱) تحریک تخریب استخوان و (۲) القاء پروتئینازهای تجزیه‌کننده بافتی می‌باشد:

تحریک تخریب/استخوان:

خانواده آنزیم‌های پروتئولیتیک می‌باشد و مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی مثل کلاژن، ژلاتین و الاستین را تجزیه می‌کند. MMP-8 و MMP-1، کلاژناز هستند. MMP-8 توسط نوتروفیل‌های انفیلتره شده ترشح می‌شود؛ در حالی که MMP-1، توسط سلول‌های مقیم مثل فیروبلست‌ها، منوسیت‌ها/ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیالی ترشح می‌شود.

میزان کلاژناز در بافت‌ها و GCF در پریدونتیت، نسبت به ژنژیویت و نسج سالم، بیشتر است.

MMP، ابتدائاً به صورت غیرفعال ترشح می‌شود. فعالیت آنزیمی در بافت‌ها، تا حدی با فعال شدن آنزیم‌های غیرفعال و مهارکننده‌های آنزیمی موجود، کنترل می‌شود. یکی از مکانیزم‌های فعال شدن MMP، تجزیه پروتئولیتیک قسمتی از آنزیم غیرفعال می‌باشد. پروتئازهایی که قادر به فعال کردن MMP هستند، شامل آنزیم‌های باکتریایی مثل chymotrypsin-like protease تولید شده توسط T. denticola و همچنین آنزیم‌های سلول‌های میزبان مثل کاتپسین G از نوتروفیل‌ها می‌باشند. MMP توسط  $\alpha$ -ماکروگلوبولین‌ها که در سرم و GCF یافت می‌شوند و همچنین (Tissue Inhibitors of MMP) TIMP که توسط بسیاری از سلول‌ها تولید می‌شوند و در بافت‌ها و مایعات بدن حضور دارند، غیرفعال می‌شوند.

سایر پروتئینازهای مرتبط با پریدونتیت، شامل Neutrophil serine proteinase، الاستاز و کاتپسین G می‌باشند.

الاستاز، قادر به تجزیه طیف وسیعی از مولکول‌ها مثل الاستین، کلاژن و فیرونکتین می‌باشد.

کاتپسین G، یک پروتئیناز باکترسیدال است که احتمالاً در فعال کردن MMP-8 هم شرکت می‌کند. میزان کاتپسین G، در بافت‌های لته‌ای و GCF در پریدونتیت بالغین، افزایش می‌یابد.

مهارکننده‌های اندوژن الاستاز و کاتپسین G (مثل  $\alpha_1$ -antichymotrypsin،  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor و  $\alpha_2$ -macroglobulin)، در پلاسما و GCF یافت می‌شوند.



## تغییرات بافت همبندی: فرآیند ترمیم در پریودنتیت

سیستم ایمنی مزمن، نقش مهمی را در فرآیند ترمیم که شامل Regeneration و Repair است، برعهده دارد.

۱- **Regeneration** یعنی جایگزینی بافت‌های از دست رفته توسط بافت‌های جدید که از نظر نوع سلول و عملکرد مشابه بافت‌های اصلی می‌باشند. توانایی regeneration در بافت‌های پریودنتال محدود است.

۲- **Repair** یعنی جایگزینی یک بافت، توسط بافت دیگر مثل بافت همبندی فیبروز که مشابه بافت ابتدایی عمل نمی‌کند.

در ترمیم عفونت‌های پریودنتال، برعکس زخم‌های تراماتیک، به طور طبیعی توده‌ای از لخته پر از پلاکت دیده نمی‌شود. بنابراین، سیکل "ترمیم" پریودنتال حین پاتورنز بیماری پریودنتال از ابتدا متعاقب آماس (postinflammatory) شروع می‌شود؛ و اجزاء سلولار دیگر بجز پلاکت‌ها، سیگنال‌های مهمی را در این فرآیند ایجاد می‌کنند. Periodontal Repair، در فازهای هم پوشاننده رکود التهاب، آنژیورنز و فیبرورنز روی می‌دهد.

• در فرآیند ترمیم postinflammatory، رکود پروسه التهاب و شروع ترمیم postinflammatory، توسط لکوسیت‌ها رهبری می‌شود. بعضی از سیگنال‌های ضد آماسی (antiinflammatory) تولید شده توسط لکوسیت‌ها، شامل IL-1ra و TGF- $\beta$  می‌باشند. در بافت‌های پریودنتال ملتهب، منبع IL-1ra، ماکروفاژها هستند؛ و منبع TGF- $\beta$ ، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، ماست سل‌ها و لنفوسیت‌ها می‌باشند.

آنژیورنز و فیبرورنز و همچنین سایتوکاین‌های IL-1 $\beta$  و TNF- $\beta$  که در القاء این فرآیندها مؤثرند، هم در التهاب و هم در ترمیم (healing) شرکت می‌کنند.

IL-1 $\beta$  و IL-1a، به واسطه تحریک تولید PGE<sub>2</sub> یا ترشح سایتوکاین‌های "ثانویه" مثل PDGF (Platelet-derived Growth Factor) و TGF $\beta$ ، به طور غیر مستقیم در القاء تکثیر فیبروبلاست‌ها و سنتز کلاژن مؤثر هستند.

• IL-1، یک محرک قوی برای تکثیر، تمایز و فعال شدن، استئوکلاست‌ها است.

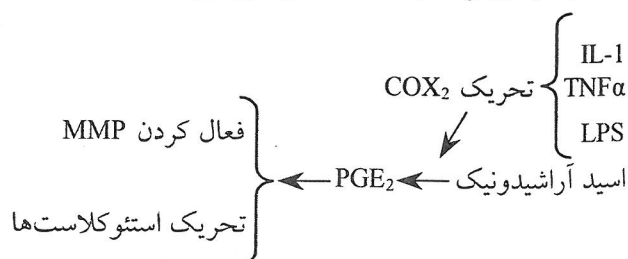
• TNF $\alpha$  هم اثرات مشابهی روی استخوان دارد؛ اما ضعیف‌تر از IL-1 عمل می‌کند.

القاء پروتئینازها: IL-1 و TNF $\alpha$ ، موجب تولید پروتئینازهایی مثل MMP در سلول‌های مزانشیما می‌شوند. TNF $\alpha$  و IL-1، در نواحی دارای بیماری پریودنتال، غلظت قابل توجهی دارند و همچنین کاهش در غلظت IL-1، با درمان موفق، مرتبط می‌باشد. افزایش شدت پریودنتیت، با افزایش غلظت IL-1 و کاهش غلظت IL-1ra مرتبط است.

۳- پروستاگلاندین‌ها پروستاگلاندین‌ها از متابولیت‌های اسید آراشیدونیک می‌باشند که توسط سیکلواکسیژنازها (COX-1، COX-2) ساخته می‌شوند. اسید آراشیدونیک، یک اسید چرب غیر اشباع ۲۰ کربنه است که در غشاء سلولی اکثر سلول‌ها یافت می‌شود.

سلول‌های اصلی مسئول تولید PGE<sub>2</sub> در پریودنشیما، ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها هستند.

در نواحی پریودنتال که نشانه التهاب و attachment loss در آنها وجود دارد، PGE<sub>2</sub> افزایش می‌یابد.



PGE<sub>2</sub> مترشح از منوسیت‌ها در افراد مبتلا به پریودنتیت شدید یا مهاجم، بیشتر از افراد بدون تخریب پریودنتال یا دارای تخریب جزئی است. اثبات شده است که بیماران با ریسک بالای پریودنتال دارای منوسیت‌های با قدرت ترشحی بالا می‌باشند که منجر به افزایش پاسخ موضعی و سیستمیک به LPS باکتری‌ها می‌شود.

سیستم ایمنی، می‌تواند با ممانعت از تشکیل و فعال شدن استئوکلاست‌ها و با فعال کردن استئوبلاست‌ها، رزئوراسیون استخوان را القاء کند.

• تمایز و فعال شدن استئوکلاست‌ها به واسطه IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ) مهار می‌شود. IFN- $\gamma$ ، به نظر می‌رسد که از Th1-Tcell، NK-cell و ماکروفاژها ترشح می‌شود.

• عمل اصلی IFN- $\gamma$ ، مهار IL-1 و TNF- $\alpha$  (که عمل آنها القاء فعال شدن استئوکلاست است)، می‌باشد.

• IL-1ra در مهار IL-1 و TNF- $\alpha$  مؤثر است.

◀ نشان داده شده است که دو عامل IGF-I (Insulin Growth Factor-I) و PDGF، ترمیم رزئراتیو استخوان را القاء یا تقویت می‌کنند. IGF، رشد و تمایز استئوبلاست و سنتز کلاژن توسط آن را القاء می‌کند.

## ◀ میکروبیولوژی و ایمنولوژی در سلامت پریدونتال

در افراد دارای پریدونشیم سالم، آنتی‌بادی سرم علیه میکروارگانیزم‌های پریدونشیم، معمولاً پایین است؛ که نشانه تحریک آنتی‌ژنی حداقل پلاک، است. در بافت‌های لته‌ای که از نظر کلینیکی طبیعی به نظر می‌رسند، معمولاً سلول‌های التهابی مزمن (عموماً لنفوسیت‌ها) حضور دارند. همچنین حضور نوتروفیل‌ها در JE و در سالکوس لته معمول می‌باشد.

مکانیزم‌های فیزیکی دفاعی میزبان، عبارتند از:

- ۱- یکپارچگی لایه سلولی اپی‌تلیال
- ۲- تفلس سلول‌های اپی‌تلیال
- ۳- جریان مایع لته‌ای

## ◀ میکروبیولوژی و ایمنولوژی در بیماری‌های پریدونتال

### ژنژیویت

در نمای هیستولوژیک، collagen loss، حتی در اولین مراحل ژنژیویت قابل رؤیت است. مطالعات میکروبیولوژی نشان داده است که در ژنژیویت ایجاد شده

• PDGF یک کمپلکس پروتئینی است که از ترکیبات مختلفی از زنجیره‌های  $\alpha$  و  $\beta$  تشکیل شده است. (شامل PDGF-AA، PDGF-AB، PDGF-BB).

PDGF، توسط بافت‌ها و سلول‌های متنوعی مثل، اندوتلیوم، عضله صاف عروق و ماکروفاژها ساخته می‌شود. PDGF، فیبروبلاست‌ها و استئوبلاست‌ها را برای ساخت پروتئین فعال می‌کند. PDGF، از نظر ساختار و عملکرد، با VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) که یک فاکتور مهم در پرولیفراسیون اندوتلیوم است، مرتبط می‌باشد. VEGF، گلیکوپروتئینی است که توسط بسیاری از سلول‌ها مثل منوسیت/ماکروفاژها تولید می‌شود و ترشح آن توسط فاکتورهای ضد آماسی مثل TGF- $\beta$  القاء می‌شود.

• TGF- $\beta$  یک پپتید مالتی فانکشنال است که استئوبلاست‌ها و فیبروبلاست‌ها را تحریک می‌کند و استئوکلاست‌ها، سلول‌های اپی‌تلیال و اغلب سلول‌های ایمنی را مهار می‌کند. رسپتورهای TGF- $\beta$ ، تقریباً روی تمام سلول‌ها یافت می‌شود. TGF- $\beta$ ، ابتدا به صورت propeptide تولید می‌شود و فعال شدن آن، نیاز به محیط اسیدی دارد. TGF- $\beta$ ، یک مهار کننده قوی تولید استئوکلاست است. ماتریکس استخوانی، حاوی TGF- $\beta$  است که در صورت تحلیل استئوکلاستیک، آزاد می‌شود؛ با تولید محیط اسیدی توسط استئوکلاست‌ها، TGF- $\beta$ ، فعال می‌شود. TGF- $\beta$  از نظر توانایی در تحریک ساخت ماتریکس چسبنده خارج سلولی فیبروبلاست شناسایی شده است.

◀ سایر سایتوکاین‌های فایبروزنیک که ممکن است در این زمینه نقش داشته باشند، شامل TGF $\alpha$ ، (bFGF) basic Fibroblast Growth Factor و TNF- $\alpha$  می‌باشند.

• TGF- $\alpha$  و TNF $\alpha$  به طور عمده توسط سلول‌های خانواده منوسیت‌ها ساخته می‌شوند.

• در پریدونشیم، bFGF، بیشتر توسط سلول‌های PDL و اندوتلیوم تولید می‌شوند.

◀ در ترمیم استخوان آلوتل، رزئوراسیون استخوان در محدوده ضایعه به طور واضح صورت می‌گیرد.

*F.nucleatum* و *T.denticola*، همراه با آزاد شدن میزان زیادی الاستاز و MMP-8 از نوتروفیل‌ها می‌باشد. استرس، با NUG و افزایش شیوع پریودنتیت مرتبط است. اثرات استرس ممکن است به واسطه تغییراتی در پاسخ ایمنی و فرآیندهای التهابی باشد. کاهش ترمیم زخم با استرس مرتبط است؛ بنابراین کاهش فرآیندهای ترمیم می‌توانند در پاتوژن پریودنتال نقش داشته باشند.

در مطالعات اخیر نشان داده شده است که از نظر استعداد ژنتیکی به بیماری پریودنتال بین ژنوتیپ مرکب از ژن‌های IL-1 و وقوع پریودنتیت مزمن ارتباط وجود دارد. این ژنوتیپ مرکب (Composite genotype) شامل تغییر در ژن IL-1 $\beta$  (در جفت باز منفرد در توالی DNA در محل ۳۹۵۳+)، و همزمان تغییر در ژن IL-1 $\alpha$  (در محل‌های ۸۸۹- و ۴۸۴۵+) است.

• مطالعات نشان داده‌اند که در افرادی که ژنوتیپ مرکب را دارا می‌باشند، احتمال ابتلا به moderate to severe periodontitis به طور قابل توجهی بالاتر است (odds ratio تقریباً ۵-۷). وقوع این آلل‌ها در ژن‌های IL-1 در چینی‌ها و african-american بسیار کمتر است.

• آلل IL-1 $\beta$  (۳۹۵۳+) از ژنوتیپ مرکب، در ارتباط با ۲-۴ برابر افزایش تولید IL-1 $\beta$  می‌باشد. پس در افرادی که ژنوتیپ مرکب را ندارند، پس از درمان پریودنتال، شاهد کاهش میزان IL-1 $\beta$  در GCF آنها می‌باشیم؛ در حالی که در افرادی که ژنوتیپ مرکب دارند، این پاسخ را به درمان نمی‌دهند.

در افراد دارای Refractory Periodontitis که به درمان پاسخ نمی‌دهند میزان پاتوژن‌های پریودنتال مثل *P.gingivalis*، *T.forsythia*، *F.nucleatum*، *P.micros*، *E.corrodens* و *S.intermedius* افزایش می‌یابد.

اثر سیگار روی پاسخ به درمان، ممکن است مرتبط با تغییر کموتاکسی و فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها و همچنین تغییر میزان سایتوکاین‌ها (مثل IL-1 و IL-6) در نواحی مورد نظر باشد.

به صورت طبیعی، نسبت باکتری‌های gr+ هوازی اختیاری و باکتری‌های gr- بی‌هوازی تقریباً برابر است، که در مقایسه با ژنوتیپ تجربی، تمایل (shift) باکتری‌ها به سمت بی‌هوازی، بیشتر است.

### پریودنتیت مزمن

در پریودنتیت مزمن کاهش شیوع و تعداد میکروارگانیسم‌های *P.gingivalis*، *T.denticola* و *B.forsythus* (یا Red complex)، با موفقیت درمان کلینیکی بیماری مرتبط است.

مقایسه بین نواحی که اخیراً attachment loss داشته است با نواحی غیرفعال، نشان می‌دهد که در نواحی فعال، تعداد *P.gingivalis*، *F.nucleatum*، *P.intermedia*، *B.forsythus*، *B.corrodens*، *A.a* و *C.rectus* افزایش یافته است.

در مقایسه بین میکروارگانیسم‌های قبل و بعد از درمان دیده شده است که نواحی که به درمان پاسخ ضعیفی داده‌اند، دارای تعداد بیشتری *F.nucleatum* و *P.micros* می‌باشند.

در پریودنتیت مزمن، میزان آنتی‌بادی سرمی، علیه پاتوژن‌های مشهور افزایش می‌یابد. در ضمن، درمان پریودنتال به تنهایی همراه با افزایش موقتی در میزان آنتی‌بادی سرم است؛ که در عرض ۸-۱۲ ماه پس از درمان، به میزان قبل از درمان بر می‌گردد.

عمل synergistic بین باکتری‌های پاتوژن، احتمالاً در ویروالانس باکتری مؤثر است. برای مثال در مطالعه روی موش‌ها، عفونت همزمان *P.gingivalis* و *F.nucleatum*، در مقایسه با *P.gingivalis* به تنهایی، ویروالانس بیشتری دارد.

در Chronic Periodontitis، ابتدائاً مسیر آلترناتیو کمپلمان فعال می‌شود و این مسیر نسبت به مسیر کلاسیک، غالب‌تر است.

در مطالعات نشان داده‌اند که در پریودنتیت مزمن، فعالیت کلاژناز موجود در GCF، ۶ برابر بیشتر از ژنوتیپ است. بیشتر فعالیت کلاژناز مرتبط با پریودنتیت مزمن، مربوط به کلاژناز MMP-8 نوتروفیل‌ها است. همچنین بعضی از میکروارگانیسم‌ها، ترشح کلاژناز را از نوتروفیل‌ها تنظیم می‌کنند. برای مثال، فاگوسیتوز

### پریودنتیت مهاجم (Aggressive Periodontitis)

پریودنتیت مهاجم موضعی (Localized A.P) انسیدانس LJP، ۲/۳-۰/۱٪ از نوجوانان و جوانان می باشد. عللی که باعث شده است که A.a را به عنوان میکروارگانیزم اتیولوژیک اصلی در Localized A.P (LAP) به شمار آورند، عبارتند از:

۱- شیوع پاسخ ایمنی هومورال به این میکروارگانیزم در افراد LAP افزایش می یابد. در کشت میکروبی بیماران مبتلا به LAP، در ۹۷٪ موارد، A.a گزارش شده است، این میزان، در مقایسه با افراد مبتلا به پریودنتیت بالغین (۲۱٪) و افراد سالم (۱۷٪) بسیار بیشتر است.

نه تنها شیوع A.a در LAP، ۶ برابر افراد سالم است، بلکه نسبت آن نیز در فلور میکروبی زیر لثه، بیشتر می باشد.

از میان سه سروتایپ A.a، سروتایپ B، شایع ترین است؛ پس از آن شیوع سروتایپ A بیشتر است ( $C < A < B$ ).

۲- وقوع باکتری A.a، در افراد جوان مبتلا به LAP، بیشتر از افراد مسن تر مبتلا به LAP است. ارتباط سن با دوره بیماری به این صورت است که افراد جوانتر در دوره کوتاه تری، دچار بیماری مخرب تری خواهند شد. پس حضور این باکتری، مرتبط با فعالیت بیماری است.

۳- تعداد باکتری های A.a در ضایعات دارای LAP زیاد است؛ اما تعداد این میکروارگانیزم در نواحی سالم، کم است و یا اصلاً حضور ندارد.

۴- با استفاده از روش های میکروسکوپ الکترونی، ایمونوفلورسنس و کشت میکروبی از بافت همبند ضایعات LAP، باکتری A.a قابل شناسایی است.

۵- باکتری A.a کاملاً ویرولانست است و لکتوکسین، کلاژناز، فسفاتاز و فاکتورهای تحلیل استخوان همچنین سایر فاکتورهای مهم در هجوم به سلول میزبان، گریز از دفاع میزبان، فاکتور Immunosuppressive و تخریب بافت های پریودنتال تولید می کند.

۶- ارتباط مثبتی بین حذف این ارگانیزم از فلور زیر

لثه ای و درمان کلینیکی موفق LAP وجود دارد.

مهمترین عامل بیماری زای A.a، که بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است، لکتوکسین مترشحه از این باکتری می باشد. توانایی این مولکول در اتصال و لیزفاگوسیت ها از مکانیزم های مهم در مهار سیستم دفاعی میزبان به شمار می رود.

بعضی از گونه های A.a، قادر به تولید لکتوکسین بیشتری می باشند. مطالعات اخیر نشان داده است که در ژن لکتوکسین این گونه ها، ناحیه promoter حذف شده است.

آنالیز ژنی گونه های A.a که از اعضا خانواده ها جدا شده بودند، نشان داد که انتقال (Transmission) یک گونه از باکتری های A.a، بین همسران یا از والدین به فرزندان، حدوداً در  $\frac{1}{3}$  موارد روی می دهد.

تمام سوش های A.a و همچنین تعدادی از سوش های پاتوژن های معروف پریودنتال، به مکانیزم های Serum-mediated killing مقاوم هستند.

serum-mediated bacterial killing، شامل لیز باکتری ها توسط membrane attack complex کمپلمان

و مواد آنتی میکروبیال مثل لیزوزیم می باشد.

در مورد باکتری های مقاوم به این مکانیزم، اولین مکانیزم پاسخ میزبان در کنترل باکتری، "عمل نوتروفیل ها" می باشد. اما، تقریباً در ۷۵٪ از بیماران مبتلا به LAP، عملکرد نوتروفیل ها، نقص دارد، به این صورت که بروز رسپتورهایی که به G-protein متصل می شوند، کاهش یافته است؛ پس در این حالت، پاسخ کموناکتیک کاهش می یابد. این نقص، مرتبط با ۴۰٪ کاهش گلیکوپروتئین غشایی ۱۱۰ کیلو دالتونی (GP 110) در سطح نوتروفیل ها می باشد.

عمل GP 110، ناشناخته است، اما کاهش بروز GP 110 با کاهش بروز تمام رسپتورهای متصل به G-protein مرتبط است. به همین علت، این نقص نوتروفیلی، "global membrane defect" نامیده می شود.

در جهت محدود کردن فرآیند بیماری عمل می‌کند، تقویت می‌کند.

پریودنتیت مهاجم منتشر مطالعات در مورد RPP (Rapidly Progressive Periodontitis)، نشان داده است که الگوی میکروبی در این بیماری، متفاوت از الگوی میکروبی در پریودنتیت مزمن است و اغلب نقص در نوتروفیل یا منوسیت در این بیماران (RPP) دیده می‌شود.

### بیماری‌های پریودنتال نکروزان (NUP و NUG)

در NUG در نتیجه نکروز بافتی، پایلا، نمای "Punched-out" به خود می‌گیرد. طبق مطالعات میکروبیولوژیک، میکروارگانیسم‌های مرتبط با NUG، شامل *P. intermedia*، *Fusobacterium* و اسپیروکت‌ها می‌باشند.

تفاوت NUP از NUG، در کاهش clinical attachment و تحلیل استخوان در نواحی درگیر است؛ اما صرف نظر از حضور بیماری سیستمیک نمای کلینیکی و فاکتورهای اتیولوژیک در NUG و NUP مشابه است.

### آبسه‌های پریودنتال

در حضور پریودنتیت، آبسه پریودنتال، نشانه یک فرآیند عفونی حاد همراه با تخریب فعال بافت‌ها و استخوان می‌باشد.

در نمای هیستولوژیک آبسه پریودنتال، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها اطراف ناحیه مرکزی را که شامل لکوسیت‌های مرده و دبری‌های بافتی است، احاطه می‌کنند.

### خلاصه

مطالعات اخیر، حاکی از آن است که نه تمام گونه‌های میکروبی خاص توانایی مشابهی در ایجاد بیماری دارند و نه تمام میزبان‌ها استعداد مشابهی به بیماری دارند.

آن دسته از بیماران LAP که نقصی در رسپتور متصل به G-protein ندارند (۲۵٪ موارد LAP)، نمای کلینیکی بیماری، مشابه آنهایی است که نقص نوتروفیلی دارند (۷۵٪ بقیه). این مسأله نشان می‌دهد که نقص در رسپتور متصل به G-protein برای ایجاد بیماری LAP کافی است، اما ضروری نیست، و سایر تغییرات در واکنش میزبان-باکتری می‌توانند زمینه‌ساز همان نمای کلینیکی باشند.

کلاژناز غالب در بافت‌ها و مایع لثه‌ای در بیمار LAP، MMP-1 است؛ و در بیماری LAP، میزان TIMP-1 نیز افزایش یافته است. این وضعیت، مغایر با وضعیت گفته شده در مورد Chronic Periodontitis (CP) می‌باشد؛ در CP، فعالیت کلاژناز، مربوط به MMP-8 از نوتروفیل‌ها می‌باشد. این تفاوت‌ها در MMP ممکن است مرتبط با تغییر فانکشن نوتروفیل‌ها باشد و همچنین، این شواهد، تأییدی بر تفاوت در مکانیزم‌های تخریب بافتی در این دو نوع بیماری می‌باشد.

در بیماران LAP، Ab علیه A.a افزایش می‌یابد؛ بخصوص ایزوتایپ IgG<sub>2</sub>، علیه آنتی‌ژن‌های سطحی A.a (که شامل LPS و حداقل یکی از پروتئین‌های خارج غشایی اصلی می‌باشد)، افزایش می‌یابند.

در بعضی افراد، Fc receptor روی نوتروفیل‌ها (آل 131 R از Fcγ RII-α) تغییر یافته است؛ که باعث می‌شود که اثربخشی اتصال IgG<sub>2</sub> به این رسپتور کم شود و این مسأله می‌تواند یکی از علل استعداد به بیماری باشد. بنابراین چون کارایی این اتصال، ناچیز است، نیاز است تا تولید Ab، بیشتر از حالت نرمال شود تا عفونت LAP را کنترل کند؛ بنابراین پیشرفت LAP با تولید زیاد Ab، محدود می‌شود. در مقایسه چون در افراد مبتلا به پریودنتیت زودرس جنرالیزه تولید Ab افزایش نمی‌یابد، بیماری پیشرفت می‌کند. این مسأله، این عقیده را که Ab

## جدول ۱۳-۱ ناهنجاری‌های سیستمیک نوتروفیل‌ها در ارتباط با پریودنتیت مهاجم

| Condition                                                | Neutrophil Abnormality                                                                                                                                                                                                                            | Periodontal Manifestations                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropenia, agranulocytosis<br>Chédiak-Higashi syndrome | Decreased number of neutrophils.<br>Decreased neutrophil chemotaxis and secretion.<br>Neutrophil granules fuse to form characteristic giant granules called <i>megabodies</i> .                                                                   | Severe aggressive periodontitis.<br>Aggressive periodontitis and oral ulceration.<br>Syndrome caused by mutation in the vesicle trafficking regulator gene, <i>LYST</i> .                |
| Papillon-Lefèvre syndrome                                | Multiple functional neutrophil defects, including myeloperoxidase deficiency, defective chemotaxis, and phagocytosis.                                                                                                                             | Severe aggressive periodontal destruction at an early age, which may involve primary and permanent dentition.<br>Recently associated with mutation in cathepsin C gene (see Chapter 11). |
| Leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1)             | Defects in leukocyte function caused by lack of integrin $\beta$ -2 subunit (CD18).<br>Neutrophil defects include impaired migration and phagocytosis.<br>Histologically, almost no extravascular neutrophils are evident in periodontal lesions. | Aggressive periodontitis at an early age and affecting primary and permanent dentition, in individuals who are homozygous for the defective gene.                                        |
| Leukocyte adhesion deficiency type 2 (LAD-2)             | Neutrophils fail to express the ligand (CD15) for P- and E-selectins, resulting in impaired transendothelial migration in response to inflammation.                                                                                               | Aggressive periodontitis at a young age.                                                                                                                                                 |

Data from references 12, 29, 52, 63, 64, 127, 144, 158, 182.



## سیگار و بیماری پریودنتال

◀ شیوع سیگار کشیدن، در آقایان بیشتر از خانم‌ها است.

◀ سیگار کشیدن در بالغین کم درآمد، شایع‌تر از افراد با درآمد متوسط یا بالا است و این میزان با افزایش سطح تحصیلات، کاهش می‌یابد.

◀ شواهد حاکی از آن است که سیگار به عنوان یک Risk Factor اصلی برای ابتلا به پریودنتیت است، که روی شیوع، وسعت و شدت بیماری اثر می‌کند؛ به علاوه احتمالاً بر نتیجه درمان nonsurgical و surgical، و موفقیت طولانی مدت ایمپلنت مؤثر است.

◀ تظاهر کلینیکی التهاب در حضور پلاک در سیگاری‌ها کمتر از غیر سیگاری‌ها است.

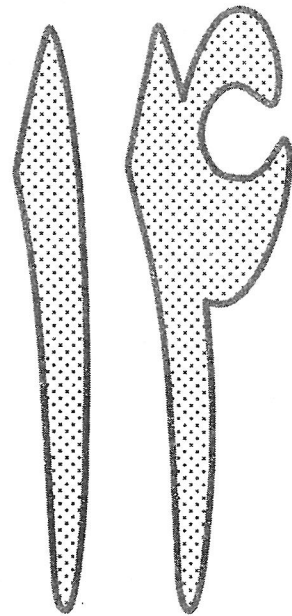
◀ در افراد سیگاری مسن، احتمال بیماری پریودنتال شدید تقریباً ۳ برابر افراد مسن غیرسیگاری است. همچنین در این افراد، تعداد سال‌هایی که دخانیات استفاده می‌شود یک فاکتور مهم در tooth loss، پوسیدگی سطح ریشه و بیماری پریودنتال است. در ضمن سیگار، روی شدت بیماری پریودنتال در افراد جوان‌تر نیز اثر می‌کند.

◀ کشیدن سیگار، با شدت بیماری پریودنتیت مهاجم منتشر (GAP) در بالغین جوان مرتبط است. در بالغین جوان بین سنین ۱۹-۳۰ سال که سیگاری هستند، احتمال پریودنتیت، ۳/۸ برابر نسبت به غیر سیگاری‌ها بیشتر است. مطالعات طولانی مدت نشان می‌دهد که در افراد جوانی که بیش از ۱۵ سیگار در روز می‌کشند، ریسک tooth loss بیشتر بوده و احتمال attachment loss پیشرونده در سیگاری‌ها، بیش از ۶ برابر غیر سیگاری‌ها، می‌باشد.

◀ در یک دوره بیش از ۱۰ سال، حتی با کنترل پلاک عالی سرعت تحلیل استخوانی در سیگاری‌ها، ۲ برابر غیرسیگاری‌ها است.

◀ شیوع پریودنتیت متوسط و شدید و درصد دندان‌های دارای attachment loss  $\geq 5\text{mm}$ ، در افرادی که سیگار استعمال می‌کنند، بیشتر از افرادی است که سیگار و پیپ مصرف می‌کنند؛ و این میزان در این دو گروه بیشتر از افراد غیر سیگاری است.

استفاده از تنباکوی غیرتدخینی با لکوپلاکیا و کارسینومای دهانی مرتبط است. اما، به نظر می‌رسد که غیر از Localized attachment loss و recession در محل قرارگیری محصولات تنباکو اثر جنرالیزه دیگری روی پیشرفت بیماری پریودنتال ندارد.



**جدول ۱-۱۴ اثرات سیگار روی شیوع و شدت بیماری پریودنتال**

| بیماری پریودنتال | اثرات سیگار                                         |
|------------------|-----------------------------------------------------|
| Gingivitis       | کاهش التهاب و BOP                                   |
|                  | افزایش شیوع و شدت تخریب پریودنتال                   |
|                  | افزایش عمق پاکت، bone loss و attachment loss        |
|                  | افزایش سرعت (rate) تخریب پریودنتال                  |
| Periodontitis    | افزایش شیوع پریودنتیت شدید                          |
|                  | افزایش tooth loss                                   |
|                  | افزایش شیوع همراه با افزایش تعداد مصرف روزانه سیگار |
|                  | کاهش شیوع و شدت با قطع سیگار                        |

◀ ریسک پریودنتیت در افرادی که قبلاً سیگار می کشیدند، بیشتر از افراد غیر سیگاری است؛ البته ریسک پریودنتیت با افزایش تعداد سال‌هایی که از ترک سیگار گذشته است کاهش می‌یابد.

در نتیجه، اثرات سیگار بر پیشرفت بیماری پریودنتال، با قطع سیگار قابل برگشت است و برنامه‌های ترک سیگار باید یک جزء مکمل در آموزش و درمان پریودنتال باشد.

◀ رویکرد مناسب با برنامه ۵ مرحله‌ای توسط دفتر Health Care Research and Quality دندانپزشکان در کمک به بیمار برای ترک سیگار توصیه شده است. در این برنامه، از ۵ مرحله، به منظور قطع سیگار استفاده می‌شود:

- (۱) ask (پرسش و شناسایی وضعیت مصرف دخانیات)
- (۲) advise (پیشنهاد و آگاهی به بیمار درباره مضرات سیگار)
- (۳) assess (ارزیابی آمادگی بیمار برای ترک)
- (۴) assist (مساعدت در ترک) (۵) arrange (تنظیم کردن تماس‌ها به منظور پیگیری بیمار)

### اثرات سیگار بر اتیولوژی و پاتوژنز بیماری پریودنتال

اگرچه مکانیزم‌های دقیق اثرات سیگار روی پریودنشی

شناخته نشده است، به نظر پاسخ میزبان به پلاک باکتریال و قابلیت پاسخ ترمیم زخم در میزبان به طور قابل توجهی درگیر است. اکثر این اختلالات تحت الشعاع عروق‌های خونی (vascularity) و فانکشن آن، یعنی قابلیت آن در رساندن اکسیژن، مواد مغذی، سلول‌ها و محرک‌های رشدی به بافت‌ها قرار می‌گیرند. حتی تغییر مختصر در وسکولاریته می‌تواند اثرات قابل توجهی روی بافت‌ها داشته و موجب کاهش پاسخ به درمان در افراد سیگاری باشد.

**میکروبیولوژی** از آن‌جا که میزان تشکیل پلاک در سیگاری‌ها و غیر سیگاری‌ها تفاوتی ندارد؛ تغییر در microbial challenge که در سیگاری‌ها دیده می‌شود، ناشی از تغییرات کیفی پلاک است نه تغییرات کمی.

**ایمونولوژی** سیگار، با اثر بر سیستم محافظتی پاسخ ایمنی، منجر به افزایش وسعت و شدت تخریب پریودنتال می‌شود. سیگار باعث کاهش پاسخ ایمنی به باکتری‌ها می‌شود. سیگار پاسخ نوتروفیل‌ها را به عفونت پریودنتال مختل می‌کند و ترشح آنزیم‌های تخریب کننده بافتی را افزایش می‌دهد. **فیزیولوژی** اگرچه هیچ تفاوت قابل توجهی در دانسیته عروقی لثه سالم افراد سیگاری و غیر سیگاری مشاهده نشده است، پاسخ microcirculation به تجمع پلاک در سیگاری‌ها نسبت به غیر سیگاری‌ها، متفاوت است. با گسترش التهاب در افراد سیگاری، افزایش جریان GCF، BOP و عروق خونی لثه در مقایسه با افراد غیر سیگاری کمتر است. خوشبختانه اثرات سیگار روی وسکولاریته برگشت پذیر است. همچنین غلظت اکسیژن در لثه سالم در سیگاری‌ها کمتر از غیر سیگاری‌ها است؛ البته این وضعیت در حضور التهاب متوسط، معکوس می‌شود. دمای نواحی زیر لثه‌ای در سیگاری‌ها کمتر از غیر سیگاری‌ها است.

همچنین در سیگاری‌ها، مدت زمان لازم برای بازگشت وضعیت Vasoconstriction که توسط بی‌حسی موضعی ایجاد شده است، طولانی‌تر است.

### اثرات سیگار بر پاسخ به درمان پریودنتال

◀ درمان Nonsurgical پاسخ به درمان فاز I، در غیر سیگاری‌ها، مؤثرتر از سیگاری‌ها است؛ اما وقتی که میزان کنترل پلاک به عنوان جزئی از درمان غیر

● اهمیت سیگار روی موفقیت ایمپلنت در حال حاضر نامشخص است؛ اما با توجه به شواهد موجود، باید بیمار را از ریسک احتمالی سیگار در شکست درمان ایمپلنت در آینده آگاه کرد.

استعمال سیگار از نتایج مطلوب درمان پریودنتال می‌کاهد. چشمگیرترین موارد، اعمال جراحی موکورتزیوال پوشش سطح ریشه (root coverage) و اعمال جراحی رزتراتیو مثل guided tissue regeneration و پیوندهای استخوانی می‌باشند. توصیه می‌شود که پیش از انجام این اعمال جراحی، بیماران سیگاری برنامه قطع سیگار را به طور موفقیت‌آمیز گذرانده باشند.

### درمان نگهدارنده (Maintenance)

به نظر می‌رسد که اثرات مخرب سیگار روی نتیجه درمان، پایدار و مستقل از تناوب درمان Maintenance باشد.

جراحی، شدیدتر شود، تفاوت معنی‌دار در بهبود پاکت‌های ۶-۴ میلیمتری بین افراد غیر سیگاری و سیگاری از نظر کلینیکی، کمتر می‌شود.

● زمانی که همراه با SRP، از درمان Topical antimicrobial (local delivery system) استفاده شود، باز هم کاهش عمق پاکت، در سیگاری‌ها کمتر از غیر سیگاری‌ها است. بنابراین پاسخ به درمان Nonsurgical، در سیگاری‌ها کمتر از غیر سیگاری‌ها می‌باشد. اما با کنترل پلاک عالی، می‌توان این تفاوت‌ها را به حداقل رساند. پاسخ به درمان در افرادی که قبلاً سیگار می‌کشیدند، مشابه افراد غیر سیگاری است.

◀ درمان جراحی و ایمپلنت حتی با دریافت درمان‌های حمایتی پس از جراحی (SPT)<sup>۱</sup> پاسخ به درمان جراحی، در افراد سیگاری، کمتر از افراد غیر سیگاری می‌باشد.

### جدول ۲-۱۴ اثرات سیگار بر اتیولوژی و پاتوژنز بیماری پریودنتال

| اثر سیگار                                                              | فاکتورهای اتیولوژیک |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| اثری روی میزان تجمع پلاک ندارد                                         | Microbiology        |
| افزایش کلونیزاسیون پاکت‌های پریودنتال کم‌عمق توسط پاتوژن‌های پریودنتال |                     |
| افزایش میزان پاتوژن‌های پریودنتال در پاکت‌های عمیق                     |                     |
| تغییر در کموتاکسی، فاگوسیتوز و oxidative burst نوتروفیل‌ها             | Immunology          |
| افزایش TNF- $\alpha$ و PGE <sub>2</sub> در GCF                         |                     |
| افزایش کلاژناز و الاستاز نوتروفیل‌ها در GCF                            |                     |
| افزایش تولید PGE <sub>2</sub> توسط منوسیت‌ها در پاسخ به LPS            | Physiology          |
| کاهش عروق خونی لته همراه با افزایش التهاب                              |                     |
| کاهش جریان GCF و BOP در ارتباط با افزایش التهاب subgingival            |                     |
| افزایش زمان بازگشت عروقی متعاقب تزریق بی‌حسی موضعی                     |                     |

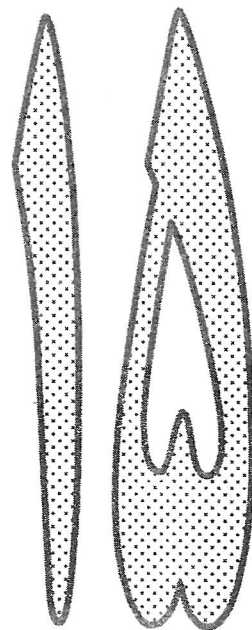
۱) SPT : Supportive Periodontal Treatment

## جدول ۳-۱۴ اثرات سیگار بر پاسخ به درمان پریودنتال

| درمان                          | اثرات سیگار                                                                                                  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nonsurgical                    | کاهش پاسخ کلینیکی به SRP                                                                                     |
|                                | کاهش کم شدن عمق پاکت                                                                                         |
|                                | کاهش به دست آوردن Clinical Attachment Level                                                                  |
| Surgery & implant              | کاهش اثرات منفی سیگار همراه با افزایش میزان کنترل پلاک.                                                      |
|                                | کاهش کم شدن عمق پاکت پس از جراحی                                                                             |
|                                | افزایش پیشرفت مشکلات فورکا بعد از عمل                                                                        |
|                                | کاهش به دست آوردن C.A. Level ، کاهش bone fill ، افزایش recession و                                           |
|                                | افزایش اکسپوژر ممبران به دنبال درمان GTR                                                                     |
|                                | کاهش کم شدن عمق پاکت بعد از قرار دادن آلوگرافت‌های DFDBA .                                                   |
| Maintenance                    | کاهش کم شدن عمق پاکت و به دست آوردن C.A Level بعد از open flap debridement .                                 |
|                                | نتایج متناقض در مورد اثر سیگار روی موفقیت ایمپلنت.                                                           |
|                                | قبل از قرار دادن ایمپلنت، قطع سیگار باید توصیه شود.                                                          |
| Recurrent (Refractory) disease | افزایش عمق پاکت طی مرحله maintenance                                                                         |
|                                | کاهش به دست آوردن C.A. Level                                                                                 |
|                                | افزایش شیوع این بیماری در سیگاری‌ها                                                                          |
|                                | افزایش نیاز به درمان مجدد در سیگاری‌ها                                                                       |
|                                | افزایش نیاز به تجویز آنتی‌بیوتیک در سیگاری‌ها به منظور کنترل اثرات منفی عفونت پریودنتال بر نتایج درمان جراحی |
|                                | افزایش شیوع tooth loss در سیگاری‌ها پس از جراحی                                                              |

# بیولوژی مولکولی تقابل میزبان - میکروب در بیماری های پریدنتال

عناوین انتخابی : سیگنال های  
مولکولی تخریب استفوان به  
واسطه پاتوژن در بیماری های  
پریدنتال



## پاسخ ایمنی ذاتی و گیرنده های Toll-like

دفاع ایمنی علیه باکتری های پاتوژن پریدنتال، متشکل از ایمنی ذاتی و اکتسابی می باشد. این دو گروه پاسخ متفاوت، طی بیماری پریدنتال به طور متوالی فعال شده و در نهایت حذف پاتوژن میکروبی را مورد هدف قرار می دهند. بر خلاف سیستم ایمنی ذاتی (innate)، که سریعاً (در عرض چند دقیقه) پس از هجوم به میزبان فعال می شود و مسئول دفاع طی ساعات و روزهای اولیه عفونت می باشد، ایمنی اکتسابی (acquired) جهت ارائه پاسخ هومورال و سلولار مناسب حداقل نیاز به ۷ تا ۱۰ روز زمان دارد. اگرچه سیستم ایمنی ذاتی که شامل اجزای سلولی و هومورال است، در مقابله با عمده عفونت ها بسیار مؤثر می باشد، علیه پاتوژن های مهاجم به طور اختصاصی عمل نمی کند. هر گونه خطا و تأخیر در حفاظت از میزبان احتمالاً توسط فعال شدن ایمنی اکتسابی اختصاصی (به واسطه لنفوسیت های T و B) جبران شده، تا ارگانیزم را حذف کند.

یکی از چالش های اصلی سیستم ایمنی ذاتی افتراق میان "تعداد عظیم پاتوژن های پریدنتال" از "میزبان دارای تعداد محدود رسپتورهای سطح سلول" می باشد. این چالش از طرفی ناشی از قابلیت موتاسیون پاتوژن های میکروبی به عنوان مکانیزمی جهت فرار از شناسایی میزبان نیز می باشد. سیستم ایمنی ذاتی با شناسایی ساختارهای محفوظ شده تکاملی روی پاتوژن ها که روی یوکاریوت های بالاتر وجود ندارند، به نام *pattern recognition receptors* (PRRs)، با این تهاجم برخورد می کند. این واحدهای تکراری مولکولی به نام *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs)، نقش اساسی در توانایی پاتوژن در فرار از دفاع میزبان را داشته و بنابراین زیاد در معرض موتاسیون قرار نمی گیرند. اگرچه بسیاری از PRRs، سال هاست که شناخته شده اند، تا زمان کشف *Toll-like receptors* (TLRs)، چگونگی عملکرد سیستم ایمنی ذاتی مشخص نشده بود. TLR در شناسایی میکروب ها توسط سیستم ایمنی ذاتی و در ایجاد ارتباط بین پاسخ های ایمنی ذاتی و اکتسابی، از اهمیت حیاتی برخوردار است. تاکنون ۱۰، TLR مختلف خاص پستانداران در انسان ها شناسایی شده است.

مقادیر بالاتری از TLR-2 را نسبت به انواع لته ای بارز می کنند. سمیتوبلاست ها نیز TLR-2، TLR-4 و CD14 را بارز می کنند.

## نقش PAMPs در بیماری پریدونتال

PAMPs مختلف می توانند تعداد زیادی از انواع سلولی، شامل سلول های مقیم (resident) [که به طور طبیعی در غیاب بیماری نیز در بافت های پریدونتال حضور دارند] و نیز سلول های غیر مقیم یا آماسی [که متعاقب فرآیند پاتوژنی، به بافت های پریدونتال جلب می شوند] را تحریک کنند. مرگ سلولی به واسطه نکروز یا مرگ برنامه ریزی شده (apoptosis)، می تواند ناشی از قرار گرفتن در معرض PAMPs باشد. سلول های تحریک شده میزبان می توانند شبکه پیچیده ای از سایتوکاین ها و کموکاین های پیش آماسی را تولید کنند، که روی سایر سلول ها مؤثر بوده و هدف اصلی آنها جلوگیری از عفونت سیستمیک (sepsis) است. با این حال، بعضی مولکول های PAMP اثرات معکوس (مهار پاسخ میزبان) دارند، که به عنوان مکانیزمی تلقی می شود که توسط آن عفونت زایی بعضی گونه های میکروبی با گریز از سیستم ایمنی میزبان را افزایش می یابد. به عنوان مثال، پروتئین های ناشی از *P.gingivalis*، می تواند  $TNF-\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) را که ممکن است از سایر PAMPs از باکتری های مختلف دیگر القاء شده باشد، تجزیه کند.

## اثرات روی سلول های مقیم

سلول های مقیم، اولین سلول هایی می باشند که قرار است با آغاز بیماری در معرض PAMPs قرار گیرند. با پیشرفت بیماری، این سلول ها همچنان در معرض این عوامل باقی مانده و تحریک می شوند، بنابراین، این سلول ها چه در برقراری و چه در تعدیل پاسخ میزبان نقش مهمی دارند.

زمانی که بیماری در پریدونشیمی که در گذشته سالم بوده، آغاز می شود، اولین نوع سلولی که توسط مولکول های PAMP تحریک می شود، سلول اپی تلیال می باشد.

علی رغم آن که گفته می شود پاسخ ایمنی ذاتی "غیر اختصاصی" است، مدت هاست مشخص شده است، که سایتوکاین های آزاد شده در اثر تحریک باکتری های گرم مثبت و گرم منفی، تفاوت های مهم کمی و کیفی با یکدیگر دارند. طی چند سال اخیر، تحقیقات در این زمینه TLRs را به عنوان سر دسته رسپتور هایی که ساختار های باکتریال حفاظت شده را شناسایی می کنند، مشخص کرده اند.

در اکثر مطالعات در مورد TLR-2 و TLR-4 تحقیق شده است؛ زیرا این مولکول ها به ترتیب PAMP باکتری های گرم مثبت و گرم منفی را شناسایی می کنند. از این میان، LPS مربوط به باکتری *Porphyromonas* که ترجیحاً TLR-2 و نه TLR-4 را به کار می گیرد، از اهمیت ویژه برخوردار می باشد. TLRs توسط سلول های میلو منوسیتیک و نیز سلول های اندوتلیال، سلول های اپی تلیال و بسیاری از سلول های دیگر، از جمله فیبروبلاست های لته ای بارز می شوند. در بیماری شدید پریدونتال، بروز TLR-2 و TLR-4 در بافت های پریدونتال به نظر افزایش می یابد. TLRs همگی دارای جزء مشترک خارج سلولی غنی از لوپین و یک جزء داخل سلولی حفاظت شده می باشند.

## بروز گیرنده Toll-like و شناسایی میکروبی در بافت های پریدونتال

فیبروبلاست های لته ای و پریدونتال انسانی، از اجزاء معرف (representative) بافت های پریدونتال می باشند و در صورتی که توسط قطعات LPS باکتری های دهانی، مثل *P.gingivalis*، *Prevotella intermedia*، یا *A.a* تحریک شوند، سایتوکاین های مختلفی مثل IL-1 (Interleukin-1)، IL-6 و IL-8 را می سازند.

فیبروبلاست های بدن به طور کلی فاقد CD14 (cluster of differentiation = CD) غشایی هستند، که مسئول شناسایی اجزاء سطحی سلول مثل LPS و PGN (پتیدو گلیکان) می باشد. در حالی که، علاوه بر CD14 غشایی، فیبروبلاست های لته ای و فیبروبلاست های PDL هر دو همواره TLR-2 و TLR-4 را نیز بارز می کنند. البته سلول های PDL مقادیر مشابهی TLR-4 و



مختلف، توجیه کننده تفاوت در مسیر TLR/signaling فعال شده توسط آن نوع تحریکات است.

با پیشرفت پریدنتیت و با دستیابی PAMPs به بافت‌های همبندی، ماکروفاژها، که معمولاً به تعداد محدود در شرایط سلامت بالینی حضور دارند، نیز مستقیماً فعال می‌شوند. ماکروفاژها در صورت تحریک شدن توسط CpG و LPS از پاتوژن‌های پریدنتال مختلف قادر به تولید سایتوکاین‌های مختلف و نیز سایر مواد واسطه‌ای بیولوژیک (مثل MMP-1 و نیتریک اکساید) می‌باشند.

فیبروبلاست فراوان‌ترین سلول پریدنشیم بوده و نقش مرکزی در تعادل حیاتی (homeostasis)، پاتوژن، و التیام دارد. فیبروبلاست‌های لته‌ای و فیبروبلاست‌های PDL فنوتایپ‌های مجزا دارند، فیبروبلاست‌های PDL دارای فعالیت آکالین فسفاتازی مشابه استئوبلاست‌ها می‌باشند. فیبروبلاست‌های لته‌ای می‌توانند تعدادی از سایتوکاین‌های پیش‌آماسی را تولید کرده و نیز مولکول‌های چسبندگی (adhesion molecules) را در پاسخ به PAMPs مختلف، از جمله LPS، PGN و CpG DNA از پاتوژن‌های پریدنتال گوناگون، بارز کنند. البته، مولکول‌های PAMP مختلف می‌توانند اثرات متفاوت و متضادی داشته باشند، که مکانیزم به کار رفته توسط بعضی میکروارگانیسم‌ها را جهت گریز از پاسخ‌های ایمنی میزبان توضیح می‌دهد. به عنوان مثال پلی ساکارید کپسول سوش Y4 از باکتری *A. actinomycetemcomitans* می‌تواند بروز IL-6 و IL-8 را در فیبروبلاست‌های لته‌ای که توسط LPS از همان میکروارگانیسم القاء می‌شود، مهار کند. به این ترتیب، مهار IL-6 و IL-8 می‌تواند پاسخ ایمنی را به سمت توقف تحلیل استخوان پیش برد. تحلیل استخوان، خود متعاقب افزایش بروز OPG (osteoprotegerin) از فیبروبلاست‌های لته‌ای که توسط LPS تحریک شده بودند، روی می‌دهد.

بر اساس بعضی مطالعات، فیبروبلاست‌های PDL فاقد رسپتور CD14 می‌باشند، که دلیل موجهی بر تولید مقادیر کمتر IL-8 (به دنبال تحریک LPS)، در مقایسه با فیبروبلاست‌های لته‌ای می‌باشد. اما سلول‌های PDL به دنبال تحریک با PGN، مقادیر بالاتری از IL-8 در مقایسه با فیبروبلاست‌های لته‌ای بارز می‌کنند، که می‌تواند مربوط به مقادیر بالاتر بروز TLR-2 در این سلول‌ها باشد. این

برای مثال LPS از باکتری *A. actinomycetemcomitans* بروز ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) را افزایش می‌دهد، که لیگاند LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) است. اتصال بین این مولکول‌ها می‌تواند اتصال و مهاجرت لکوسیت‌ها را به سمت آنتی‌ژن روی جدار داخلی (lumen) پاکت راهنمایی کند. در ضمن، این سلول‌ها می‌توانند در پاسخ به LPS ناشی از بسیاری از پاتوژن‌های پریدنتال، IL-8 (interleukin-8) را که یک کموکاین جلب‌کننده و فعال‌کننده نوتروفیل‌ها است، تولید کنند. اما بروز ICAM-1 و نیز IL-8 توسط LPS باکتری *P. gingivalis* کاهش می‌یابد. علاوه بر فعال‌سازی سایر سلول‌های میزبان، مثل سلول‌های اندوتلیال، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، و نوتروفیل‌ها، این سلول‌ها به دنبال تحریک با PAMPs، ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) نیز تولید می‌کنند، که نشانگر تخریب بافتی مستقیم است.

سلول‌های دندریتیک (DCs)، یا سلول‌های لانگرهانس، سلول‌های مقیمی هستند که در اپی‌تلیوم و بافت همبندی حضور داشته و به عنوان نگهبان‌های سیستم ایمنی ذاتی، عمل می‌کنند. به محض آن که ناحیه زیر لته‌ای توسط پاتوژن‌های پریدنتال معروف کلونیزه می‌شود، این سلول‌ها نیز در معرض PAMPs قرار می‌گیرند. وقتی سلول‌های دندریتیک TLR-9 را بارز کرده باشند، قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌ها، مثل PAMPs شده و فرآیند بلوغ را آغاز می‌کنند. سلول‌های دندریتیک بالغ نه تنها می‌توانند آنتی‌ژن‌ها را به صورت کمپلکس MHC class II-peptide قادرند سایتوکاین‌ها و مولکول‌های costimulatory (CD40، CD54، CD80 و CD86) نیز تولید کنند، که فعال‌سازی لنفوسیت‌های T را القا کرده، منجر به پاسخ‌های ایمنی از نوع Th1 یا Th2 شوند. برای مثال در برابر *P. gingivalis* دارای فیبریا، باعث تحریک پاسخ از نوع Th1 و در برابر LPS باکتری *P. gingivalis* منجر به گرایش الگوی پاسخ ایمنی، از Th1، به Th2 می‌شود. از آن جا که LPS باکتری *P. gingivalis*، TLR-2 و نه TLR-9 را فعال می‌کند، این فعال‌سازی افتراقی توسط مولکول‌های PAMP

### اثرات روی سلول‌های غیر مقیم

نوتروفیل‌ها به سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های فعال شده میزبان، مثل IL-8 که توسط سلول‌های اپی‌تلیالی آزاد می‌شوند و نیز به مولکول‌های چسبندگی که توسط سلول‌های اندوتلیالی تحریک شده بارز می‌شوند، پاسخ می‌دهند. همچنین، PAMPs می‌توانند مستقیماً این سلول‌ها را تحریک کنند، که شامل القاء کموتاکسی، ریزش مولکول‌های چسبندگی L-selectin، و تولید سایتوکاین‌ها می‌باشد؛ این اثرات از طریق بروز TLR-2 میانجی‌گری می‌شوند.

منوسیت‌های تحریک شده به وسیله PAMPs، سایتوکاین‌های آماسی تولید می‌کنند، و نیز موجب افزایش تکثیر و چسبندگی به سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. مهم این که، LPS تمایز منوسیت‌ها را به استئوکلاست‌ها حتی در غیاب استئوبلاست‌ها القاء کرده، و به نظر القاء بروز RANKL نقش مرکزی در این اثر دارد. با این حال تصور می‌شود، بعضی از این اثرات PAMPs روی منوسیت‌ها وابسته به حضور عوامل co-stimulatory مثل GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) می‌باشند، یا لااقل این اثرات در حضور این عوامل تقویت می‌شوند. ترشح IL-12 نقش مهمی در فعال‌سازی سلول‌های T در تولید IFN- $\gamma$  دارد، که منجر به تکامل پاسخ Th1، که شاخصه ایمنی وابسته به سلول است، می‌شود. در حضور IL-12، LPS باکتری P.gingivalis به طور قابل ملاحظه‌ای تولید IFN- $\gamma$  را از سلول‌های T و نیز تولید IL-12 را از منوسیت‌ها افزایش می‌دهد که نشانه یک مکانیزم feedback مثبت جهت افزایش پاسخ ایمنی Th1 می‌باشد. از طرفی دیگر، بدون عوامل co-stimulatory، LPS باکتری P.gingivalis قادر به القاء سایتوکاین‌های پیش‌آماسی توسط منوسیت‌ها نمی‌باشد؛ در عوض، موجب القاء IL-10 ضد آماسی می‌شود که می‌تواند میزان IL-12 را کاهش داده و پاسخ ایمنی را به سمت الگوی Th2 تغییر دهد.

لنفوسیت‌های B نیز به طور مستقیم توسط PAMPs، بویژه CpG DNA، تحریک می‌شوند، زیرا این سلول‌ها TLR-9 را بارز می‌کنند، اما فاقد TLR-4 می‌باشند. این مسأله منجر به تکثیر، تولید آنتی‌بادی در پلاسما سیت‌ها،

سلول‌ها قادر به ترشح پروتئینازها، که می‌توانند منجر به تجزیه مستقیم بافت‌های نرم و بافت‌های مینرالیزه شوند، نیز می‌باشند.

در صورت تحریک سمیوبلاست‌ها (درون PDL) توسط LPS، بروز RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) کاهش یافته، و مثل فیروبلاست‌های لته‌ای بروز OPG و نیز OPN (osteopontin) افزایش می‌یابد. به علاوه، طبق یک مطالعه این اثرات توسط TLR-4 و احتمالاً توسط TLR-2 میانجی‌گری شده، و می‌تواند یک مکانیزم محافظتی در مقابل تحلیل استخوان و ریشه فراهم کند.

سلول‌های اندوتلیال که در حاشیه عروق خونی قرار گرفته‌اند، می‌توانند توسط IL-8 که از سایر سلول‌های میزبان ترشح می‌شود، و نیز مستقیماً توسط LPS از طریق TLR-4 و مسیر p38 MAPK، تحریک شوند که در نهایت منجر به فعال‌سازی و افزایش چسبندگی منوسیت‌ها می‌شود. این اثر مرتبط با القاء تولید سایتوکاین و افزایش بروز مولکول‌های چسبندگی E-selectin، ICAM-1 و VCAM-1 در اثر تحریک ناشی از PAMPs می‌باشد. این سلول‌ها به عنوان APC هم عمل کرده، MHC کلاس I و نیز MHC کلاس II را بارز می‌کنند. در واقع، سلول‌های اندوتلیالی فعال شده می‌توانند تولید IL-2، IL-4 و IFN- $\beta$  را توسط سلول‌های T (اولیه و حافظه‌ای) در حضور عامل Co-stimulatory (LFA-3) القاء کنند، اگرچه این اثر جهت پیشبرد T cell اولیه (native) به سلول‌های عمل‌کننده T helper نوع 1 (Th1) ناکافی می‌باشد.

استئوبلاست‌ها نیز به مولکول‌های PAMP حساس می‌باشند؛ به ویژه LPS می‌تواند تولید چندین سایتوکاین پیش‌آماسی و واسطه‌های بیولوژیک مؤثر در تحلیل استخوان را القاء کرده، و نیز بروز عامل حفاظت‌کننده استخوان (OPG) را مهار کند. LPS باکتری P.intermedia نیز تمایز استئوبلاست و مینرالیزه شدن را مهار کرده، منجر به تغییر جهت homeostasis استخوانی می‌شود. همچنین، LPS ناشی از پاتوژن‌های مختلف پریودنتال، CpG DNA، و پلی‌ساکارید کپسول باکتری A.a موجب پیشبرد تمایز استئوکلاست‌ها از سلول‌های مغز استخوان می‌شوند.

جدول ۱-۱۵ مقایسه پاتوبیولوژی: بیماری پریودنتال و آرتریت روماتوئید.

|                                                      | Periodontal Disease | Rheumatoid Arthritis |
|------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
| Proinflammatory cytokines: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ | High levels         | High levels          |
| MMPs                                                 | High levels         | High levels          |
| TIMPs (MMP inhibitors)                               | Low levels          | Low levels           |
| PGE <sub>2</sub>                                     | Present             | Present              |
| Inflammatory infiltrate on lesion site               | Present             | Present              |
| Active osteoclast                                    | Present             | Present              |
| C-reactive protein                                   | Elevated level      | Elevated level       |
| NSAID effect                                         | Reported            | Reported             |

Modified from Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, et al: *J Periodontol* 72:779, 2001; and Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM: *J Clin Periodontol* 30:761, 2003.  
IL-1, -6, Interleukin-1, -6; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; MMPs, matrix metalloproteinases; TIMP, tissue inhibitors of metalloproteinase; PGE<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug.

در هر دو تخریب استخوان روی داده و دارای دوره‌های سکون (remission) و تشدید (exacerbation) می‌باشند.

#### مناطق هدف بیماری‌های آماسی

علت بسیاری از بیماری‌های شایع نظیر پریودنتیت و آرتریت روماتوئید، پاسخ آماسی نامناسب می‌باشد. اثر نهایی پاسخ آماسی، با تعادل بین سایتوکاین‌های پیش آماسی [نظیر IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  و LIF (leukemic inhibiting factor), OSM, IFN- $\gamma$  (ciliary neurotrophic factor) CNTF, (oncostatin M), IL-18, IL-17, IL-12, IL-II, GM-CSF, TGF $\beta$ , IL-8 و ...] و سایتوکاین‌های پس آماسی [نظیر IL-4, IL-10, IL-13 و IL-16] تعیین می‌شود.

#### سایتوکاین‌ها و بیماری‌های آماسی

ماکروفاژها شدیداً به LPS پاتوژن‌های خاص، حساس می‌باشند. این سلول‌ها با تولید سایتوکاین‌ها، به ویژه TNF- $\alpha$  و نیز IL-1 و IL-6، به این محرکات پاسخ می‌دهند. این مدیاتورها موجب القاء "پاسخ فاز حاد (acute-phase response)" می‌شوند. این پاسخ سیستمیک سریعی است که قویاً غلظت بسیاری از پروتئین‌های سرمی کلیدی مثل CRP (C-reactive protein) و mannose-binding protein، که فعال کننده‌های طبیعی

بروز عوامل Co-stimulatory (مثل MHC class II، CD80، CD86) و تولید سایتوکاین‌های آماسی (در حضور عوامل Co-stimulatory)، مثل IL-12 می‌شود.

لنفوسیت‌های T معمولاً از طریق واکنش متقابل با سایر سلول‌ها و مدیاتورهای بیولوژیک آنها فعال شده، منجر به تمایز پاسخ ایمنی از نوع Th1 یا Th2 می‌شوند. البته، LPS نیز می‌تواند مستقیماً تکثیر و ترشح سایتوکاین‌ها را القاء کند، اما این اثر بستگی به گونه باکتریال داشته، و احتمالاً در انواع سوش‌های (strains) موجود در یک گونه نیز متفاوت می‌باشد.

دید شده است که LPS باکتری E.coli، سلول‌های T از نوع CD4<sup>+</sup> و نیز CD8<sup>+</sup> را جهت تولید IFN- $\gamma$  القاء می‌کند، در حالی که LPS باکتری P.gingivalis منجر به افزایش مقادیر سایتوکاین‌های مربوط به Th2 می‌شود. به نظر ایجاد این اثرات LPS روی سلول‌های T، وابسته به حضور منوسیت‌های فعال و عوامل co-stimulatory محلول می‌باشد. جالب این که، تفاوتی از نظر اثرات تکثیری LPS بین لنفوسیت‌های CD4<sup>+</sup> نوع native و memory مشاهده نشده است.

### پاتوبیولوژی تخریب استخوانی ناشی از لیپوپلی ساکارید

LPS باکتری P.gingivalis به عنوان یک عامل کلیدی در پیشرفت پریودنتیت در نظر گرفته می‌شود؛ القاء LPS منجر به آغاز پاسخ موضعی میزبان در بافت‌های لثای می‌شود، که شامل فراخوانی سلول‌های آماسی، تولید prostanooids و سایتوکاین‌ها، ساخته شدن آنزیم‌های lytic و فعال شدن استوکلاست‌ها می‌باشد.

#### شباهت بیماری پریودنتال با سایر بیماری‌های آماسی مزمن: آرتریت روماتوئید

اگرچه بیماری پریودنتال توسط پاتوژن‌های دهانی خاصی آغاز می‌شود که به بافت‌های دهان هجوم برده و در آن کلونیزه می‌شوند، پاسخ آماسی میزبان عامل اصلی پیشرفت این بیماری است. بیماری پریودنتال مزمن از نظر پاتوژنز شباهت زیادی به آرتریت روماتوئید (RA) دارد؛

جدول ۲-۱۵ واسطه های تحلیل استخوان

| Stimulators                                      | Inhibitors                            |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Interleukin-1 (IL-1)                             | Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) |
| Interleukin-6 (IL-6)                             | Osteoprotegerin (OPG)                 |
| Tumor necrosis factor (TNF)                      | Estrogens                             |
| Parathyroid hormone (PTH)                        | Androgens                             |
| PTH-related protein (PTHrP)                      | Calcitonin (CT)                       |
| Prostaglandin E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) | Cyclosporin                           |
| Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)     |                                       |
| Receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK)      |                                       |
| RANK ligand (RANKL)                              |                                       |
| 1,25-Dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> (vitamin D) |                                       |

Modified from McCauley LK, Koh-Paige AJ, Chen H, et al: *Endocrinology* 142:1975, 2001.

IL-1 نیز ارتباط مثبت با افزایش عمق پروبینگ و attachment loss دارد. به علاوه، IL-1 در تحریک تحلیل استخوان فعالیت سینرژیک با TNF- $\alpha$  یا لفتوتوکسین دارد. قرار دادن IL-1 با TNF یا لفتوتوکسین در یک محیط invitro منجر به دو برابر افزایش فعالیت IL-1 در تحلیل استخوان و ۱۰۰ برابر افزایش فعالیت TNF یا لفتوتوکسین در تحلیل استخوان شد. کاهش باکتری ها و فراورده های متابولیکی به واسطه درمان پریدونتال نیز، موجب کاهش IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  شد.

اگرچه درمان پریدونتال می تواند آماس را به طور موفقیت آمیزی کاهش دهد، بعضی افراد تخریب پیشرونده استخوان و مقادیر بالای سایتوکاین های پیش آماسی را نشان می دهند، که توسط باکتری ها به تنهایی قابل توجیه نمی باشد. بر اساس آنالیز استعدادی، سلول های افراد مبتلا به بیماری های ایمنی، پروفایل های ترشحی سایتوکاینی متفاوتی را نشان می دهند، که می تواند ناشی از تفاوت های ژنتیکی بین افراد مختلف باشد که موجب افزایش پاسخ پذیری (hyperresponsiveness) می شود. این تفاوت های ژنتیکی single-nucleotide polymorphisms (SNP) نام دارد، که موجب بروز آماس شدید در افراد خاص شده و به طور قابل ملاحظه ای در میان جوامع مختلف نژادی و قومی متفاوت است.

سیستم کمپلمان هستند، را جهت مساعدت با پاسخ دفاعی میزبان، افزایش می دهند. میزان CRP در افراد مبتلا به بیماری پریدونتال یا بیماری قلبی، دو برابر بیش از افراد غیر مبتلا به این بیماری ها می باشد. در ضمن، غلظت CRP در افرادی که مبتلا به هر دو این بیماری ها هستند سه برابر افزایش نشان می دهد. از طرفی دیگر، نشان داده شده است که رفع آماس موجب کاهش مجدد این مارکرهای افزایش یافته می شود. قطعاً مقادیر CRP و IL-6 تحت تأثیر درمان متداول پریدونتال بوده و ممکن است به طور قابل ملاحظه ای شرایط سیستمیک را بهبود بخشد.

TNF- $\alpha$  که توسط "منوسیت ها/ ماکروفاژهای فعال شده" و "لنفوسیت های T" آزاد می شوند، پاسخ آماسی را پیش می برند و در پاتورنز RA و بیماری های پریدونتال حائز اهمیت هستند. TNF- $\alpha$  به دو رسپتوری باند می شود که روی سلول های مختلفی بارز می شوند و عبارتند از: p55 (Type 1 TNF receptor) و p75 (Type 2 TNF receptor). فعال سازی TNF-R1 پاسخ آماسی را تحریک می کند؛ در حالی که TNF-R2 به نظر این پاسخ را کاهش می دهد (تعدیل می کند). TNF-R1 روی تعداد مختلفی از انواع سلولی بارز می شود، در حالی که TNF-R2 بیشتر محدود به سلول های اندوتلیال و سلول های رده هماتوپوئیک می باشد. بلاک کردن TNF- $\alpha$  به طور مؤثر تشکیل استئوکلاست را مهار می کند. در واقع، می توان از بلاک کردن TNF، به عنوان کاوشگر به منظور فهم اساس مولکولی استئوکلاستورنز و نیز به عنوان نقطه هدف در تهیه مواد درمانی استفاده کرد.

بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) و بیماری پریدونتال غلظت بالایی از TNF را به ترتیب در مایع سینوویال و GCF نشان می دهند. مطالعات روی نمونه های آزمایشگاهی RA و بیماری پریدونتال ارتباط قوی تحلیل فعال استخوان را با افزایش موضعی TNF در نواحی بیمار نشان داده اند. IL-1 $\beta$  و نیز TNF- $\alpha$ ، در نواحی پریدونتال بیمار در مقایسه با نواحی سالم یا غیرفعال، به طور قابل توجهی افزایش می یابند.

مارکر به کار روند. اگرچه تولید کلاژناز از نوتروفیل‌های ارتشاحی بخشی از پاسخ طبیعی میزبان به عفونت است، در بیماری پریودنتال و سایر بیماری‌های آماسی، بین میزان MMPs تخریب کننده بافتی فعال شده و میزان "مهار کننده‌های endogenous آنها" عدم تعادل وجود دارد.

با پیشرفت بیماری پریودنتال، استئوکلاست‌های فعال شده آغاز به تخریب استخوان می‌کنند. سیگنال فعال‌سازی توسط RANKL، RANK، و OPG، که سه عضو جدید از سوپرفامیلی رسپتور و لیگاند TNF می‌باشند، تعدیل می‌شود.

تعدادی از هورمون‌ها و سایتوکاین‌ها با افزایش تمایز، فعال‌سازی، طول عمر، و فانکشن استئوکلاست، استئوکلاستوزن را تعدیل می‌کنند. این عوامل عبارتند از: هورمون پاراتیروئید (PTH)، Calcitriol، پروتئین وابسته به PTH، PGE2، تیروکسین و IL-11.

تشکیل استئوکلاست‌های فعال نیاز به M-CSF داشته و شامل تماس سلول-سلول بین پیش‌سازهای رده منوسیت/ماکروفاژ و استئوبلاست‌ها، سلول‌های بنیادی مغز استخوان، و سلول‌های T و B می‌باشد. این سلول‌ها، RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) را که عضوی از خانواده TNF ligand است و در این فرآیند ضروری است، بارز می‌کنند. RANKL به RANK که رسپتور روی سطح سلول استئوکلاست‌ها و پیش‌سازهای استئوکلاست است، متصل می‌شود، تا تکثیر و تمایز سلول‌ها را جهت تشکیل فنوتیپ استئوکلاست و مهار آپوپتوز تحریک کند. OPG (osteoprotegerin)، یک decoy receptor محلول است که توسط استئوبلاست‌ها، سلول‌های بنیادی مغز استخوان و سایر سلول‌ها تولید می‌شود. این مولکول با مهار واکنش متقابل RANKL/RANK، اثرات RANKL را به طور چشم‌گیری تعدیل می‌کند. OPG نتایج نویدبخشی را در درمان بیماری‌های مرتبط با استخوان نشان داده است.

در حضور پاتوژن‌های پریودنتال (مثل A.a)، بروز RANKL روی سلول‌های CD4<sup>+</sup> T افزایش یافته، منجر به فعال شدن استئوکلاست‌ها و تحلیل استخوان می‌شود. در RA و استئوپروز نیز مکانیزم‌های مشابه ناشی از فعالیت بیش از حد استئوکلاستیک، منجر به تحلیل استخوان می‌شوند.

## پاتوبیولوژی پیشرفت بیماری پریودنتال

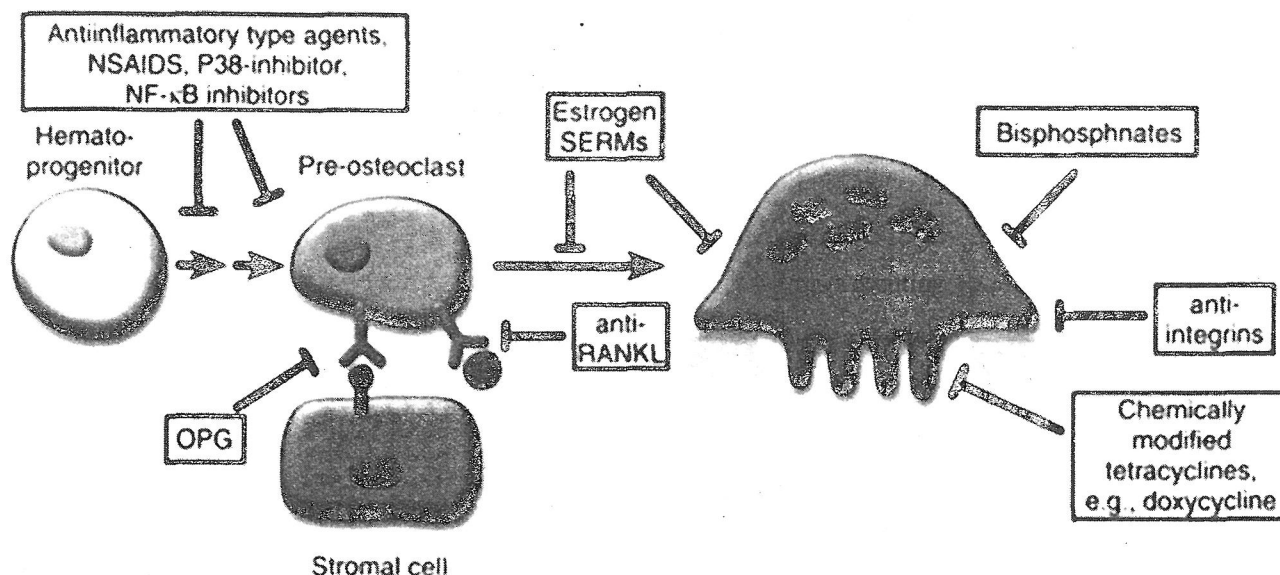
فرآیندهای پاتوژنی بیماری‌های پریودنتال تا حد زیادی حاصل از پاسخ میزبان به تخریب بافتی ناشی از میکروب می‌باشد. این فرآیندهای تخریبی توسط باکتری‌ها به ویژه LPS، آغاز می‌شوند، اما به واسطه میزبان گسترش می‌یابند. پاتوژن‌های پریودنتال محصولات و آنزیم‌های مضر (مثل هیالورونیدازها، کلاژنازها، پروتئازها) تولید می‌کنند و از این طریق مواد تغذیه‌ای خود را تأمین کرده و در نهایت با رشد و هجوم بافتی، ماتریکس خارج سلولی مثل کلاژن و حتی غشاء سلول میزبان را از بین می‌برند.

سیستئین پروئینازهای Arginine gingipain و Lysine gingipain که توسط باکتری P.gingivalis تولید می‌شوند، به عنوان عوامل بیماری‌زای (virulence factors) کلیدی عمل می‌کنند. این عوامل برای تجزیه قابل توجه اجزای بافتی، ضروری بوده و منجر به هجوم به بافت می‌شوند. P.gingivalis، عوامل بیماری‌زای متعددی دارد، مثل غشاهای سیتوپلاسمی، پپتیدوگلیکان‌ها (PGNs)، پروتئین‌های غشا خارجی، LPS، کپسول‌ها و فیمبریای روی سطح سلول. تمام این عوامل بیماری‌زا قادر به فعال‌سازی پاسخ میزبان می‌باشند.

به محض آن که فرآیندهای ایمنی و آماسی آغاز شد، مولکول‌های آماسی مختلف، شامل پروتئازها، MMPs، سایتوکاین‌ها، پروستاگلندین‌ها، و آنزیم‌های میزبان از لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها یا سلول‌های ساختاری بافت‌ها آزاد می‌شوند. پروتئازها تمایل به تجزیه ساختمان کلاژنی بافت‌ها را داشته و در نتیجه محلی برای تهاجم ناشی از ارتشاح بعدی لکوسیت‌ها فراهم می‌کنند.

اتصالات عرضی کلاژن بالغ به نام hydroxylslypyridinoline (HP) و آنالوگ دی اکسی آن lysylpyridinoline (LP)، که به ترتیب تحت عناوین pyridinoline (pyr) و deoxypyridinoline نیز نامیده می‌شوند، به طور گسترده‌ای در بافت‌های همبندی مهره‌داران پراکنده‌اند. اگرچه LP به طور گسترده حضور دارد، اما بیشتر در استخوان و عاج نمایان می‌شود. HP و نیز LP در بافت‌های دچار تجزیه کلاژن افزایش یافته و بقایای pyridinoline ناشی از عمل کلاژناز می‌توانند به عنوان





شکل ۱-۱۵ استراتژی‌های درمانی محتمل برای درمان تحلیل استخوان. موادی که تمایز یا فعالیت استئوکلاست‌ها را بلوک می‌کنند، عوامل درمانی بالقوه به شمار می‌روند. OPG (osteoprotegerin) به واسطه عملکرد خود به صورت یک decoy receptor مانع از تمایز استئوکلاست‌ها می‌شود (مانع از اتصال RANKL به RANK می‌شود). داروهای ضد آماسی غیر استروئیدی (NSAIDs) و مولکول‌های ضد آماسی دیگر می‌توانند مانع از تبدیل سلول‌های hematopoietic به pre-osteoclasts شوند. آنتی‌بادی‌های ضد RANKL نیز می‌توانند این واکنش را بلوک کنند. استروژن و Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) نه تنها می‌توانند فعالیت استئوکلاست‌ها را مهار کنند بلکه می‌توانند موجب پیشبرد آپوپتوز استئوکلاست‌ها نیز شوند. تتراسایکلین‌های مدیفیه شده موجب کاهش تجزیه ماتریکس ارگانیک توسط پروتئازها شده، و antiintegrins اتصال اولیه استئوکلاست‌ها را به ماتریکس مهار می‌کنند.

gene therapy جهت بقاء طولانی مدت تر آنتاگونیست‌های TNF receptor در پرپیوندنشیم استفاده شده است (Taba and Giannobile, personal communication).

استراتژی‌های درمانی دیگری با هدف مهار مسیرهای عبور سیگنال‌های آماسی در حال ابداع می‌باشند. مهار کننده‌های دارویی مسیرهای NF-κB و p38 MAPK جهت درمان بیماری‌های استخوانی آماسی و RA، به طور فعال تولید شده‌اند. با استفاده از این استراتژی جدید، مدیاتورهای آماسی، شامل سایتوکاین‌های پیش آماسی (IL-1، TNF، IL-6) و MMPs، در سطح مسیرهای سیگنال سلولی لازم برای فعال‌سازی عامل نسخه‌برداری مهار می‌شوند، که خود برای بروز ژن آماسی یا ثبات mRNA مورد نیاز است. این درمان‌ها می‌توانند به عنوان موج بعدی مواد کموتراپوتیک عمل کنند، که ممکن است در درمان پرپیوندتیت مزمن به کار روند.

## استراتژی‌های درمانی پرپیوندتال، به منظور توقف مسیر سیگنالی سلول میزبان

استراتژی‌های درمانی مختلفی با تأثیر بر پاسخ میزبان به تخریب بافتی (به واسطه LPS)، معرفی شده‌اند. مهار کننده‌های MMP، مثل فرمول‌های با دوز پایین داکسی سایکلین، همراه با جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه (scaling and root planning) یا درمان جراحی به کار رفته‌اند. به علاوه، جوامع بیماران پرخطر (high-risk)، مثل بیماران دیابتی یا بیماران پرپیوندتالی مقاوم به درمان (refractory) از تجویز MMP سیستمیک سود می‌برند. آنتاگونیست‌های TNF و IL-1 که به طور موضعی در بافت‌های پرپیوندتال نخستین‌های (primates) غیر انسانی استعمال شده‌اند، نتایج امیدبخشی را نشان داده‌اند. در مطالعات جدیدتر نیز از روش‌های

# تعدیل میزبان

## (Host Modulation)

تعدیل میزبان اصطلاح جدیدی است که به واژگان دندانپزشکی اضافه شده است؛ با این حال این اصطلاح هنوز به خوبی شناخته نشده است.

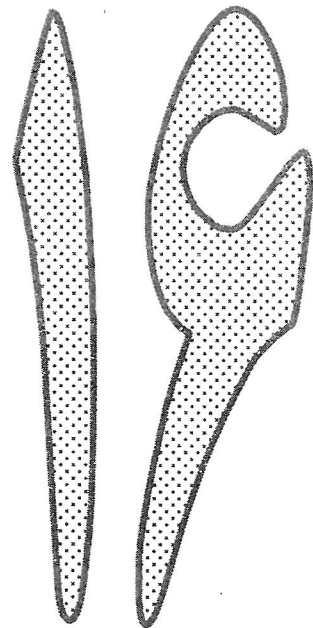
میزبان (Host) این گونه تعریف می‌شود: "ارگانیسمی که انگل تغذیه خود را از آن کسب می‌کند"، یا در پیوند بافتی، "فردی که پیوند را دریافت می‌کند". تعدیل (Modulation) به معنای "تغییر عملکرد یا وضعیت چیزی در پاسخ به یک تحریک یا یک محیط فیزیکی یا شیمیایی تغییر یافته" است. در بیماری‌های پریودنشیوم که توسط باکتری‌ها آغاز می‌شوند، "میزبان" در حقیقت فردی است که دارای این پاتوژن‌ها می‌باشد. تعدیل میزبان با استفاده از کموتراپی یا داروها یک گزینه درمان الحاقی جدید نویدبخشی برای کنترل بیماری‌های پریودنتال می‌باشد.

اولین معالجه کنندگان دندان، طبایی مثل بقراط بودند که بیماری لقی دندان‌ها و خونریزی از لثه‌ها را توصیف کردند. در رُم، Celsus (۳۰ سال قبل از میلاد)، سرکه را به عنوان علاج مشکلات لثه‌ای معرفی کرد، که احتمالاً اولین تلاش مستند در درمان بیماری به روش کموتراپی بوده است. از این دوران اولیه، بیماری‌های پریودنتال به عنوان بیماری‌های غیر قابل علاج تلقی شده، و دندان‌های دچار آن محکوم به extraction بودند، تا این‌که Riggs در کنگره بین‌المللی پزشکی در سال ۱۸۸۱ در لندن، تکنیک‌های خود را برای درمان بیماری پریودنتال معرفی کرد، که منجر به اصطلاح "Riggs disease" شد.

یافته‌های تحقیقاتی اخیر، ارتباطات احتمالی را بین عفونت‌های دهانی مزمن نظیر پریودنتیت، و مشکلات سیستمیک مانند دیابت، بیماری‌های قلبی-ریوی، سکتۀ مغزی، و نتایج نامطلوب بارداری نشان می‌دهند. ظهور رویکرد Chemo-therapeutic، به نام "تعدیل میزبان (host modulation)" نیاز به دانستن کامل پاسخ میزبان دارد.

### پاسخ میزبان و اهداف بالقوه تعدیل میزبان

اگرچه دهان بسیاری از افراد حاوی پاتوژن‌های معروف مرتبط با بیماری پریودنتال می‌باشد، اما دچار بیماری نمی‌شوند. بیماری پریودنتال به صورت یک عفونت کلاسیک ظاهر نمی‌شود، بلکه بیشتر به صورت عفونت فرصت طلب





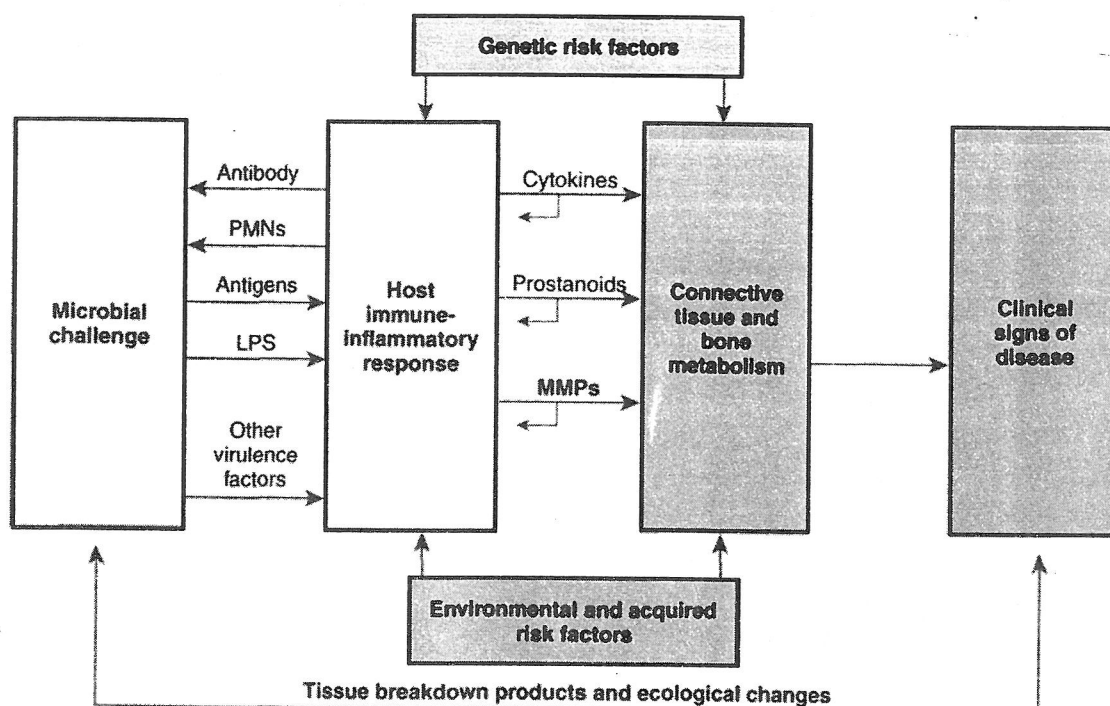
می‌باشد، بلکه در درمان افراد در معرض خطر به تعدادی از بیماری‌های سیستمیک مرتبط با بیماری پریودنتال، نیز حائز اهمیت است.

**نکته** پریودنشیوم از نظر آناتومیک از این نظر که اپی‌تلیوم جانکشنال به روی سطح دندان که یک بافت غیر زنده است، خاتمه می‌یابد، منحصر به فرد است؛ در هیچ یک از سطوح دیگر در بدن چنین پوشش مقطعی وجود ندارد. بنابراین dentogingival junction در مقابل هجوم باکتریال بسیار آسیب‌پذیر است

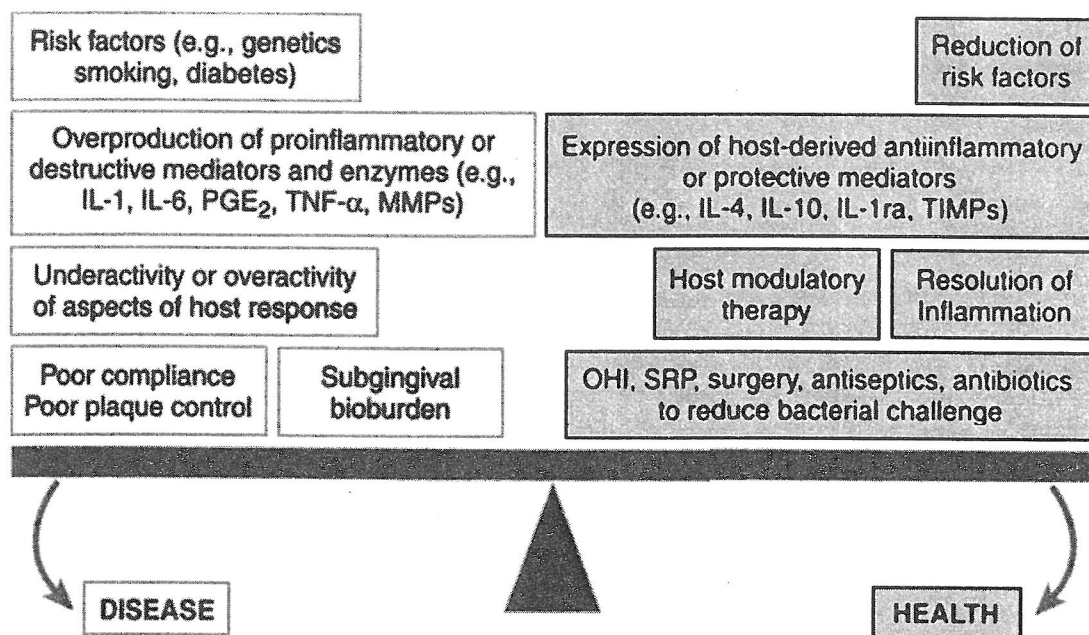
در افرادی که مستعد به پریودنتیت نمی‌باشند (مقاوم در مقابل بیماری)، مکانیزم‌های دفاعی اولیه، عفونت را کنترل کرده، و ممکن است التهاب مزمن (یعنی ژنئوییت مزمن) به مدت نامحدودی باقی بماند. اما در افراد مستعد به بیماری، وقایع آماسی به سمت اپیکال و لترال گسترش یافته و بافت‌های همبندی عمیق‌تر و استخوان آلوئول را درگیر می‌کند. اپی‌تلیوم جانکشنال تکثیر شده، و به طور فزاینده‌ای نفوذپذیر و زخمی می‌شود، و به این ترتیب ورود محصولات باکتریال را تسریع کرده، و التهاب وخیم‌تر می‌شود.

(opportunistic) می‌باشد. روشی برای حذف باکتری‌ها از حفره دهان وجود ندارد، بنابراین باکتری‌ها همواره در محیط پریودنتال حضور دارند. در صورتی که تعداد بیشتری از گونه‌های بیماری‌زا (virulent) در محیطی وجود داشته باشند که به آنها اجازه دهد که در نسبت‌های بزرگتر حضور داشته باشند، فرصت تخریب پریودنتال فراهم می‌شود. با این حال، اگر چه پلاک برای ظهور بیماری پریودنتال ضروری به نظر می‌رسد، شدت و الگوی بیمار صرفاً با میزان پلاک موجود قابل توجه نمی‌باشد.

اگرچه پاتوژن‌های باکتریایی آغازگر التهاب پریودنتال می‌باشند، نقش پاسخ میزبان به این پاتوژن‌ها اگر در تخریب بافت پریودنتال و از آن جمله تحلیل استخوان، مهمتر نباشد، لاقبل به همان اندازه اهمیت دارد. روشن شده است که آنزیم‌های با منشأ میزبان به نام MMPs (matrix metalloproteinases)، و نیز تغییر در فعالیت استئوکلاست‌ها ناشی از سایتوکاین‌ها و پروستانوئیدها، موجب بیشترین تخریب بافتی در پریودنشیوم می‌شوند. تمرکز بر پاسخ میزبان، منجر به ظهور درمان‌های تعدیل میزبان شد. این استراتژی درمانی نه تنها در مورد افراد در معرض خطر بیماری پریودنتال، مناسب



شکل ۱-۱۶ نمای شماتیک از پاتوژنز پریودنتیت.



شکل ۲-۱۶ تعادل پریدونتال.

## درمان تعدیل میزبان

در مداخله درمانی بیماری پریدونتال، اکنون "درمان تعدیل میزبان [Host Modulation Therapy (HMT)]" نیز به عنوان یکی از گزینه‌های درمان الحاقی در نظر گرفته می‌شود. اصطلاح الحاقی (*adjunctive*)، جهت تأکید بر مفهوم "علاوه بر درمان‌های متداول" یا "علاوه بر سایر درمان‌های ثابت شده" آورده می‌شود. شیوه‌های متداول (*conventional*) در درمان بیماری‌های پریدونتال، ابتدا صرفاً مکانیکی بودند، یعنی جراحی و نیز جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه‌ها. درمان‌های الحاقی اولیه، منحصرراً آنتی‌میکروبیال بودند، یعنی به کارگیری آنتی‌سپتیک‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها. روش‌های الحاقی جدید، تعدیل پاسخ میزبان را نیز در بر می‌گیرند.

عوامل خطر ساز ژنتیکی، محیطی (نظیر استعمال دخانیات)، و اکتسابی (مانند بیماری سیستمیک) می‌توانند استعداد فرد را به ابتلا به بیماری افزایش دهند. این عوامل خطر ساز (*risk factors*) ممکن است منجر به عدم تعادل بین مدیاتورهای پیش آماسی و ضد آماسی در افراد مستعد شود.

◀ MMPs نقطه هدف اصلی در تعدیل میزبان است. MMPs، الیاف کلاژنی را تخریب کرده، آناتومی طبیعی بافت‌های لثه‌ای را از هم گسیخته، و منجر به تخریب لیگامان پریدونتال می‌شوند.

◀ سایتوکاین‌ها (ایتروکین‌ها و  $TNF-\alpha$ ) و پروستانونیدها، نقاط هدف دیگر در درمان‌های تعدیل میزبان می‌باشند.

◀ استئوکلاست‌ها با ترشح پروستاگلندین‌ها، ایتروکین‌ها، و  $TNF-\alpha$  در بافت‌ها، موجب تحلیل استخوان آلوئل می‌شوند. خود استئوکلاست‌ها نیز نقطه هدف در تعدیل میزبان می‌باشند.

◀ پاسخ آماسی که در اصل نقش محافظتی دارد، مسئول عمده تخریب بافت‌های نرم و سخت پریدونتال می‌باشد. نمای مشخصه بیماری پریدونتال غلظت بالای MMPs، سایتوکاین‌ها، و پروستانونیدها در بافت‌های پریدونتال می‌باشد، در حالی که نمای مشخصه سلامت پریدونتال درست عکس آن است.

هدف از درمان تعدیل میزبان بازسازی تعادل مدیاتورهای پیش آماسی (تخریبی) و مدیاتورهای ضد آماسی (حفاظتی) مشابه آنچه که در شرایط سلامت مشاهده می‌شود، است.

◀ تشکیل پاکت، با تجزیه ناحیه کرونالی اپی‌تلیوم جانکشنال و بازسازی آن در موقعیتی اپیکالی تر وقوع می‌پیوندد.

## Box 16-2 ارزیابی خطر و درمان پریودنتیت

- Heredity: chemotherapeutics
- Smoking: cessation, chemotherapeutics
- Diabetes: improved control, work with physician; chemotherapeutics
- Stress: management, chemotherapeutics
- Medications: change medications, work with physician; chemotherapeutics
- Nutrition: supplements
- Poor oral hygiene: improved oral hygiene, chemotherapeutics
- Faulty dentistry: corrective dentistry
- Hormonal variations: consult with physician, chemotherapeutics
- Immunocompromise: consult with physician, chemotherapeutics
- Connective tissue diseases: consult with physician, chemotherapeutics

\*In addition to more frequent dental visits (treatment/maintenance).

در حالت سلامت حضور دارد بازسازی کرده، و از پیشرفت بیشتر بیماری پیشگیری کند و نتایج درمانی را بهبود بخشد. در کنار شیوه‌های جدید درمانی، درمان‌های تعدیل میزان در کنترل بیماری‌های پریودنتال، در آینده، به طور عمده میزان بیش از حد مدیاتورهای پیش آماسی را مورد هدف قرار خواهد داد (به فصل ۵۳ رجوع شود).

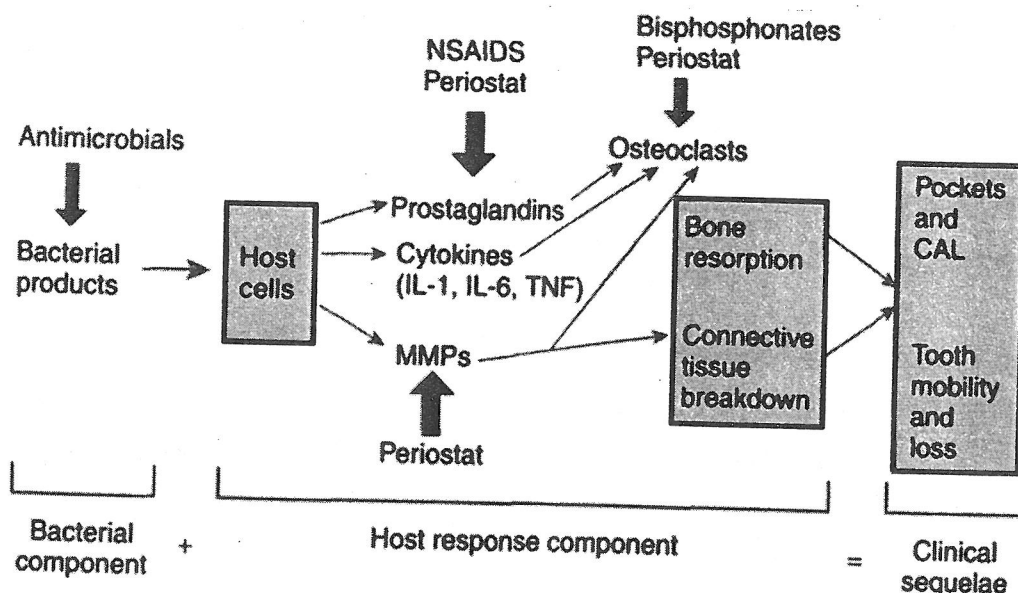
## Box 16-1 عوامل خطرساز در بیماری پریودنتال

- Heredity: family history, PST test
- Smoking: frequency, current history, past history
- Diabetes: duration, control
- Stress: reported by patient
- Medications: calcium channel blockers, dilantin, cyclosporin, drugs known to cause dry mouth
- Nutrition
- Poor oral hygiene: plaque and calculus
- Faulty dentistry: overhangs, subgingival margins
- Hormonal variations: pregnancy (increased estradiol and progesterone), menopause (decreased estrogen, osteoporosis)
- Immunocompromise: HIV, neutropenia
- Connective tissue diseases
- Previous history of periodontitis

PST, Periodontal screening test; HIV, human immunodeficiency virus.

HMT کلید تعدیل بسیاری از عوامل خطرسازی است که تأثیرات مخرب روی پاسخ میزبان داشته و به راحتی قابل کنترل نمی‌باشند (نظیر سیگار، دیابت) و یا قابل تغییر نیستند (نظیر استعداد ژنتیکی).

در حقیقت، در صورت عدم تعادل بین مدیاتورهای تخریبی (پیش آماسی) و مدیاتورهای حفاظتی (ضد آماسی) در بیمار، پزشکان باید تجویز مواد فارماکولوژیک یا HMT را مد نظر قرار دهند. HMT ممکن است به صورت سیستمیک و موضعی به کار رود، تا تعادلی را که



شکل ۱۶-۳ انواع شیوه‌های درمانی مکمل. درمان‌های مکمل بالقوه و مناطق مداخله درمانی در پریودنتیت مرتبط با سلسله وقایع پاتولوژیک ارائه شده است. clinical attachment loss, CAL.

حد میزبان به محرکات خارجی، نظیر بیماری قلبی-عروقی، نتایج نامطلوب بارداری، و عوارض دیابت، باشند. افزایش میزان سایتوکاین‌ها، پروستانوئیدها، و آنزیم‌ها در تمام این شرایط مشهود است.

در مورد بیماری قلبی-عروقی، مطالعات ابتدایی نشان داده‌اند که در افراد با بیماری پریدنتال احتمال حمله قلبی کشنده دو برابر بیشتر و احتمال سکته مغزی سه برابر بیشتر است. دیده شده است که MMPs و سایتوکاین‌ها نقش عمده‌ای در سست کردن پلاک‌های تشکیل شده روی عروق قلبی در بیماری قلبی-عروقی داشته، منجر به گسستگی و در نهایت ترومبوز و سکته قلبی می‌شوند. از طرفی، تتراسایکلین‌ها می‌توانند با مسدود کردن مسیر کلاژناز و تثبیت Collagen cap روی پلاک‌های شریانی atheroscleromatous وقوع سکته قلبی حاد را کاهش دهند.

در مورد دیابت، همان MMPs و سایتوکاین‌های دخیل در بروز ششمین عارضه دراز مدت دیابت، یعنی پریدنتیت، در ظهور سایر عوارض شناخته شده دیابت نظیر نفروپاتی، آنژیوپاتی، رتینوپاتی، و مشکلات التیام زخم، نیز نقش دارند. تعدیل این مدیاتورهای پیش آماسی در بیماران دیابتی می‌تواند مانع از بروز عوارض چند گانه دراز مدت شود.

در نهایت این‌که، بیماری پریدنتال خانم‌های باردار را در معرض افزایش خطر تولد نوزادان زودرس و کم وزن قرار می‌دهد؛ زیرا اندوتوکسین‌ها موجب افزایش میزان پروستانوئیدهای دخیل در انقباض جدار رحم می‌شوند. به علاوه، مشاهده شده است که MMPs در گشاد شدن گردن رحم نقش داشته و تولد را تسریع می‌کنند. MMPs به عنوان مارکرهای بیوشیمیایی در تولد زودرس نقش دارند، زیرا MMPs در پارگی پیش از موعد کیسه آب دخیل بوده، و در زایمان زودرس نقش دارند.

اگر خطر بروز این بیماری‌ها در اثر حضور پریدنتیت درمان نشده افزوده شده باشد، استفاده از مهار کننده MMPs، سایتوکاین‌ها، و پروستانوئیدها در درمان پریدنتیت، ممکن است اثرات غیر مستقیم روی فرآیندهای این اختلالات نیز داشته باشند. HMT می‌تواند مستقیماً در درمان و پیشگیری از بیماری قلبی-عروقی، عوارض دیابتی، و تولد نوزاد زودرس نیز مفید باشد.

به علاوه، داروهای تعدیل میزبان می‌توانند به منظور افزایش میزان مدیاتورهای ضد آماسی یا حفاظتی خود فرد نیز به کار روند. استفاده از HMTs سیستمیک برای درمان وضعیت پریدنتال بیمار می‌تواند فوایدی را در درمان سایر اختلالات التهابی (نظیر آرتریت، بیماری‌های قلبی-عروقی، شرایط پوستی، دیابت، و استئوپروز)، نیز دارا باشند. همچنین، بیمارانی که برای درمان بیماری‌های سیستمیک خود، در حال دریافت داروهای تعدیل میزبان مانند داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID)، بیس فسفونات‌ها، یا تتراسایکلین‌ها، و نیز داروهای جدیدتر که سایتوکاین‌های خاصی را مورد هدف قرار می‌دهند می‌باشند، می‌توانند از فواید پریدنتال نیز بهره‌مند شود.

## عوامل تعدیل میزبان

### پریدنتیت

در حقیقت، مطالعات نشان داده‌اند که مارکرهای بیماری در مایع شیار لثه‌ای (GCF) پاکت در بیماران مبتلا به پریدنتیت، نظیر IL-1، MMPs و محصولات تخریب بافت همبندی و استخوان مثل ICTP (یک پپتید cross-link شده حاوی pyridinolone از کلاژن Type I)، با درمان صرفاً مکانیکی SRP دچار تغییر نشده، یا دچار تغییر جزئی می‌شوند.

تعدیل پاسخ‌های میزبان در بیماری پریدنتال، روی دو رویکرد متمرکز می‌باشد: (۱) استفاده از داروهای مرتبط با تتراسایکلین جهت مهار تولید MMPs و (۲) استفاده از داروهایی که اثر آماسی مدیاتورهای مشابهی نظیر پروستانوئیدها و سایتوکاین‌ها را محدود می‌کنند.

### اختلالات سیستمیک

بیماران مبتلا به پریدنتیت درمان نشده، در معرض خطر بیشتری به باکتری می‌گذرا می‌باشند. باکتری می و endotoxemia مرتبط با آن می‌توانند تولید بیش از حد مدیاتورهای پیش آماسی تخریبی را در فواصل دور در بیمار مبتلا به پریدنتیت برانگیزاند. بنابراین، ممکن است بیماران مبتلا به پریدنتیت در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به بعضی شرایط سیستمیک مرتبط با پاسخ بیش از

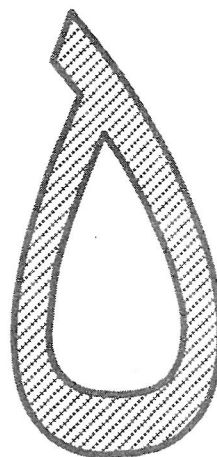
# ارتباط متقابل بین بیماری پریودنتال و سلامت سیستمیک

فصل ۱۷ تأثیر بیماری‌ها و اختلالات سیستمیک  
(روی پریودنشیتم)

فصل ۱۸ طب پریودنتال

فصل ۱۹ بوی بد دهان

## بخش



## تأثیر بیماری‌ها و اختلالات

### سیستمیک روی پریودنشیم

برای ایجاد بیماری پریودنتال، حضور باکتری‌ها ضروری است و باکتری‌های خاصی (پاتوژن‌های پریودنتال) در تخریب پریودنتال نقش دارند؛ البته حضور این پاتوژن‌ها، به تنهایی برای ایجاد بیماری کافی نیست؛ اما به نظر می‌رسد که غیاب آنها، همراه با سلامت پریودنتال باشد.

چه یک پاسخ ایمنی ناکافی و چه یک پاسخ ایمنی بیش از حد به پاتوژن‌های باکتریال، منجر به فرم شدیدتر بیماری پریودنتال می‌شود؛ پس پاسخ میزبان به پاتوژن‌های پریودنتال، بسیار مهم است و ممکن است علت تفاوت‌های موجود در شدت بیماری را از یک فرد به فرد دیگر توضیح دهد.

علاوه بر ارتباط متقابل بین عفونت پریودنتال و پاسخ ایمنی میزبان، تعدادی از عوامل محیطی، فیزیکی و عوامل استرس روانی هم روی انساج پریودنتال اثر می‌گذارند و تظاهر بیماری را تغییر می‌دهند؛ به عبارتی این اختلالات، پریودنتیت مخرب مزمن (chronic destructive periodontitis) را آغاز نمی‌کنند؛ بلکه می‌توانند پیشرفت بیماری به سمت تخریب بافت پریودنتال را مستعد، تسریع یا تشدید کنند.

### اختلالات غدد درون‌ریز

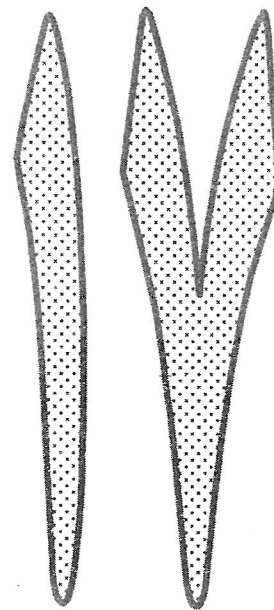
#### دیابت شیرین (Diabetes Mellitus)

عوارض دیابت کنترل نشده در طولانی مدت، موجب موارد زیر می‌شود:

- ۱- بیماری‌های میکروواسکولار (رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی).
- ۲- بیماری‌های ماکروواسکولار (cardiovascular و cerebrovascular)
- ۳- افزایش استعداد به عفونت‌ها.
- ۴- ضعف در التیام زخم.

#### دیابت Type I (IDDM)<sup>۱</sup>، در نتیجه تخریب اتوایمیون

"وابسته به سلول" مربوط به سلول‌های  $\beta$  جزایر لانگرهانس پانکراس (سلول‌های تولید کننده انسولین) است که منجر به کاهش انسولین می‌شود. ۵-۱۰٪ از بیماران دیابتیک، دیابت Type I دارند؛ دیابت Type I بیشتر، در بچه‌ها و بالغین جوان روی می‌دهد. این نوع دیابت، بسیار ناپایدار بوده و کنترل آن مشکل است. این افراد، چاق نیستند و احتمال کتوز و کوما در آنها زیاد است.





اثرات دیابت کنترل نشده روی پرودنشیسم، شامل (۱) تمایل به افزایش حجم لته، (۲) پولیپ‌های لته‌ای پایه‌دار یا بدون پایه، (۳) پرولیفراسیون پولیپوئید لته، (۴) تشکیل آبسه و (۵) پرودنتیت و لقی دندان‌ها می‌باشد.

احتمالاً برجسته‌ترین تغییرات در دیابت کنترل نشده، کاهش مکانیزم‌های دفاعی و افزایش استعداد به عفونت است که منجر به بیماری پرودنتال تخریبی می‌شود.

به نظر می‌رسد که در دیابت Type I، پرودنتیت، بعد از ۱۲ سالگی ظاهر می‌شود. شیوع پرودنتیت، در این افراد، در سنین ۱۳-۱۸ سالگی، ۹/۸٪ گزارش شده است و در ۱۹ سالگی و بعد از آن، به ۳۹٪ افزایش می‌یابد.

تمام کلینیسین‌ها، بر این نکته توافق دارند که بیماری پرودنتال در افراد دیابتی، الگوی دائم یا مشخصی را دنبال نمی‌کند. در بچه‌های دارای دیابت Type I، تمایل به تخریب پرودنشیسم، در اطراف مولرهای اول و اینسایزورها بیشتر از مناطق دیگر است؛ اما این تخریب در سنین بالاتر، متشتر می‌شود.

در دیابتیک‌های جوان (Juvenile)، تخریب گسترده پرودنتال اغلب به واسطه "سن" این بیماران روی می‌دهد.

به نظر می‌رسد که سرعت تخریب پرودنتال، در دیابتیک‌ها و غیر دیابتیک‌ها، تا ۳۰ سالگی، مشابه است؛ اما پس از ۳۰ سالگی، میزان تخریب، در افراد دیابتی، بالاتر است؛ این وضعیت، ممکن است مربوط به تخریب در طول زمان باشد.

بیمارانی که تاریخچه دیابتی آشکار به مدت بیش از ۱۰ سال دارند، تخریب پرودنتال بیشتری نسبت به افراد با تاریخچه دیابت کمتر از ۱۰ سال دارند. همچنین ممکن است این وضعیت، مربوط به از دست رفتن یکپارچگی (integrity) بافت با افزایش سن باشد.

در اکثر مطالعات، نشان داده شده است که شیوع و شدت بیماری پرودنتال (شامل از دست رفتن attachment، خونریزی حین پروبینگ (BOP) و لقی دندان)، در دیابتیک‌ها نسبت به غیر دیابتیک‌ها (با همان مقدار پلاک)، بیشتر است.

دیابت، موجب gingivitis و پاکت پرودنتال نمی‌شود؛ بلکه پاسخ بافت پرودنتال را به فاکتورهای موضعی تغییر می‌دهد.

بیماران مبتلا به دیابت Type I، دارای علائم معمول بیماری نظیر : Polydipsia (پر نوشی)، Polyuria (پر ادراری)، Polyphagia (پر خوری) و استعداد به عفونت می‌باشند.

دیابت (NIDDM) Type II، ممکن است در نتیجه (۱) مقاومت محیطی در مقابل عمل انسولین، (۲) اشکال در ترشح انسولین و (۳) افزایش تولید گلوکز در کبد باشد؛ اما در این نوع دیابت، سلول‌های  $\beta$  لانگرهانس، آسیب ندیده‌اند.

۹۵-۹۰٪ از کل موارد دیابت را دیابت Type II تشکیل می‌دهند (شایع‌ترین نوع دیابت شیرین، دیابت Type II است). دیابت Type II، بیشتر در بالغین دیده می‌شود. این افراد معمولاً چاق هستند. ایجاد کتوز و کوما در این افراد شایع نمی‌باشد. نشانه‌های (symptoms) دیابت Type II، مثل دیابت Type I است؛ اما به طور معمول، شدت کمتری دارند.

یک دسته دیگر دیابت (غیر از Type I و Type II)، **هایپرگلاسمی ثانویه** به سایر بیماری‌ها یا شرایط است؛ مثل دیابت حاملگی (Gestational diabetes) که در ۵-۲٪ از کل حاملگی‌ها روی می‌دهد؛ اما بعد از زایمان خودبخود بر طرف می‌شود. خانم‌هایی که دیابت حاملگی داشته‌اند، مستعد ابتلاء به دیابت Type II در آینده می‌باشند.

عوامل دیگر (غیر از دیابت حاملگی)، عبارتند از مواردی که موجب درگیری پانکراس و تخریب سلول‌های تولید کننده انسولین می‌شوند؛ مثل اکرومگالی، سندرم کوشینگ، تومورها، پانکرتومی، داروها و مواد شیمیایی که روی سلول‌های  $\beta$  پانکراس اثر می‌کنند.

**نظواهرات دهانی دیابت :** افراد مبتلا به دیابت کنترل نشده، استعداد بیشتری به درگیری با کاندیدا آلبیکانس، استرپتوکوک همولیتیک و استافیلوکوک دارند. همچنین در این افراد، احتمال پوسیدگی بیشتر است. اما در افراد دیابتیک کنترل شده، پاسخ بافتی، سیستم دندان‌ی و دفاع علیه عفونت‌ها، نرمال است و میزان بروز پوسیدگی افزایش نیافته است.

البته AGE، حتی در سطوح نرمال گلوکز نیز تشکیل می‌شود؛ اما میزان آن در محیط هایپرگلیسمیک، بیش از حد است. AGE، بین کلاژن‌ها، اتصالات متقاطع (cross-link) ایجاد می‌کند و علاوه بر کاهش حلالیت کلاژن‌ها، احتمال ترمیم و جایگزینی آنها نیز را کم می‌کند. در نتیجه، کلاژن در بافت‌های دیابت کنترل نشده، پیرتر و مستعدتر به تجزیه است.

AGE، در ایجاد عوارض کلاسیک دیابت، و همچنین احتمالاً در پیشرفت بیماری پریدنتال، نقش مهمی دارد. مهاجرت سلولی به علت حضور کلاژن‌های دارای اتصالات متقاطع، مختل شده و احتمالاً مهمتر این که یکپارچگی بافتی در نتیجه باقیماندن طولانی کلاژن آسیب دیده از بین می‌رود.

اثرات تجمعی تغییر پاسخ سلولی به فاکتورهای موضعی، اختلال در یکپارچگی بافتی و تغییر در متابولیسم کلاژن، بدون شک، نقش قابل توجهی را در استعداد افراد دیابتیک به عفونت و بیماری پریدنتال تخریبی دارند.

### هایپرپاراتیروئیدسم

بیماری هایپرپاراتیروئیدسم، باعث دمیترالیزاسیون منتشر استخوان، افزایش استئوکلازی همراه با پرولیفراسیون بافت همبند در فضاها و وسیع شده مغز استخوان و تشکیل bone cyst و giant cell tumor می‌شود. در این صورت، osteitis fibrosa cystica یا بیماری Von Recklinghausen نامیده می‌شود.

### تغییرات دهانی در بیماری هایپرپاراتیروئیدسم

علائم کلینیکی، شامل مالاکلوژن و لقی دندان‌ها می‌باشند. علائم رادیوگرافیک، عبارتند از: استئوپروز استخوان آلوئول با شبکه ترابکولی متراکم (نمای ground glass)، وسیع شدن PDL، محو شدن لامینادورا، فضاها و cyst-like رادیولوسنت (این فضاها، توسط بافت فیروز همراه با مقادیر زیادی ماکروفاژهای مملو از Hemosiderin و giant cell پر می‌شود که "brown tumor" نام دارند. این تومورها، تومور واقعی نیستند؛ بلکه "Giant cell granuloma" ترمیمی می‌باشند.

به نظر می‌رسد که آبسه‌های پریدنتال متناوب، نمای مهمی از بیماری پریدنتال را در افراد دیابتی تشکیل می‌دهند.

در یک مطالعه، نشان داده شد که افراد دیابتیک، ۱۵٪ بیشتر از افراد غیر دیابتیک، "بی‌دندان" بودند. طبق این مطالعه، ریسک پیشرفت تخریب بافت پریدنتال، در افراد دیابتیک، ۳ برابر بیش‌تر از افراد غیر دیابتیک بود. میزان گلوکز در GCF افراد دیابتیک، بیشتر از افراد غیر دیابتیک است؛ بنابراین، موجب تغییر کیفی در باکتری‌های GCF و در نتیجه باعث تشدید بیماری‌های پریدنتال در افراد دیابتیک کنترل نشده می‌شود. گزارش شده است که در افراد دیابت Type I دچار پریدنتیت، ترکیب اصلی فلور زیر لثه، capnocytophaga، ویبریون‌های بی‌هوازی و گونه‌های Actinomyces می‌باشند. گونه‌هایی که مسئول بیماری پریدنتال در افراد غیر دیابتیک هستند، در بیماری پریدنتال افراد دیابتی به تعداد کمی وجود دارند.

این نتایج، نشان می‌دهند که فلور باکتریال پریدنتال در بیماران دیابتیک، متفاوت از بیماران غیر دیابتیک است. طبق یک تئوری، نقص در کموتاکسی و فاگوسیتوز PMN یا نقص در اتصال PMN، موجب افزایش استعداد بیماران دیابتیک به عفونت می‌شود. اما در افراد دیابتیک هیچ تغییری در IgG، IgM و IgA مشاهده نشده است.

در بیماران دیابتی کنترل نشده، عملکرد PMNs و منوسیت‌ها/ماکروفاژها مختل می‌شود. در نتیجه، دفاع اولیه (PMNs) علیه پاتوژن‌های پریدنتال کاهش یافته، و تکثیر باکتریال خارج از کنترل می‌شود.

در افراد دیابتیک دارای chronic hyperglycemia، افزایش فعالیت کلاژناژ و کاهش سنتز کلاژن مشاهده شده است. chronic hyperglycemia، اثر مخرب روی سنتز، بلوغ و بقاء کلاژن و ماتریکس خارج سلولی دارد. در وضعیت هایپرگلیسمی، تعداد زیادی پروتئین و مولکول‌های زمینه‌ای خارج سلولی، تحت فرآیند glycosylation غیر آنزیمی قرار گرفته و منجر به تولید محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) [Advanced Glycation End Products] می‌شوند.

◀ در لثه ملتهب، حین این دوران، ترشح آگزودا بیشتر می‌شود ولی در مورد لثه نرمال، در این دوران، GCF تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد.

◀ حین دوران Menstrual، لقی دندان، تغییر واضحی ندارد.

◀ تعداد باکتری‌های بزاق، حین دوره Menstrual و در زمان ovulation افزایش می‌یابد.

### بیماری لثه‌ای در دوران بارداری

حاملگی، پاسخ لثه را به پلاک تشدید می‌کند؛ البته در غیاب عوامل موضعی، هیچ تغییر قابل توجهی حین حاملگی در لثه‌ها ایجاد نمی‌شود.

افزایش شدت gingivitis حین بارداری، از ماه دوم و سوم آغاز می‌شود. شدت gingivitis، تا ماه هشتم بیشتر می‌شود و حین ماه نهم، شدت آن کاهش می‌یابد. تجمع پلاک هم همین الگو را حین بارداری دنبال می‌کند.

◀ بعضی محققین، بیشترین شدت را بین سه ماهه دوم و سوم بارداری می‌دانند.

◀ طبق مطالعات مختلف بروز gingivitis در دوران بارداری، حول و حوش ۵۰-۱۰۰٪ متغیر است.

◀ همچنین، حین دوران بارداری، لقی دندان، عمق پاکت و میزان GCF، افزایش می‌یابد.

◀ تا ۲ ماه پس از زایمان، کاهش نسبی در شدت gingivitis روی می‌دهد، و بعد از یکسال، وضعیت لثه قابل مقایسه با بیماران غیر باردار است.

◀ برجسته‌ترین نمای کلینیکی در دوران حاملگی، "خونریزی از لثه با حداقل تحریک" است. رنگ لثه ملتهب، از قرمز روشن، تا قرمز متمایل به آبی متغیر است. لثه مارجینال و بین دندانی، ادماتوز است. پس از اعمال فشار به لثه گوده ایجاد می‌شود (pit on pressure). نمای لثه، به نظر صاف و براق است، و گاهی نمای تمشک مانند (raspberry-like) دارد. قرمزی بیش از حد لثه ملتهب، ناشی از وسکولاریته قابل توجه است تغییرات لثه‌ای در خانم‌های باردار، معمولاً بدون درد است.

◀ نمای میکروسکوپی بیماری لثه‌ای در خانم‌های باردار، شامل التهاب غیر اختصاصی، پرعروق و پرولیفراتیو

نمود لامینادورا و حضور Giant cell tumor در فکین، از آخرین علائم استخوانی هایپرپاراتیروئیدیسم می‌باشند و به خودی خود، نادر هستند. اغلب از بین رفتن کامل لامینادورا روی نمی‌دهد.

◀ غیر از هایپرپاراتیروئیدیسم، سایر بیماری‌هایی که در آنها لامینادورا محو می‌شود، عبارتند از: (۱) بیماری پاژه، (۲) بیماری فایبروز دیسپلازی و (۳) استئومالاسی.

◀ در تحقیقات مختلفی که در مورد بیماری هایپرپاراتیروئیدیسم انجام شد، علائم دهانی در ۲۵٪، ۴۵٪ و ۵۰٪ از این بیماران گزارش شده است.

### هورمون‌های جنسی

اثر تغییرات فیزیولوژیک هورمون‌ها، بر روی لثه به صورت تغییرات التهابی غیر اختصاصی همراه با ترکیبات عروقی زیاد می‌باشد که منجر به بروز خونریزی می‌شود.

### لثه در دوران بلوغ (puberty)

اغلب، در دوران بلوغ، پاسخ لثه به تحریکات موضعی، تشدید می‌شود. یعنی، عوامل موضعی که در حالت عادی، موجب پاسخ لثه‌ای خفیف می‌شوند در دوره puberty، منجر به التهاب قابل توجه، تغییر رنگ قرمز متمایل به آبی، ادم و افزایش حجم لثه می‌شوند. اما با رسیدن به سنین بزرگسالی، این افزایش پاسخ لثه به عوامل موضعی، به حالت طبیعی بر می‌گردد.

اگرچه شیوع و شدت بیماری لثه‌ای در دوران بلوغ، افزایش می‌یابد، اما gingivitis، یک یافته همیشگی در این دوران نبوده و با بهداشت خوب دهان، قابل پیشگیری است.

### تغییرات لثه در دوره‌های ماهیانه (Menstrual cycle)

به عنوان یک قانون کلی، Menstrual cycle، با تغییرات لثه‌ای قابل ملاحظه‌ای همراه نمی‌باشد؛ اما گاهی اوقات، ممکن است مشکلاتی روی دهد. تغییرات لثه‌ای مرتبط با دوره قاعدگی به عدم تعادل هورمونی نسبت داده می‌شود و در بعضی موارد می‌تواند همراه با سابقه اختلال در کار تخمدان‌ها باشد.

حین این دوره، شیوع gingivitis، افزایش می‌یابد. ممکن است بعضی بیماران چند روز قبل از شروع دوره، از (۱) خونریزی از لثه‌ها یا (۲) احساس تورم و فشار (Tense) در لثه‌ها شکایت داشته باشند.

تخریب پریدنتال را افزایش می‌دهند. اکسپوژر تجمعی (Cumulative Exposure) به داروهای ضد بارداری (OCP)، هیچ اثری روی التهاب لثه یا میزان oral debris Index ندارد. هیچ ارتباطی بین انواع تجاری داروهای OCP (بر اساس تفاوت در میزان استروژن و پروژسترون) و التهاب لثه مشاهده نشد.

### (Senile Atrophy Gingivitis) Menopausal Gingivostomatitis

این وضعیت حین دوره منوپوز یا در دوره postmenopause به وقوع می‌پیوندد. این بیماری، شایع نیست. کلاً علائم دهانی، در دوران منوپوز شایع نمی‌باشد. در این حالت، لثه و مابقی مخاط دهان، خشک و براق است. رنگ آنها از "رنگ پریدگی غیرنرمال" تا "قرمز" متغیر بوده و به راحتی تمایل به خونریزی دارند. در بعضی موارد، شکاف (Fissuring) چین مخاطی (mucobuccal fold) دیده می‌شود. این علامت، قابل قیاس با تغییرات مخاط واژینال است.

بیمار از احساس خشکی و سوزش در محیط دهان شکایت دارد. همچنین حساسیت نسبت به تغییرات حرارتی و تغییرات چشایی نظیر حس شوری، تند یا ترشی افزایش می‌یابد. در ضمن این بیماران، از پروتز متحرک خود، ناراضی‌اند.

◀ **نمای میکروسکوپی لثه** آتروفی لایه‌های بازال و خاردار اپی‌تلیوم و گاهی اوقات مناطق زخمی دیده می‌شود.

◀ **علائم و نشانه‌های Menopausal gingivostomatitis** تا حدی قابل مقایسه با chronic desquamative gingivostomatitis است. این علائم، گاهی، بعد از ovariectomy و یا متعاقب رادیوتراپی ناحیه (به علت نئوپلاسم بدخیم) نیز دیده می‌شود.

### هورمون‌های کورتیکواستروئید

تجویز سیستمیک کورتیزون و ACTH، هیچ اثری روی بروز و شدت بیماری لثه و پریدنتال ندارد؛ اما در بیماران پیوند کلیه، که داروهای immunosuppressive (پردنیزون یا متیل پردنیزون و آزاتیوپرن یا سیکلوفسفامید) دریافت می‌کنند، التهاب لثه به طور قابل ملاحظه‌ای، کمتر از گروه

است. انفیلتراسیون سلول‌های التهابی قابل توجه است. همچنین ادم و دژنراسیون اپی‌تلیوم و بافت همبند لثه مشاهده می‌شود. اپی‌تلیوم هایپرپلاستیک بوده و Ret peg طویل شده است. کراتینیزاسیون سطحی کاهش می‌یابد و درجات مختلفی از ادم خارج سلولی و داخل سلولی مشاهده می‌شود. کاپیلری‌های جدید محققن به وفور دیده می‌شوند.

◀ افزایش میزان باکتری P.intermedia، در دوران بارداری، با افزایش میزان استرادیول و پروژسترون در این دوران مرتبط است و با افزایش خونریزی از لثه مطابقت دارد. به نظر می‌رسد که در دوران بارداری، به علت کاهش پاسخ T-cell مادر، پاسخ بافتی به پلاک تغییر می‌کند. ◀ تشدید gingivitis، در دوران بارداری، بیشتر مرتبط با افزایش میزان پروژسترون است؛ پروژسترون، باعث گشادی و ماریچ شدن عروق کوچک لثه، استاز گردش خون، افزایش استعداد به تحریکات مکانیکی و افزایش نشست مایعات به بافت‌های اطراف عروقی می‌شود. ◀ شدت gingivitis با میزان هورمون‌ها در دوران بارداری مطابقت دارد.

◀ لثه، یک اندام هدف برای هورمون‌های جنسی زنانه است. در یک مطالعه دیده شده است که استرادیول رادیواکتیو تزریق شده به حیوان، نه تنها در مجرای تناسلی ظاهر شد، بلکه در لثه هم مشاهده شد. ◀ همچنین به نظر می‌رسد که تشدید gingivitis در حاملگی دو نقطه اوج دارد:

۵- حین سه ماهه اول: وقتی که تولید گونادوتروپین‌ها زیاد می‌شود.

۶- حین سه ماهه سوم: وقتی که میزان استروژن و پروژسترون در بالاترین حد است.

◀ تخریب Mast cell لثه‌ای، توسط هورمون‌های جنسی، افزایش می‌یابد. در نتیجه، ممکن است آزاد شدن هیستامین و آنزیم‌های پروتئولیتیک، در تشدید پاسخ لثه‌ای شرکت داشته باشد.

### داروهای ضد بارداری و لثه

اثر این داروها روی لثه، مشابه دوران بارداری است اگر این داروها، به مدت بیش از ۱/۵ سال مصرف شوند،

ترومبوسایتوبینی ناشی از لوسمی در دهان، به ویژه در سالکوس لثه، منجر به تمایل به خونریزی می‌شود.

◀ **aleukemic leukemia** در این نوع از بیماری لوسمی، "شمارش خونی" نرمال است؛ اما سلول‌های لوسمیک در مغز استخوان یافت می‌شوند.

◀ تظاهرات لوسمی در دهان: سلول‌های لوسمیک، می‌توانند به لثه و با احتمال کمتر به استخوان آلوئول انفیلتره شوند. ارتشاح سلول‌های لوسمیک به لثه، اغلب منجر به Leukemic gingival enlargement می‌شود.

در یک مطالعه، ۳/۶٪ از افراد لوسمیک با دندان، تظاهرات دهانی پرولیفراتیو لوسمی را داشتند. طبق نتایج این مطالعه، بیشترین وقوع این تظاهرات دهانی، در بیماران acute monocytic leukemia (۶۶/۷٪) بود. این وقوع، در بیماران acute myelocytic-monocytic leukemia، ۱۸/۷٪ و در acute myelocytic leukemia، ۳/۷٪ بود.

توجه: لوسمی Monocytic، نوع بسیار نادری از بیماری لوسمی است.

◀ Leukemic gingival enlargement، در افراد بی‌دندان و یا بیماران chronic leukemia، دیده نشده است.

◀ Leukemic gingival enlargement که در نتیجه ارتشاح سلول‌های لوسمیک به "کوربوم لثه" ایجاد می‌شود، منجر به تشکیل gingival pockets می‌شود که محل تجمع پلاک باکتریال خواهد بود و به دنبال آن یک ضایعه التهابی ثانویه آغاز می‌شود که gingival enlargement را تشدید می‌کند.

◀ **نمای کلینیکی** نمای کلینیکی لثه ملتهب در این بیماران، متفاوت از افراد غیر لوسمیک است. رنگ لثه "قرمز متمایل به آبی" و سیانوتیک است. لثه بسیار شکننده و اسفنجی شکل می‌شود. مارجین لثه، گرد (round) و سفت است. حجم لثه به ویژه در نواحی پایی ایتردنتال افزایش می‌یابد و تا حدی تاج دندان را در بر می‌گیرد.

◀ **نمای میکروسکوپی** ارتشاح منتشر و متراکم لکوسیت‌های نابالغ در لثه مارجینال و چسبنده دیده می‌شود. گاهی، اشکال میتوزی دیده می‌شوند که نشانه ectopic hematopoiesis می‌باشند.

کنترل است در حالی که، میزان تجمع پلاک در هر دو گروه یکسان بوده است.

کورتیزون exogenous، ممکن است اثرات منفی روی کیفیت و فیزیولوژی استخوان داشته باشد.

## اختلالات هماتولوژیک

حضور اکیموز و پتشی در کام نرم، می‌تواند نشانه‌ای از اختلال خونریزی دهنده (bleeding disorder) بافت زیرین باشد. خونریزی غیر عادی لثه و دیگر نواحی مخاط دهان که کنترل آن مشکل باشد، یک علامت کلینیکی مهم برای اختلال هماتولوژیک است.

تمایل به هموراژی (فرار خون از رگ؛ مثل پتشی، اکیموز) زمانی روی می‌دهد که مکانیزم‌های نرمال هموستاتیک مختل شود.

## لوسمی

لوسمی، نئوپلازی بدخیم پیش‌سازهای WBC است؛ علائم مشخصه لوسمی، عبارتند از:

- ۱- جایگزینی منتشر مغز استخوان توسط سلول‌های لوسمیک پرولیفره شده.
- ۲- تعداد و انواع غیر طبیعی WBC نابالغ در گردش خون.
- ۳- ارتشاح وسیع سلول‌های لوسمیک در کبد، طحال، لنف‌نودها و سایر نواحی بدن.

بسته به نوع سلول‌های WBC درگیر، لوسمی شامل انواع: میلوستیتیک و لنفوستیتیک می‌باشد. "لوسمی منوسیتیک" نوعی از "لوسمی میلوستیتیک" است.

◀ لوسمی بر اساس تمایز، به سه نوع حاد، تحت حاد و مزمن تقسیم می‌شود. در نوع حاد، سلول‌های "blast" در گردش خون وجود دارند، ولی در نوع مزمن، سلول‌های لوسمیک، بالغ‌تر هستند.

◀ علت آنمی، ترومبوسایتوبینی و کاهش WBC نرمال در لوسمی، جایگزینی سلول‌های لوسمیک بجای سایر اجزاء در مغز استخوان می‌باشد. آنمی ناشی از لوسمی، منجر به اکسیژناسیون ضعیف بافتی می‌شود؛ در نتیجه، بافت شکننده‌تر و مستعدتر به تخریب می‌شود.

مستعد به تراما، مثل مخاط گونه در مجاورت خط اکلوزن یا در کام روی می‌دهند.

در گروهی از بیماران لوسمیک که سابقه عفونت هرپس داشته‌اند، اغلب پس از شروع کموتراپی، زخم‌های دهانی هرپتیک در چندین ناحیه و به اشکال غیر معمول دیده می‌شوند.

ضایعات acute gingivitis و NUG در مراحل انتهایی لوسمی حاد، متناوب‌تر و شدیدتر است.

سلول‌های التهابی، در افراد لوسیمیک، نسبت به افراد سالم، چه از نظر کمی و چه کیفی متفاوت است. با حذف عوامل موضعی، محتمل است که تغییرات دهانی شدید، تخفیف یابند.

◀ **لوسمی مزمن** در لوسمی مزمن، تغییرات دهانی، بسیار نادر است.

تغییرات میکروسکوپی دهان و فک شامل ۱- جایگزین شدن جزایر لنفوسیتیک بالغ، بجای fatty marrow نرمال در فک یا ۲- ارتشاح لنفوسیتیک لته مارجینال، بدون تظاهرات کلینیکی واضح.

◀ **غیاب سلول‌های لوسمیک در بیوپسی از لته**، احتمال لوسمی را رد نمی‌کند.

- در بیماران لوسمیک، بیوپسی از لته، نشان می‌دهد که تا چه میزان ارتشاح لوسمیک، مسئول تظاهرات کلینیکی تغییرات لته‌ای می‌باشد؛ اگرچه این یافته‌ها جالب هستند، اما استفاده معمول از این مسأله در بیمار لوسمیک، جایز نیست.

## آنمی

تقسیم‌بندی آنمی بر اساس مورفولوژی سلولی و میزان هموگلوبین:

- ۱- آنمی ماکروسیتیک-هایپوکروم (pernicious anemia).
- ۲- آنمی میکروسیتیک-هایپوکروم (آنمی فقر آهن).
- ۳- آنمی sickle cell یا داسی شکل
- ۴- آنمی نرموسیتیک-نرموکروم (آنمی همولیتیک و یا آپلاستیک).

◀ **آنمی pernicious**، در ۷۵٪ موارد، موجب تغییرات زبانی می‌شود. نمای زبان، قرمز، صاف و براق می‌باشد که به علت آتروفی پایپلاهای زبان است.

سلول‌های لوسمیک جایگزین بافت همبند شده‌اند. تجمع سلول‌های انفیلتره، در لایه رتیکولر بافت همبند، متراکم‌ترند و تقریباً در تمام موارد، در لایه پاپیلری بافت همبند، تعداد لکوسیت‌ها، جزئی است. نمای اپی‌تلیوم، بسیار متغیر است؛ ممکن است اپی‌تلیوم باریک یا هایپرپلاستیک باشد. یافته‌های شایع، شامل دژنراسیون سلول‌های اپی‌تلیال در ارتباط با ادم بین سلولی و داخل سلولی و ارتشاح سلول‌های لوسمیک همراه با کاهش کراتینیزاسیون سطحی است. نمای میکروسکوپی لته مارجینال، از این نظر با بقیه قسمت‌های لته متفاوت است که علاوه بر سلول‌های لوسمیک، التهاب قابل توجهی هم دیده می‌شود. کانون‌های منتشر پلاسماسل و لنفوسیت‌ها همراه با ادم و دژنراسیون یافته‌های شایعی هستند. نمای داخلی لته مارجینال در سمت سالکوس، معمولاً زخمی است و ممکن است نکروز مارجینال به همراه نمای غشاء کاذب مشاهده شود. PDL و استخوان آلوئول نیز می‌توانند در لوسمی حاد و تحت حاد درگیر شوند.

◀ **Leukemia cutis** یعنی تجمع غیر طبیعی سلول‌های لوسمیک در بافت همبند پوست و زیرجلدی که به صورت پاپول‌ها و ماکول‌های صاف برآمده پهن روی پوست دیده می‌شوند.

◀ **هموراژی لته**، حتی در غیاب علائم کلینیکی التهاب لته، یک یافته شایع در بیماران لوسمیک است.

"خونریزی از لته" می‌تواند یک علامت اولیه در لوسمی باشد. علت ترمبوسایتوپنی در افراد لوسمیک، ناشی از ۱) جایگزینی سلول‌های لوسمیک در مغز استخوان و ۲) مهار فانکشن نرمال stem cell توسط سلول‌های لوسمیک یا محصولات آنها است.

خونریزی دهانی، در ۱۷/۷٪ بیماران لوسمی حاد و در ۴/۴٪ بیماران "لوسمی مزمن" دیده می‌شود. البته، ممکن است این سمپتوم، ناشی از مصرف داروهای chemotherapeutic در این بیماران باشد.

ممکن است در مخاط دهان این بیماران، زخم‌های عمیق مجزا به صورت punched-out که به داخل زیر مخاط نفوذ کرده‌اند و توسط یک پوسته سفید چسبان محکم، پوشانده شده‌اند؛ دیده شوند. این ضایعات، در محل‌های



◀ در مخاط دهان (به ویژه در کام و Tonsillar pillar) مخاط باکال، پتشی و وزیکل‌های هموراژیک دیده می‌شوند. لته، متورم، نرم و شکننده است. خونریزی، خودبخود یا با حداقل تحریک، روی می‌دهد و کنترل آن مشکل است. شدت مشکلات لته‌ای، به طور قابل توجهی، با حذف عوامل موضعی تخفیف می‌یابد.

### اختلالات سیستم ایمنی (Immunodeficiency disorders)

این اختلالات، یا "اولیه" (ارثی) و یا "ثانویه" (به دنبال مصرف داروهای ایمنوساپرسیو و یا تخریب پاتولوژیک سیستم لنفوئیدی مثل مالتیل میلوما، لوسمی، لنفوم و بیماری هوجکین) هستند.

#### اختلالات لکوسیتی

پریودنتیت شدید در افراد مبتلا به اختلالات نوتروفیلی اولیه (primary) مثل نوتروپنی، آگرانولوسیتو، سندرم chediak-Higashi و سندرم لکوسیت کندرو (lazy leukocyte syndrome) مشاهده می‌شود. به علاوه، در افرادی که مبتلا به اختلالات نوتروفیلی ثانویه (secondary) مثل سندرم Down، سندرم Papillon-Lefevre و بیماری التهابی روده‌ای (inflammatory bowel disease) می‌باشند، نیز پریودنتیت شدید بروز می‌کند.

#### نوتروپنی

نوتروپنی یک اختلال خونی است که منجر به کاهش تعداد نوتروفیل‌های در گردش خون می‌شود. شخصی با ANC (absolute neutrophil count) کمتر از ۱۵۰۰ سلول در هر میکرولیتر، به عنوان فرد neutropenic در نظر گرفته می‌شود. نوتروپنی می‌تواند ژنتیکی یا ناشی از دارو باشد، یا این که به دنبال عفونت ویروسی ایجاد شود. ممکن است مزمن یا دوره‌ای (cyclic)، شدید یا خوش‌خیم باشد. از هر سه نفری که تحت chemotherapy برای درمان سرطان می‌باشند، یک نفر دچار نوتروپنی می‌شود. به ویژه زمانی که ANC کمتر از ۵۰۰ سلول در هر میکرولیتر باشد، است.

همچنین ممکن است در این بیماران، رنگ‌پریدگی شدید لته دیده شود.

◀ **آنمی فقر آهن**، تغییرات زبان و لته‌ای مشابه آنمی pernicious ایجاد می‌کند. در سندرم پلامر-وینسون، آنمی فقر آهن وجود دارد. علائم دهانی این سندرم، عبارتند از: (۱) گلوستیت و (۲) زخم مخاط دهان و اوروفارنکس که منجر به "دیسفاژی" می‌شود.

◀ **آنمی sickle cell**، یک آنمی مزمن همولیتیک ارثی است. به طور قابل توجهی، مختص سیاهپوستان است. علائم مشخصه این آنمی، عبارتند از: رنگ‌پریدگی، زردی، ضعف، تظاهرات روماتوئید و زخم ناحیه پا.

تظاهرات دهانی آنمی sickle cell، عبارتند از:

- ۱- استئوپروز جنرالیزه فکین
- ۲- جهت‌گیری نردبانی شکل ترابکولای سپتوم بین دندانی.
- ۳- تغییر رنگ مخاط دهان به صورت رنگ‌پریدگی و زردی
- ۴- عفونت پریودنتال، ممکن است موجب تشدید sickle cell crisis شود.

◀ **آنمی آپلاستیک** معمولاً اتیولوژی این آنمی، ناشی از تأثیر داروهای توکسیک روی مغز استخوان است. علائم دهانی آنمی آپلاستیک، رنگ‌پریدگی مخاط دهان و استعداد به عفونت (به علت نوتروپنی) است.

#### ترومبوسایتوپنی

ممکن است thrombocytopenic purpura، ایدیوپاتیک باشد (مثل آنچه که در بیماری werlhof دیده می‌شود)، یا این که به طور ثانویه در نتیجه عوامل اتیولوژیک که موجب کاهش فعالیت مغز استخوان و در نهایت کاهش تعداد پلاکت‌های خون می‌شوند، ایجاد شود. داروهایی مثل بنزن، آمینوپیرین و مواد ارسنیک می‌توانند موجب ترومبوسایتوپنی شوند.

◀ علائم مشخصه Thrombocytopenic purpura:

- ۱- تعداد پلاکت‌ها، کم است.
- ۲- تست‌های (CR) clot retraction و (BT) Bleeding Time بیشتر از حد نرمال هستند.
- ۳- تست (CT) Clotting Time، نرمال یا کمی بالا است.

### اگرانولوسیتوز

علامت مشخصه این بیماری، کاهش تعداد گرانولوسیت‌های موجود در گردش خون است که منجر به عفونت‌های شدید، شامل ضایعات زخمی نکروزان در مخاط دهان، پوست، سیستم گوارشی و دستگاه ادراری-تناسلی می‌شود.

«انواع خفیف‌تر این بیماری، "نوتروپنی" یا "گرانولوسایتوپنی" نامیده می‌شود.

«شایع‌ترین علت اگرانولوسیتوز، "ایدیو سنکرازی دارویی" است؛ اما گاهی هم ایدیوپاتیک است. اگرانولوسیتوز به دنبال تجویز داروهای آمینوپیرین، باربیتورات‌ها و مشتقات آن، مشتقات حلقه بنزنی، سولفونامیدها، نمک‌های طلا و مواد ارسنیک می‌تواند ایجاد شود.

معمولاً به صورت یک بیماری حاد روی می‌دهد؛ البته ممکن است دوره‌ای باشد (cyclic neutropenia).

شروع بیماری همراه با تب، ضعف، خستگی عمومی و گلو درد است. زخم در حفره دهان، اوروفارنکس و گلو، از علائم مشخصه این بیماری است. در مخاط، لکه‌های نکروتیک جداگانه به رنگ سیاه یا خاکستری که از نواحی درگیر نشده، کاملاً مجزا است، دیده می‌شود.

غیاب واکنش التهابی قابل توجه ناشی از کمبود گرانولوسیت‌ها یک نمای برجسته در این بیماری است.

مارجین لته، در این بیماری ممکن است درگیر باشد یا نباشد. خونریزی لته، نکروز، افزایش بزاق و بوی تعفن از دهان (fetid odor) از علائم همراه می‌باشند.

در cyclic neutropenia، پریدونتیت مهاجم با تخریب سریع دیده می‌شود.

تغییرات میکروسکوپی در پریدونتیم افراد مبتلا به اگرانولوسیتوز:

- ۱- خونریزی در PDL و تخریب الیاف اصلی PDL
- ۲- استئوپروز استخوان اسفنجی همراه با تحلیل استوکلاستیک.
- ۳- تکه‌های استخوانی نکروتیک کوچک موجود در فضای PDL همورازیک.
- ۴- همورازی در داخل مغز استخوان نزدیک به دندان‌ها، در نواحی که PDL عریض شده و حاوی بافت فیبروزه متراکم و الیاف موازی با سطح دندان است.

### ۵- تشکیل ترابکول‌های استخوانی جدید.

«تشخیص افتراقی علائم دهانی اگرانولوسیتوز، با NUG، دیفتری، نوما و التهاب حاد نکروزه لوزه‌ها وجود دارد. تشخیص قطعی این بیماری، از طریق یافته‌های هماتولوژیک (شامل لکوپنی و تقریباً فقدان کامل نوتروفیل‌ها) امکان‌پذیر است.

**سندرم Chédiak-Higashi**، سندرم نادری است. این سندرم، روی تولید ارگانل‌های داخل سلولی (تقریباً در همه سلول‌ها) اثر می‌کند. بیشترین سلول‌های درگیر، ملانوسیت‌ها، پلاکت‌ها و فاگوسیت‌ها می‌باشند. علائم این سندرم، آلبنیسم نسبی، اختلالات خونریزی دهنده خفیف و عفونت‌های باکتریال عودکننده مثل پریدونتیت مهاجم می‌باشند.

نوتروفیل‌ها حاوی لیزوزوم‌های غیر طبیعی درشت می‌شوند که اگرچه قادرند به فاگوزوم متصل می‌شوند، اما در آزاد سازی محتویات خود نقص دارند

## اختلالات نوتروفیلی

### سندرم لکوسیت کندرو

نمای مشخصه این سندرم (lazy leukocyte syndrome)، استعداد به عفونت‌های میکروبی شدید، نوتروپنی، نقص در پاسخ کموتاکتیک نوتروفیل‌ها، و پاسخ التهابی غیر طبیعی می‌باشد. افرادی که به این سندرم مبتلا هستند، به پریدونتیت مهاجم با تخریب استخوان و از دست دادن زودرس دندان‌ها مستعد می‌باشند.

### نقص چسبندگی لکوسیت

LAD (leukocyte adhesion deficiency) یک اختلال بسیار نادر ژنتیکی می‌باشد. یک بیماری ارثی می‌باشد و اغلب در زمان تولد تشخیص داده می‌شود. بسیاری از این بچه‌ها زنده نمی‌مانند.

LAD ناشی از عدم توانایی در تولید یا نقص در بروز طبیعی یک اینتگرین مهم سطح سلول (CD18) می‌باشد. که جهت چسبندگی لکوسیت به دیواره عروق در ناحیه عفونت لازم است. در این نوع اختلال، عفونت‌ها مشابه

شدیداً نازک. فلور باکتری پلاک در بیمار مبتلا به سندرم Papillon-Lefevre، مشابه فلور باکتریال پریدونتیت مزمن بوده است.

نواحی مملو از اسپیروکت در قسمت اپیکال پاکت‌ها، و نیز چسبندگی اسپیروکت به سمتموم و تشکیل میکروکلونی گونه‌های Mycoplasma گزارش شده است. کوکسی‌ها و رادهای گرم منفی در حاشیه اپیکالی پلاک نمایان می‌باشند. تغییر قابل ملاحظه‌ای در لنفوسیت‌ها و PMNs خون محیطی یافت نشده است.

### سندرم Down (منگولیسم = تری زومی ۲۱)

علائم مشخصه آن کند ذهنی (mental deficiency) و تأخیر رشدی می‌باشد. بیماری پریدونتال در سندرم Down، تقریباً در ۱۰۰٪ افراد قبل از ۳۰ سال دیده می‌شود. اگرچه پلاک، جرم، و محرکات موضعی (مثل دیاستم، نامرتبی دندان‌ها، کشش فرنوم، malocclusion) حضور داشته و بهداشت دهان بیمار ضعیف است، شدت تخریب پریدونتال بیش از آن است که صرفاً با عوامل موضعی قابل توجیه باشد. علائم مشخصه بیماری پریدونتال در سندرم Down تشکیل پاکت‌های پریدونتال عمیق همراه با تجمع قابل توجه پلاک و ژئزویوت متوسط می‌باشد. اگرچه این ضایعات در نواحی قدامی فک پایین شدیدتر می‌باشند، معمولاً به طور منتشر در دهان دیده می‌شوند، گاهی در ناحیه قدام فک پایین تحلیل لثه (recession) قابل ملاحظه‌ای نیز مشاهده می‌شود که ظاهراً مربوط به کشش زیاد فرنوم در این ناحیه می‌باشد. بیماری پریدونتال به سرعت پیشرفت می‌کند. ضایعات نکرروزان حاد یافته شایعی می‌باشند. شیوع بالا و افزایش شدت تخریب پریدونتال مرتبط با سندرم Down، احتمالاً ناشی از کموتاکسی و فاگوسیتوز ناقص PMN می‌باشد. در دهان کودکان مبتلا به سندرم Down، افزایش تعداد P.intermedia گزارش شده است.

### اختلالات کمبود آنتی‌بادی Agammaglobulinemia

Agammaglobulinemia، یا hypogammaglobulinemia یک نقص ایمنی ناشی از تولید ناکافی آنتی‌بادی به علت نقص در سلول‌های B می‌باشد. ممکن است مادرزادی

عفونت‌های مشاهده شده در افراد نوتروپنی است زیرا فاگوسیت‌ها قادر به رسیدن به ناحیه عفونت نمی‌باشند. مواردی از بیماری پریدونتال که به LAD نسبت داده شده باشند، نادر است؛ زیرا بیماری پریدونتال طی یا فوراً پس از رویش دندان‌های شیری آغاز می‌شود. التهاب بسیار حاد و پرولیفریشن نسوج لثه‌ای توأم با تخریب سریع استخوان یافت می‌شوند. نقایص قابل توجه در نوتروفیل‌ها و منوسیت‌های در گردش خون و غیاب نوتروفیل‌ها در نسوج لثه‌ای در بیماران LAD مورد توجه قرار می‌گیرند. این بیماران به طور مکرر مبتلا به عفونت‌های مجاری تنفسی و گاهی التهاب گوش میانی (otitis media) نیز می‌شوند. چه دندان‌های شیری و چه دائمی درگیر بوده و اغلب منجر به از دست دادن زودرس دندان‌ها می‌شود.

### سندرم Papillon-Lefevre

این سندرم ارثی بوده و به نظر الگوی انتقال آن اتوزوم مغلوب است. شیوع آن ۱ تا ۴ مورد در هر میلیون نفر است. در انواع نادری از این سندرم که در بالغین ظهور می‌کند، ضایعات پریدونتال خفیف گزارش شده‌اند. نمای مشخصه این سندرم ضایعات پوستی هایپوکراتوتیک، تخریب شدید پریدونشیم، و در بعضی موارد کلسیفیکاسیون dura می‌باشد. تغییرات پوستی و پریدونتال معمولاً با هم و قبل از ۴ سالگی ظاهر می‌شوند. ضایعات پوستی شامل هایپوکراتوز و تفلس نواحی محدود روی کف دست، کف پا، زانوها، و آرنج‌ها است. دندان‌های شیری تا ۵ یا ۶ سالگی از دست می‌روند. سپس سیستم دندان‌های دائمی اگرچه به طور طبیعی رویش می‌یابد، اما به علت بیماری پریدونتال تخریبی در عرض چند سال از دست می‌روند. تا ۱۵ سالگی، بیماران معمولاً غیر از دندان‌های مولر سوم، در بقیه نواحی بی‌دندانی هستند. این دندان‌ها (مولر سوم) نیز چند سال پس از رویش، می‌افتند. نواحی دندان extract شده بدون مشکل ترمیم می‌شوند. تغییرات میکروسکوپی گزارش شده، عبارتند از: التهاب مزمن قابل توجه دیواره جانبی پاکت با ارتشاح غالب پلاسماسل‌ها، فعالیت استئوکلاستیک قابل توجه و عدم فعالیت استئوبلاستیک واضح، و سمتموم

## استرس روحی - روانی، افسردگی، و رفتارهای سازشی (Coping).

اخیراً، مطالعات بالینی متعددی ارتباط بین استرس روحی - روانی و انواع مزمن بیماری پرودنتال را ثابت کرده‌اند. اکنون مشخص شده است که این اثر صرفاً ناشی از حضور یا عدم حضور استرس نمی‌باشد؛ بلکه نوع استرس و توانایی فرد جهت کنار آمدن با استرس نیز با بیماری پرودنتال تخریبی ارتباط دارند. انواع استرسی که منجر به تخریب پرودنتال می‌شوند، به نظر مزمن‌تر و طولانی مدت‌تر بوده و احتمال آنکه توسط فرد قابل کنترل باشد، کمتر است. افراد با مهارت‌های برخوردی *problem-focused (practical)*<sup>۱</sup> از نظر بیماری پرودنتال شرایط بهتری را نسبت به افراد با مهارت‌های برخوردی *emotion-focused (avoidance)*<sup>۲</sup> نشان می‌دهند. استرس مزمن و رفتارهای سازشی ناکافی همچنین می‌تواند منجر به تغییراتی در عادات روزانه، از قبیل ضعیف‌تر شدن بهداشت دهان، فشردن و ساییدن دندان‌ها روی هم، کاهش بزاق و سرکوب ایمنی شود. بر اساس مطالعه Genco و همکارانش شیوع بیماری پرودنتال در افراد دارای استرس زیاد مالی و مهارت‌های سازشی ضعیف، ۲ برابر بیشتر از افراد دارای استرس کم و مهارت‌های سازشی خوب است.

### سرکوب ایمنی ناشی از استرس

استرس و اختلالات جسمی - روانی (psychosomatic) بیشتر از طریق تغییرات در رفتار فرد و از طریق تداخلات پیچیده میان سیستم‌ها عصبی، اندوکرین، و ایمنی روی سلامت پرودنتال تأثیر می‌گذارند. علاوه بر تغییرات رفتاری متعدد که می‌تواند در تخریب پرودنتال مؤثر باشند، استرس روحی - روانی از طریق تغییر در سیستم ایمنی نیز می‌تواند در بیماری تأثیر داشته باشد. تأثیر استرس روی شرایط سیستم ایمنی و سلامت سیستمیک نظیر بیماری قلبی - عروقی، به روشنی شناخته شده است.

(X-linked یا آگاماگلوبولینمی Bruton) یا اکتسابی (common variable immunodeficiency) باشد. آگاماگلوبولینمی مادرزادی ناشی از یک ژن مغلوب وابسته به X (تیروزین کیناز Bruton) می‌باشد بنابراین تنها مردان مبتلا به این بیماری می‌شوند. این ژن مسئول تکامل سلول B به پلاسماسل است. آدنوئیدها، و لنف‌نودهای محیطی کوچک بوده یا کلاً وجود ندارند. آگاماگلوبولینمی اکتسابی یا late-onset اغلب تحت عنوان بیماری *common variable immunodeficiency (CVID)* شناخته می‌شوند. به طور مشخص در این اختلال عفونت‌های باکتریال راجعه از دهه‌های دوم و سوم زندگی آغاز می‌شوند. اساس نقص ایمنی در CVID، عدم تمایز B cell به پلاسماسل است. برخلاف بیماران مبتلا به بیماری وابسته به X، بیماران CVID معمولاً طحال بزرگ و غدد یا لنف‌نودهای متورم دارند. CVID ژنتیکی نبوده و چه مردان و چه زنان مستعد به آن می‌باشند. عملکرد T cell در آگاماگلوبولینمی طبیعی باقی می‌ماند. نمای مشخصه این بیمای (مادرزادی یا اکتسابی) عفونت‌های باکتریال راجعه، به ویژه عفونت‌ها گوش، سینوس، و ریه می‌باشد. بیماران به عفونت‌های پرودنتال نیز مستعد هستند. پرودنتیت مهاجم یک یافته شایع در کودکان مبتلا به آگاماگلوبولینمی است.

### استرس و اختلالات جسمی - روانی

شرایط روانی (psychologic)، به ویژه استرس روانی به عنوان یک risk indicator برای بیماری پرودنتال تلقی می‌شود. قابل توجه‌ترین نمونه ارتباط مستعد، بین استرس و ژنژیویت زخمی نکروزان (NUG) است. حضور NUG در سربازان تحت استرس شرایط زمان جنگ در سنگرها منجر به یکی از اصطلاحات تشخیصی ابتدایی جهت توصیف این شرایط شد، به نام "دهان سنگر" (trench mouth). اثبات ارتباط بین استرس و بیماری‌های پرودنتال (از جمله پرودنتیت مزمن) به دلیل ماهیت multifactorial بیماری تاکنون امکان‌پذیر نبوده است.

(۱) واقع‌گرا

(۲) احساسی

نوع از آسیب‌های ناشی از خودآزاری، یا ساختگی در بیماران روانی شایع نمی‌باشند.

## اثرات تغذیه‌ای

بیشترین عقاید و یافته‌های تحقیقاتی روی اثرات تغذیه بر بافت‌های دهان و پریدونتال عبارتند از:

- ۱- سوء تغذیه‌هایی وجود دارند که تغییراتی در حفره دهان ایجاد می‌کنند. این تغییرات شامل تغییر در لب، مخاط دهان، استخوان و پریدونشیم است.
- ۲- هیچ گاه سوء تغذیه به خودی خود، موجب gingivitis و پاکت پریدونتال نمی‌شود؛ اما می‌تواند اثر عوامل موضعی را تشدید کند.

### کمبود ویتامین‌های محلول در چربی

#### کمبود ویتامین A

عمل اصلی ویتامین A، حفظ سلامت سلول‌های اپی‌تلیالی پوست و موکوس ممبران است. کمبود ویتامین A، تظاهرات مخاطی، پوستی و چشمی دارد. در فقدان ویتامین A، تغییرات دژنراتیو بافت‌های اپی‌تلیالی مشاهده می‌شود که منجر به متاپلازی کراتینیزه شونده می‌شود. همچنین از آن جا که ویتامین A، در حفظ یکپارچگی بافت‌های اپی‌تلیالی نقش دارد، سدی دفاعی در مقابل هجوم میکروارگانیسم‌ها است.

اما طبق نتایج بسیاری از مطالعات انسانی، هیچ ارتباطی بین ویتامین A و بافت‌های پریدونتال انسان مشاهده نشده است.

در حیوانات آزمایشگاهی، کمبود ویتامین A، موجب هایپرکراتوز و هایپرپلازی لثه می‌شود. در نتیجه تمایل به تشکیل پاکت پریدونتال افزایش می‌یابد.

از اثرات دیگر کمبود ویتامین A در حیوانات، تأخیر در بهبود زخم و پرولیفراسیون JE است. در حضور عوامل موضعی، پرولیفراسیون JE، منجر به تشکیل پاکت می‌شود.

دو مکانیسم مهم را برای اثر استرس بر سیستم ایمنی می‌توان ذکر کرد:

- ۱- تحریک آزاد سازی ACTH- و در نتیجه افزایش آزاد سازی کورتیزول که به نوبه خود باعث مهار فعالیت نوتروفیل و مهار تولید IgG و ترشح IgA بزاقی می‌شود.
- ۲- تحریک آزاد سازی تعدادی از نوروترانسمیترها (اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین، نوروکینین و Substance P) که مستقیماً از طریق رسپتورهای روی سطح لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و منوسیت‌ها/ ماکروفاژها، بر پاسخ سلولی اثر می‌گذارد و باعث افزایش فانکشن تخریبی آنها می‌شود.

اگرچه استرس می‌تواند فرد را به تخریب پریدونتال مستعدتر کند، حضور پاتوژن‌های پریدونتال همچنان به عنوان عامل اتیولوژیک اصلی در نظر گرفته می‌شود.

### تأثیر استرس بر درمان پریدونتال

شرایط روحی- روانی نظیر استرس و افسردگی ممکن است روی نتایج درمان پریدونتال تأثیر منفی بگذارند. بر اساس یک مطالعه، گروه پاسخ‌پذیر (responsive) به درمان پریدونتال، دارای شخصیت جدی‌تری (more rigid) بودند، در حالی که گروه پاسخ‌ناپذیر (nonresponsive) شخصیت غیر فعال‌تر و وابسته‌تری داشتند.

در بیماران دارای رفتارهای احساسی یا تدافعی، باید مراقب بود، اطلاعات به گونه‌ای به آنها داده شود که موجب برانگیخته شدن واکنش "تدافعی" (defensive) آنها نشود.

### تأثیرات روانی خود آزاری

اختلالات سایکوسوماتیک می‌توانند با ایجاد عاداتی که برای پریدونشیم آسیب‌رسان هستند، منجر به اثرات مضر برای حفره دهان شوند. مانند، عادات عصبی، نظیر ساییدگی (grinding) یا فشردگی (clenching) دندان‌ها، جویدن اجسام خارجی (مثل مداد، پپ)، جویدن ناخن، و اعتیاد به دخانیات. آسیب‌های ناشی از خودآزاری‌های لثه‌ای مثل تحلیل لثه چه در کودکان و چه در بالغین توصیف شده‌اند. بر اساس نتایج یک گزارش علمی این

## کمبود ویتامین D (ویتامین D = Calciferol)

ویتامین D، برای جذب کلسیم از دستگاه گوارش و حفظ نسبت کلسیم به فسفر، لازم است. کمبود ویتامین D، یا عدم تعادل در دریافت کلسیم - فسفر در بچه‌ها، موجب بیماری ریکتز و در بالغین موجب استئومالاسی می‌شود. در نمای رادیوگرافی محو شدن کامل یا ناقص لامینادورا و کاهش تراکم استخوان پشیمان، از دست رفتن ترابکولاهای، افزایش رادیولوسنسی در فواصل ترابکولار، و افزایش برجستگی ترابکولاهای باقیمانده دیده می‌شود. تغییرات میکروسکوپی و رادیوگرافی در پریدنشیسم تقریباً مشابه تغییراتی است که در هاپر پاراتیروئیدیسم آزمایشگاهی مشاهده می‌شود.

## کمبود ویتامین E

ویتامین E، آنتی اکسیدان است؛ یعنی واکنش‌های رادیکال آزاد را محدود می‌کند تا سلول‌ها را از lipid peroxidation محافظت کند. توضیح این که غشاء سلول حاوی میزان زیادی لیپیدهای غیر اشباع (polyunsaturated) و در نتیجه محل اصلی آسیب ناشی از کاهش ویتامین E است. تجویز سیستمیک ویتامین E در rat موجب تسریع در بهبود زخم‌های لته‌ای می‌شود. ارتباطی بین کاهش ویتامین E و بیماری‌های دهان مشاهده نشد.

## کمبود ویتامین‌های محلول در آب

## کمبود ویتامین‌های گروه B

ویتامین‌های B، عبارتند از: تیامین - ریبوفلاوین - نیاسین - پیریدوکسین (B6) - بیوتین - فولیک اسید و کوبالامین (B12)

تغییرات دهانی مرتبط با کمبود ویتامین‌های گروه B:

۱- ژنژیویت غیر اختصاصی (بیشتر در نتیجه پلاک باکتریال است نه کمبود ویتامین B؛ اما کمبود ویتامین، اثر تشدید کننده دارد).

۲- گلوستیت

۳- سوزش زبان (glossodynia)

۴- التهاب گوشه لب (angular cheilitis)

۵- التهاب کل مخاط دهان

کمبود تیامین در انسان، موجب بیماری بری‌بری (beriberi) می‌شود؛ که علائم آن عبارتند از: پارالیزی (paralysis)، علائم کاردیووسکولار (مثل ادم)، بی‌اشتهایی و اختلالات دهانی مثل افزایش حساسیت مخاط دهان، وزیکل‌های ریز (مشابه هرپس) روی مخاط باکال، زیر زبان یا روی کام و اروژن مخاط دهان.

علائم کمبود ریبوفلاوین (Ariboflavinosis) عبارتند از:

۱- گلوستیت

۲- التهاب گوشه دهان (angular cheilitis)

۳- Seborrheic dermatitis

۴- کراتیت و سکولاریزه سطحی

• گلوستیت، به صورت رنگ ارغوانی (magenta) و

آتروفی پاپیلاهای زبان مشخص می‌شود. در موارد خفیف تا متوسط، سطح پشتی زبان دچار patchy atrophy پاپیلای زبان و تورم پاپیلاهای فانجی‌فرم می‌شود که به صورت نماهای برجسته شن‌ریزه مانند (pebble-like) ظاهر می‌شوند. در موارد شدید کمبود ریبوفلاوین، سطح پشتی زبان، صاف، خشک و اغلب شیاردار می‌شود.

## مراحل تکامل angular cheilitis

التهاب گوشه دهان ← اروژن ← اولسر ← شیاردار شدن (Fissuring).

**یادآوری:** پرلش، نوعی angular cheilitis است که عامل آن 'کاندیدا آلبیکانس' می‌باشد.

کمبود نیاسین [بیماری پلاگر (pellagra)]: علائم مشخصه این بیماری، عبارتند از: درماتیت (dermatitis) - اختلالات دستگاه گوارش (مثل diarrhea) و اختلالات عصبی و روانی (dementia) - گلوستیت - ژنژیویت و استوماتیت جنرالیزه.

• ممکن است گلوستیت و استوماتیت، اولین علائم کمبود نیاسین باشند.

ممکن است در aniacinosis، لته نیز درگیر باشد. شایع‌ترین یافته در موارد درگیری لته، حضور NUG است که معمولاً در مناطق تحریک موضعی دیده می‌شود.

علائم دهانی کمبود ویتامین‌های گروه B، شامل نیاسین در حیوانات آزمایشگاهی، شامل زبان سیاه



لازم به ذکر است که فقط در رژیم غذایی انسان و بعضی دیگر از پستانداران اولیه، خوچکه هندی و در موارد نادر، پستانداران پرنده، ویتامین C لازم است و در بقیه حیوانات، مصرف آن لازم نیست.

ممکن است، در نوزادان طی اولین سال زندگی و در افراد بسیار مسن (به ویژه آنها که تنها زندگی می‌کنند و رژیم غذایی محدودی دارند) اسکوروی دیده شود؛ همچنین افراد الکلیسم، به اسکوروی، مستعد می‌باشند.

تظاهرات کلینیکی اسکوروی، عبارتند از:

- ۱- ضایعات هموراژیک در عضلات اندام‌ها، مفاصل و گاهی بستر ناخن‌ها.
- ۲- هموراژهای پتشی اغلب در اطراف فولیکول مو.
- ۳- افزایش استعداد به عفونت.
- ۴- اختلال در التیام زخم.
- ۵- خونریزی و تورم لثه‌ها و لقی دندان‌ها.
- کمبود ویتامین C، باعث:
- ۱- نقص در تشکیل و بقاء کلاژن
- ۲- تأخیر یا توقف تشکیل استئوئید
- ۳- اختلال در فانکشن استئوبلاست‌ها
- ۴- افزایش نفوذپذیری عروق
- ۵- استعداد به هموراژی تراماتیک
- ۶- کاهش واکنش اجزاء انقباضی در عروق خونی محیطی
- ۷- کند شدن جریان خون

مطالعه روی میمون‌های دارای اسکوروی، نشان داده است که الیاف کلاژن PDL، آخرین الیاف کلاژنی متأثر شده قبل از مرگ بیمار می‌باشند.

تغییرات ناشی از کمبود اسید اسکوربیک روی استخوان آلوئول و سایر استخوان‌ها، بسیار با تأخیر اتفاق می‌افتد.

**توجه:** افزایش میزان اسید اسکوربیک، عمل کموتاکتیک و نیز مهاجرت لکوسیت‌ها را تشدید می‌کند؛ اما اثری روی فعالیت فاگوسیت‌ها ندارد. به نظر می‌رسد که مگادوز (Megadose) ویتامین C، فعالیت باکتری‌سیدال لکوسیت‌ها را مختل می‌کند.

بین میزان ویتامین C و شیوع یا شدت بیماری پریودنتال، ارتباط علت و معلولی وجود ندارد؛ همچنین مگادوز ویتامین C ربطی به سلامت بهتر پریودنتال، ندارد.

(black tongue) و التهاب لثه به همراه تخریب لثه، PDL و استخوان آلوئول است.

نکروز لثه و سایر بافت‌های دهانی، و همچنین لکوپنی، از تظاهرات نهایی کمبود نیاسین در حیوانات آزمایشگاهی می‌باشند.

کمبود فولیک اسید، منجر به آنمی ماکروسیتیک (Megaloblastic erythropoiesis) می‌شود. در این بیماری، تغییرات دهانی، ضایعات دستگاه گوارش (GI)، اسهال و سوء جذب روده‌ای دیده می‌شود.

در افراد مبتلا به بیماری اسپرو (sprue) و سایر اختلالات ناشی از کمبود فولیک اسید، "استوماتیت جنرالیزه" دیده می‌شود، که می‌تواند همراه با Ulcerated glossitis and cheilitis باشد.

یکی از نشانه‌های اولیه اثر توکسیک آنتاگونیست‌های فولیک اسید در درمان لوسمی Ulcerative stomatitis است.

در چند مطالعه روی انسان، بعد از تجویز سیستمیک و موضعی فولیک اسید، کاهش قابل توجهی در التهاب لثه مشاهده شد. این کاهش، همراه با عدم تغییر در تجمع پلاک بود. طبق نتایج این مطالعات، ممکن است، تغییرات لثه در ارتباط با حاملگی و مصرف OCP، تا حدی به علت "کاهش سطح فولیک اسید" باشد.

در یک مطالعه روی خانم‌های باردار، تجویز دهانشویه موضعی فولات (Folate)، موجب کاهش التهاب لثه شد؛ اما تجویز سیستمیک فولیک اسید، هیچ اثری روی التهاب لثه نداشت.

ارتباطی بین (Phenytoin-Induced Gingival PIGO Overgrowth) و فولیک اسید، بر اساس تداخل فنی توئین با جذب فولیک اسید، یافت شده است.

**کمبود ویتامین C (ویتامین C = اسکوربیک اسید) یا scurvy:**

علائم مشخصه اسکوروی، Hemorrhagic diathesis (استعداد به هموستاز غیر نرمال) و تأخیر در التیام زخم است.

مقاومت در مقابل عفونت‌ها، تأخیر در التیام زخم، lymphoid depletion و کاهش توانایی در تولید هورمون‌ها و آنزیم‌های خاص می‌شود.

علت ایجاد استئوپروز در موارد کمبود پروتئین، کاهش رسوب استئوئید، کاهش تعداد استئوبلاست‌ها و تأخیر در morphodifferentiation سلول‌های بافت همبند برای تبدیل به استئوبلاست‌ها است؛ نه به علت افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها. پس: از بین رفتن استخوان آلوئول، ناشی از مهار فعالیت طبیعی تشکیل استخوان است؛ نه حضور عوامل تخریبی.

◀ در موارد کمبود پروتئین، وقتی عوامل موضعی (پلاک باکتریال) حضور داشته باشند، احتمال تخریب پریدنشیم بیشتر می‌شود.

## سایر شرایط سیستمیک هایپوفسفاتازی

یک بیماری اسکلتال فامیلیال نادر است که علائم مشخصه آن rickets تشکیل ضعیف استخوان کرانیال، craneostenosis<sup>۱</sup> و از دست رفتن زودرس دندان‌های شیری، به ویژه اینسایزورها است. میزان آلکالین فسفاتاز سرمی، در این بیماران کم بوده، و فسفاتانول آمین در سرم و ادرار وجود دارد.

دندان‌ها بدون هیچ گونه شواهد بالینی التهاب لثه می‌افتند و تشکیل سمتموم هم در این دندان‌ها ناچیز است. در بیماران با نقایص استخوانی کم، از دست رفتن زود هنگام دندان‌های شیری ممکن است تنها نشانه‌هایپوفسفاتازیا باشد. در نوجوانان، این بیماری، به پریدونتیت لوکالیزه "Juvenile" (مهاجم) شباهت دارد.

## بیماری قلبی مادرزادی

بیماری قلبی مادرزادی در حدود ۱٪ از متولدین روی می‌دهد. تقریباً ۴۰٪ از نوزادان متولد شده‌ای که نقص مادرزادی قلبی دارند، بدون درمان می‌میرند. نقایص قلبی

## اثرات کمبود ویتامین C بر روی لثه

کمبود ویتامین C، به خودی خود، موجب gingivitis نمی‌شود؛ یعنی افراد دچار کمبود ویتامین C، لزوماً gingivitis ندارند؛ بلکه علت gingivitis در افراد کمبود ویتامین C، "پلاک" است. کمبود "حاد" ویتامین C، موجب وقوع gingivitis نمی‌شود یا انسیدانس آن را افزایش نمی‌دهد؛ بلکه شدت آن را زیاد می‌کند.

کمبود حاد ویتامین C، منجر به ادم و هموراژی در PDL، استئوپروز استخوان آلوئول و لقی دندان‌ها می‌شود؛ همچنین در لثه، هموراژی، ادم و دژنراسیون الیاف کلاژن ایجاد می‌شود. در ضمن کمبود ویتامین C، التیام زخم را به تأخیر می‌اندازد.

## اثرات کمبود ویتامین C بر روی پریدنشیم

توجه "الیاف پریدنتالی که درست زیر JE و بالای کرسر آلوئول حضور دارند"، آخرین الیافی هستند که تحت تأثیر کمبود ویتامین C قرار می‌گیرند. به همین علت، در کمبود ویتامین C، حرکت اپیکالی اپی‌تلیوم نادر است.

◀ کمبود ویتامین C، موجب پاکت پریدنتال نمی‌شود؛ فاکتورهای موضعی برای ایجاد پاکت پریدنتال، ضروری‌اند؛ اما کمبود حاد ویتامین C، اثر تخریبی التهاب لثه را روی استخوان آلوئول و PDL تسریع می‌کند. ◀ علل تشدید تخریب بافت پریدنتال ناشی از کمبود ویتامین C:

- ۱- عدم توانایی واکنش سد دفاعی بافت همبند در مقابل التهاب.
- ۲- تمایلات تخریبی ناشی از کمبود ویتامین C شامل مهار تولید فیبروبلاست‌ها و تمایز استئوبلاست‌ها، همچنین اختلال در تولید کلاژن و موکوپلی ساکاریدهای بافت همبند.

◀ به طور خلاصه، در بیماران مبتلا به کمبود حاد یا مزمن ویتامین C در صورت عدم تجمع پلاک، تغییرات بسیار اندکی در سلامت لثه‌ای ایجاد می‌شود.

## کمبود پروتئین

کمبود پروتئین، موجب آتروفی عضلانی، ضعف، کاهش وزن، آنمی، لکوپنی، ادم، اختلال در شیردهی، کاهش

(۱) Craniosostenosis به معنای دفرمه شدن جمجمه در اثر بسته شدن زودرس سوچورهای جمجمه می‌باشد؛ از عواقب این وضعیت، توقف رشد جمجمه است.

نرمال باز می‌گردد. زبان به نظر باردار، شیاردار، و ادماتوز بوده، و قرمزی بیش از حد پاپیلاهای قارچی شکل (fungiform) و نخ‌شکل (fili form) وجود دارد. تعداد مویرگ‌های ناحیه sub epithelial افزایش یافته، که البته پس از جراحی قلب به میزان طبیعی باز می‌گردد.

### سندرم Eisenmenger

نیمی از بیماران دارای نقایص سپتوم بین بطنی با قطر بزرگتر از ۱/۵ سانتیمتر، دچار این سندرم می‌باشند. این نقایص سپتوم باعث جریان خون از بطن چپ به بطن راست شده و به نوبه خود باعث اختلالاتی در سیستم عروقی به ویژه در ریه می‌شود. همچنین این عارضه در نهایت منجر به cardiac failure می‌شود. سیانوز لب‌ها، گونه‌ها، و غشاءهای مخاطی باکال اگرچه در این بیماران مشاهده می‌شود، اما نسبت به تترالوژی فالوت، بسیار خفیف‌تر است.

پریودنتیت جنرالیزه شدید در بیماران سندرم Eisenmenger گزارش شده است. با این حال، وقوع بیماری پریودنتال گزارش شده در این سندرم احتمال بیشتر مرتبط با بهداشت دهان ضعیف و در کل عدم مراقبت‌های دندانپزشکی است؛ نه به علت مسائل خاص مرتبط با سندرم.

### مسمومیت فلزی (Metal intoxication)

مسمومیت بیسموت، به دو نوع مزمن و حاد وجود دارد:

«علائم مشخصه مسمومیت مزمن بیسموت عبارتند از: اختلالات گوارشی (GI)، تهوع، استفراغ، زردی و علائم دهانی، شامل Ulcerative gingivostomatitis، پیگمانتاسیون، مزه فلزی و احساس سوزش مخاط دهان. ممکن است زبان، دردناک و ملتهب باشد.

«ضایعات درماتولوژیک، عبارتند از: کهیر (urticaria)، انواع بشورات exanthematous، ضایعات پورپورا و بول، ضایعاتی مثل Herpes zooster و پیگمانتاسیون پوست و مخاط.

«مسمومیت حاد با بیسموت، شیوع کمتری دارد و تشکیل مت‌هموگلوبین، سیانوز و دیس‌پنه، از علائم آن می‌باشند.

ممکن است، قلب، عروق مجاور، یا ترکیبی از هر دو را شامل شوند. قابل توجه‌ترین نمای بیماری قلبی مادرزادی، سیانوز است که ناشی از بازگشت خون poorly oxygenated به جریان خون سیستمیک می‌باشد. سیانوز در زمان تولد واضح است، به ویژه در تترالوژی فالوت. هایپوکسی مزمن موجب اختلال در تکامل، پلی‌سایتمی جبرانی (افزایش RBCs/هموگلوبین) و ادم چماقی در انگشتان دست و پا (Cubbing fingers) می‌شود. پلی‌سایتمی حائز اهمیت است، زیرا می‌تواند منجر به تمایلات هموراژیک یا ترومبوتیک شود. بیماران مبتلا به نقایص قلبی مادرزادی، به علت جریان خون turbulent در قلب و ضایعات قلبی - عروقی مرتبط، اغلب در خطر اندوکاردیت عفونی می‌باشند. نیاز به آنتی‌بیوتیک پروفیلاکتیک باید پیش از درمان دندانپزشکی ارزیابی شود.

علاوه بر سیانوز واضح لب‌ها و مخاط دهان، اختلالات دهانی مرتبط با بیماری قلبی مادرزادی سیانوتیک عبارتند از: تأخیر در رشد دندان‌های شیری و دائمی، افزایش اختلالات موقعیتی (positional)، و هایپوپلازی مینا. اغلب دندان‌ها به صورت سفید متمایل به آبی با افزایش حجم عروق پالپی ظاهر می‌شوند این افراد بیمای لته‌ای، پوسیدگی و بیماری پریودنتال شدیدتری را نشان می‌دهند. با این حال این افزایش ممکن است به دلیل بهداشت دهان ضعیف این افراد و به طور کلی عدم مراقبت‌های دهانی باشد؛ نه اتیولوژی مرتبط با بیماری.

### تترالوژی فالوت

علائم مشخصه این بیماری عبارتند از: ۱) نقص سپتوم بطنی، ۲) استنوز ریوی، ۳) جابجایی آئورت به سمت راست، و ۴) بزرگ شدگی جبرانی بطن راست. ویژگی‌های بالینی عبارتند از: سیانوز شدید، murmur قلبی قابل شنیدن، و تنگی نفس. سیانوز و تنگی نفس موجب آنوکسی مغزی و سنکوپ می‌شوند. تغییرات دهانی شامل تغییر رنگ قرمز ارغوانی لب‌ها و لته می‌باشد. ژنژیویت مارژینال شدید و تخریب پریودنتال گزارش شده است. تغییر رنگ لب‌ها و لته متناسب با درجه کلی سیانوز بوده و پس از جراحی قلب تصحیحی، به شرایط

این خط، steel gray بوده و ایجاد آن، مرتبط با عوامل موضعی می باشد.

**مسمومیت با جیوه** علائم مشخصه مسمومیت با جیوه، عبارتند از: سردرد، بی خوابی، علائم کاردیووسکولار، ترشح زیاد بزاق (ptyalism) و مزه فلزی.

◀ **علائم دهانی** شامل پیگمانتاسیون خطی لثه و رسوب سولفید جیوه می باشد. همچنین، جیوه، به عنوان یک محرک عمل کرده، التهاب موجود را تشدید می کند و معمولاً منجر به زخم قابل ملاحظه در لثه و مخاط مجاور و تخریب استخوان زیرین می شود.

مسمومیت با سایر مواد شیمیایی، مثل فسفر، آرسنیک و کروم، می توانند موجب نکروز استخوان آلوئول همراه با لقی و exfoliate شدن دندان ها شوند. التهاب و زخمی شدن لثه معمولاً همراه با تخریب بافت های زیرین به وجود می آید.

◀ **علائم دهانی مسمومیت با بنزن**، به صورت خونریزی از لثه، زخم لثه و تخریب استخوان زیرین می باشد.

پیگمانتاسیون بیسموت در محیط دهان، به صورت تغییر رنگ مارجین لثه ملتهب به صورت خط باریک سیاه متمایل به آبی دیده می شود؛ در لثه سالم، این تغییر رنگ دیده نمی شود.

علت پیگمانتاسیون، رسوب سولفید بیسموت در ارتباط با تغییرات عروقی در نسوج التهابی است. این پیگمانتاسیون، شاهدهی بر سمیت ناشی از بیسموت نمی باشد؛ بلکه فقط حضور بیسموت را در خون نشان می دهد.

**مسمومیت با سرب** سرب به آهستگی جذب می شود. علائم مسمومیت با سرب، مشخص و متمایز کننده نیست. این علائم عبارتند از: رنگ پریدگی لب ها و صورت و علائم GI مثل تهوع، استفراغ، بی اشتها و کولیک شکمی (abdominal colic)؛ همچنین نوریت پری فرال، اختلالات روانی و آنسفالیت هم گزارش شده اند.

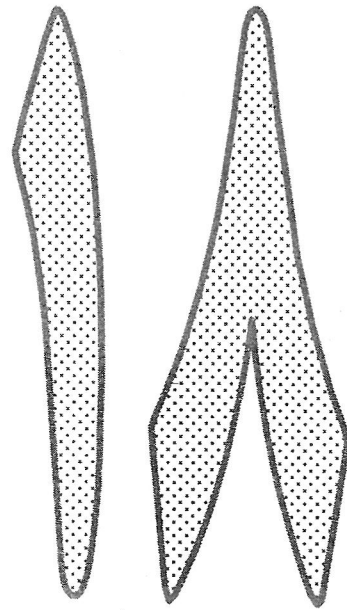
◀ **علائم دهانی**، عبارتند از: ترشح زیاد بزاق، زبان باردار، مزه شیرین خاص، پیگمانتاسیون و زخم لثه.

پیگمانتاسیون لثه، در موارد افزایش میزان سرب در خون محیطی، به صورت burtonian line ظاهر می شود؛ رنگ

# طب پریودنتال

## (Periodontal Medicine)

### اثر عفونت پریودنتال بر سلامت سیستمیک



این مسأله که شرایط سیستمیک خاصی، می‌توانند روی آغاز و پیشرفت ژنژیویت و پریودنتیت مؤثر باشند، واضح است؛ در این فصل، ارتباط بین سلامت سیستمیک و سلامت دهانی از جهت معکوس بررسی می‌شود؛ یعنی این که آیا پریودنتیت، اثری فراتر از محیط دهان دارد یا خیر. اعضاء بدن و شرایطی که احتمالاً تحت تأثیر عفونت پریودنتال قرار می‌گیرند، عبارتند از :

۱- سیستم Cardiovascular/Cerebrovascular ← مثل Atherosclerosis، بیماری قلبی کرونری (آنژین صدری و MI) و CVA (مثل سکته مغزی).

۲- سیستم غدد درون‌ریز : ← مثل بیماری دیابت شیرین.

۳- سیستم تناسلی ← تولد نوزاد کم وزن زودرس.

۴- سیستم تنفسی ← مثل COPD، chronic obstructive pulmonary disease) و پنومونی حاد باکتریال.

در سال ۱۹۰۰، William Hunter (یک پزشک ایتالیایی)، این تئوری را اعلام کرد که میکروارگانیسم‌های دهانی، مسئول بسیاری از بیماری‌های سیستمیک می‌باشند؛ عقیده این پزشک بر این بود که در بیماران دارای مشکلات سیستمیک، extraction دندان‌ها الزامی است. در سال ۱۹۵۰-۱۹۶۰، تئوری Focal Infection، جایگزین تئوری Hunter شد. چون (۱) مشاهده شد که علی‌رغم extraction بی‌مورد دندان‌ها، تعداد بیماری‌های سیستمیک، کم نشد. (۲) همچنین، تئوری Hunter، قادر به توضیح مکانیزم ایجاد عفونت سیستمیک ناشی از میکروارگانیسم‌ها و عفونت‌های دهانی نبود.

به منظور برقراری رابطه بین دو مورد نیاز است که سطوح مختلفی از مدارک و شواهد مطالعه شود. هر چه مستندات قوی‌تر باشند، احتمال وجود ارتباط بین دو مورد، بیشتر است.

### قدرت استناد مطالعه

مطالعه مداخله‌گر < مطالعه طولانی مدت < مطالعه

cross-sectional < مطالعه case-report

پس قوی‌ترین مطالعه از نظر استناد، مطالعه مداخله‌گر (به ویژه از نوع randomized control) و ضعیف‌ترین مطالعه، مطالعه case-report است.

در مطالعات طولانی مدت و مداخله‌گر، در صورت به کارگیری "گروه کنترل"، مطالعه، دقیق‌تر می‌شود.

◀ وسعت بیماری پریدنتال نیز می تواند با CHD مرتبط باشد. به عنوان مثال، در مواردی که پریدنتیت تعداد بیشتری از دندان ها را در دهان فرد درگیر می کند (در مقایسه با درگیری تعداد محدودتری از دندان ها)، ممکن است خطر وقایع مرتبط با CHD مثل MI (Myocard infarction) بیشتر باشد.

- افزایش ویسکوزیته خون، می تواند از طریق افزایش ریسک تشکیل ترومبوز، بیماری قلبی ایسکمیک یا حمله مغزی را ترغیب کند.

- Plasma fibrinogen
- Plasma lipoproteins (LDL/VLDL)
- White blood cell count

Blood viscosity

شکل ۲-۱۸ عوامل مؤثر در ویسکوزیته خون در حالت سلامت.

Systemic or periodontal infection

- ↑ Fibrinogen
- ↑ White blood cell count
- ↑ von Willebrand factor

↑ Blood viscosity

Ischemic heart disease

شکل ۳-۱۸ تأثیر عفونت در ویسکوزیته خون. افزایش فیبرینوژن پلاسما و فاکتور von Willebrand موجب افزایش ایجاد لخته می شود. همراهی این مسأله با افزایش WBC سبب می شود چسبندگی عروقی افزایش یافته و خطر ایسکمی کرونر زیاد شود.

معمولاً در بررسی ارتباط بین دو موضوع، از ضعیف ترین مطالعه آغاز می کنیم و در صورت وجود ارتباط، به سمت مطالعات قوی تر پیش می رویم.

◀ مساحت کل اپی تلیوم پاکت که در تماس با باکتری های زیر لثه و محصولات آنها است، در بیمار مبتلا به پریدنتیت جنرالیزه متوسط، تقریباً به اندازه کف دست یک فرد بالغ است. این سطح در بیماری پریدنتال پیشرفته تر، بزرگتر است.

### بیماری پریدنتال و CHD/Atherosclerosis

در مطالعه Mattila، رابطه دقیقی بین شدت بیماری دندانی و میزان Coronary atherosclerosis در آنژیوگرافی از افراد CHD (Coronary Heart Disease) به دست آمد. این ارتباط، غیر وابسته به سایر ریسک فاکتورها (مثل سیگار و ...) بود.

مطالعاتی که در مورد ارتباط بین پریدنتیت با ریسک ابتلاء به CHD انجام شد، نشان می دهد که پریدنتیت (مستقل از سایر ریسک فاکتورهای کلاسیک)، یک "ریسک فاکتور" برای ابتلاء به CHD است.

Coronary heart disease (CHD) risk factors

Chronic

Acute

Atherosclerosis

Thromboembolism

Narrowing of coronary arteries

Occlusion of coronary arteries

Myocardial ischemia

Angina  
Myocardial infarction

شکل ۱-۱۸ مسیرهای مزمن و حاد در بیماری ایسکمیک قلب.



الیاف کلاژن و الاستیک می‌باشد. ابتدا، منوسیت‌های خون، توسط فاکتورهای ICAM-1، ELAM-1 و Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1 (Vascular cell Adhesion Molecule-1) VCAM-1 به اندوتلیوم رگ متصل می‌شوند. این مولکول‌های چسبان، توسط تعدادی از فاکتورهای دیگر شامل LPS باکتری‌ها، پروستاگلاندین‌ها و سایتوکاین‌های پیش‌آماسی، فعال می‌شوند.

پس از باند شدن منوسیت‌ها با این مولکول‌ها، منوسیت‌ها به داخل media نفوذ می‌کنند. منوسیت‌ها، LDL اکسیده را می‌بلعند، متورم می‌شوند و سلول‌های کف‌آلود (foam cell) را که مشخصه پلاک‌های آتروماتوز است، تشکیل می‌دهند. پلاک‌های آتروماتوز، از تکثیر Foam cell ایجاد می‌شوند. منوسیت‌ها درون لایه media، تبدیل‌ها به ماکروفاژ شده و سایتوکاین‌های پیش‌آماسی نظیر IL-1، TNF $\alpha$ ، PGE $_2$  ترشح می‌کنند. این عوامل موجب تکثیر "ضایعه آتروماتوز" می‌شوند.

از طرفی، ماکروفاژها، فاکتورهای میتوز مثل (FGF) Fibroblast Growth Factor و (PDGF) platelet-derived Growth Factor ترشح می‌کنند که پرولیفراسیون عضله صاف و الیاف کلاژن درون مدیا را تحریک می‌کنند؛ در نتیجه (۱) تشکیل پلاک آتروماتوز و (۲) ضخیم شدن دیواره رگ، لومن باریک شده و جریان خون درون رگ کاهش می‌یابد.

از آن جا که پاره شدن پلاک آتروماتوز، موجب در معرض قرار گرفتن خون با کلاژن رگ و فاکتورهای بافتی منوسیت/ماکروفاژها می‌شود، در نتیجه، پلاکت‌ها و مسیر انعقادی فعال شده و ترمبوز ایجاد می‌شود. در نتیجه ایجاد ترمبوز، یا رگ بسته می‌شود (که آنژین صدری و یا MI روی می‌دهد) یا آن که ترمبوز از رگ جدا شده، حرکت کرده و "آمبولی" ایجاد می‌شود که در نهایت، آمبولی موجب بسته شدن رگ در یک منطقه و ایجاد وقایع حاد مثل MI یا سکته مغزی می‌شود.

بنابراین ضخیم شدن رگ، می‌تواند ناشی از دو علت زیر باشد:

۱- تشکیل پلاک آتروماتوز (ناشی از تکثیر سلول‌های کف‌آلود).

• احتمالاً فیبرینوژن، مهمترین فاکتور در افزایش تمایل به انعقاد است. میزان فیبرینوژن و WBC، در بیماری پریودنتال بالا می‌رود.

• میزان فاکتور Von Willebrand مرتبط با فاکتور انعقادی VIII، ممکن است در افراد دارای بهداشت دهان ضعیف، بالا رود.

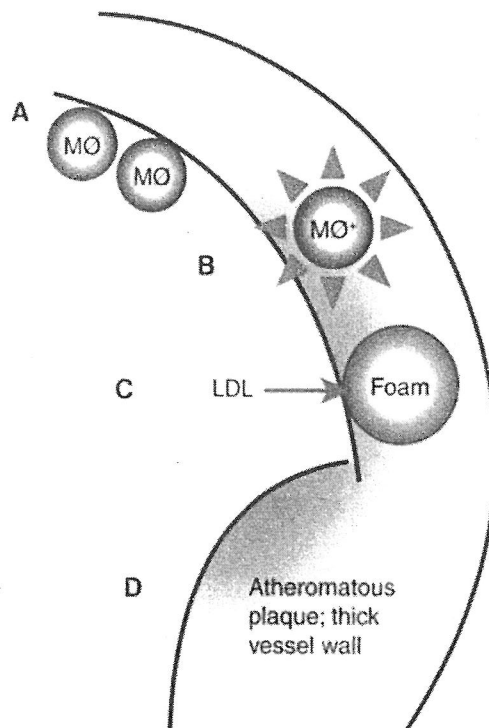
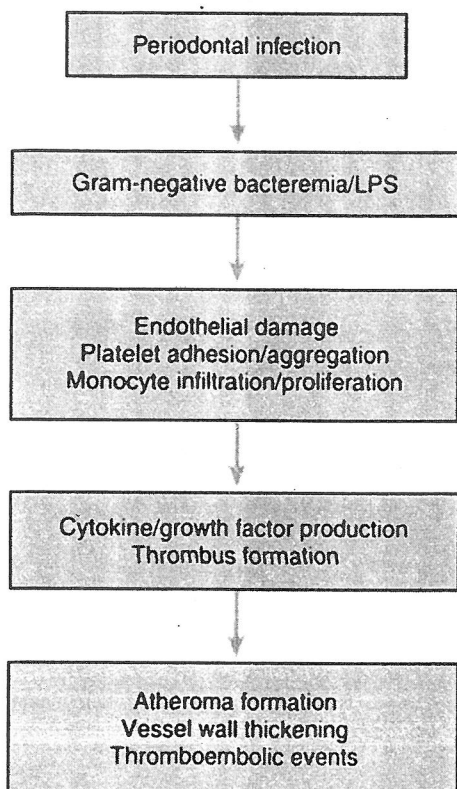
◀ مدت زمان حضور باکتری‌های ناشی از جویدن و مسواک زدن روزانه، بسیار بیشتر از "اعمال دندانپزشکی" است. حدود ۸٪ از موارد "اندوکاردیت عفونی"، در ارتباط با بیماری‌های پریودنتال یا دندان‌های می‌باشد که هیچ سابقه‌ای از اعمال دندانپزشکی قبلی، ندارند. AHA (American Heart Association) در مورد پیشگیری از اندوکاردیت باکتریال، توصیه می‌کند که به منظور کاهش منابع بالقوه استقرار باکتریال، تا حد امکان، سلامت دهان رعایت شود.

◀ در صورتی که پریودنشی‌م دچار پریودنتیت شود، به عنوان منبعی از endotoxin (LPS) ارگانیزم‌های گرم منفی نیز عمل می‌کند. اندوتوکسین می‌تواند به سادگی حین فانکشن روزانه معمول، به گردش خون سیستمیک وارد شده، موجب اثرات قلبی-عروقی بسیار مخربی شود.

◀ میکروارگانیزم‌های S.sanguis (در پلاک فوق لثه) و P.gingivalis (در پلاک زیر لثه)، دارای PAAP (platelet aggregation-associated protein) می‌باشند؛ یعنی پلاکت‌ها به طور انتخابی با این باکتری‌ها، باند می‌شوند.

◀ باکتری‌های PAAP<sup>+</sup>، موجب تجمع پلاکت‌های موجود در گردش خون می‌شوند؛ در نتیجه، منجر به تشکیل ترومبوآمبولی و در نهایت تغییرات قلبی-ریوی حاد می‌شوند. در حیوانات، باکتری‌های PAAP<sup>+</sup>، روی قلب (ضربان قلب، فشار خون، قدرت انقباضی قلب و ECG) و همچنین ریه (ایجاد تاکی‌پنه) اثر می‌کنند.

◀ Atherosclerosis، به معنای ضخیم شدگی موضعی لایه‌های intima و media شریان می‌باشد. Media، لایه‌ای ضخیم از رگ و شامل عضله صاف،



شکل ۴-۱۸ پاتوژنز آترواسکلروز

شکل ۵-۱۸ تأثیر عفونت پریودنتال در آترواسکلروز

این مسأله ممکن است یک مکانیزم مشترک بین پاتوژنز بیماری‌های کاردیوواسکولار و پریودنتال باشد. حضور فنوتیپ  $M\phi^+$  ممکن است بیمار را هم در خطر CHD و هم پریودنتیت قرار دهد.

### بیماری پریودنتال و حمله مغزی

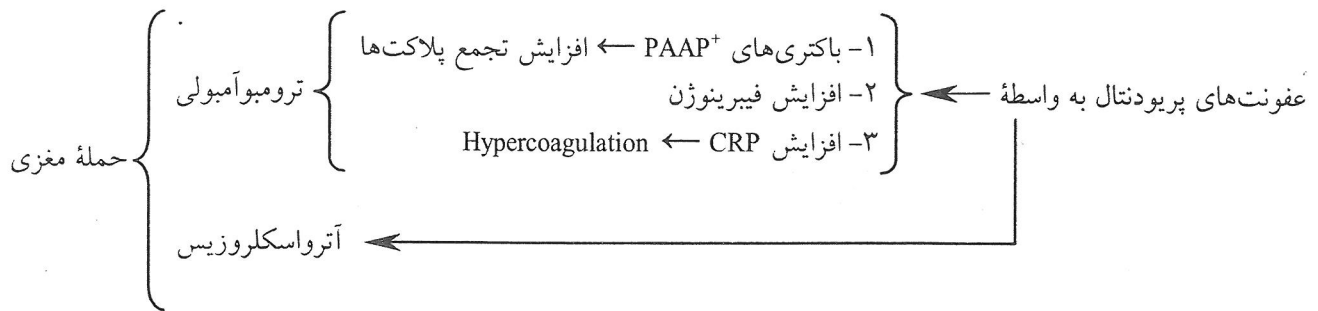
طبق نتایج یک مطالعه، افرادی که قبل از ایسکمی مغزی، عفونت سیستمیک داشته‌اند نسبت به افراد مبتلا به ایسکمی قلبی بدون سابقه عفونت سیستمیک، مبتلا به ایسکمی وسیع‌تر و نقص نورولوژیک post-ischemic شدیدتری بودند. همچنین در افراد ایسکمیک دارای سابقه عفونت (۱) میزان فیبرینوژن پلاسما، کمی بالاتر و (۲) میزان c-reactive protein (CRP) به میزان قابل توجهی بالاتر از افراد ایسکمیک بدون سابقه عفونت بود. CRP، یک reactant فاز حاد است که به سرعت در شرایط عفونی و التهابی، افزایش می‌یابد. CRP، منوسیت‌ها/ماکروفازها را برای تولید فاکتور بافتی القاء می‌کند؛ در نتیجه، مسیر انعقادی فعال می‌شود.

۲- ضخیم شدن Media (ناشی از فاکتورهای FGF، PDGF از ماکروفازها).

افرادی که پاسخ التهابی بیشتر از حد نرمال ایجاد می‌کنند، دارای فنوتیپ منوسیت/ماکروفاز Hyperinflammatory  $M\phi^+$  می‌باشند. ماکروفازهای این افراد، نسبت به افراد دارای فنوتیپ نرمال، میزان قابل توجهی سایتوکاین‌های پیش‌آماسی نظیر IL-1،  $PGE_2$ ،  $TNF_\alpha$  ترشح می‌کنند.

افراد مبتلا به aggressive periodontitis، دیابت شیرین Type I و Refractory periodontitis، اغلب فنوتیپ  $M\phi^+$  دارند. به نظر می‌رسد که  $M\phi^+$  هم تحت کنترل ژنتیک و هم محیطی باشد.

کلسترول LDL، می‌تواند پاسخ منوسیت/ماکروفازها را به LPS باکتری‌ها فعال کند؛ بنابراین میزان بالای LDL (که یک ریسک فاکتور شناخته شده برای آترواسکلروزیس و CHD است)، می‌تواند ترشح سایتوکاین‌های التهابی مخرب را توسط ماکروفازها/منوسیت‌ها زیاد کند. این مسأله، نه تنها ممکن است موجب ضایعه آتروماتوز شود، بلکه می‌تواند تخریب پریودنتال را در حضور میکروارگانیسم تشدید کند.



اگر چه تجویز معمول آنتی‌بیوتیک در درمان افراد chronic periodontitis توصیه نمی‌شود، در بیماران دیابتیک کنترل نشده دارای پریودنتیت شدید، تجویز آنتی‌بیوتیک سیستمیک همراه با مکانیکال تراپی مناسب است (توجه: آنتی‌بیوتیک سیستمیک تنها به عنوان یک درمان مکمل در کنار درمان مکانیکی می‌باشد).

علت تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی کنترل قند خون ناشناخته است؛ علل احتمالی عبارتند از:

- ۱- آنتی‌بیوتیک، باکتری‌های باقیمانده از Scaling و Root Planning (SRP) را حذف می‌کند؛ در نتیجه، مقابله میزبان با باکتری را کاهش می‌دهد.
- ۲- تتراسایکلین‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها (ساخته شدن گلوکز از پروتئین‌ها) را مهار می‌کند؛ همچنین فعالیت آنزیم‌های تخریب کننده بافتی مثل "ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP)" را کاهش می‌دهد.

عقون پریودنتال ناشی از باکتری‌های  $GF^-$ ، منجر به افزایش مقاومت بافت‌ها به انسولین و در نتیجه، بدتر شدن کنترل قند خون می‌شود. چه در افراد دیابتیک و چه در افراد سالم، هنگام عقون، مقاومت بافت‌ها به انسولین زیاد شده و در نتیجه، ترشح انسولین از پانکراس بیشتر می‌شود. در افراد سالم، در اثر عقون، میزان انسولین خون بالاتر می‌رود تا مقاومت نسبی به انسولین، جبران شده و قند خون در حد نرمال حفظ شود. ممکن است مقاومت نسبت به انسولین، برای هفته‌ها یا حتی ماه‌ها پس از بهبودی کلینیکی بیمار، باقی بماند.

در افراد دیابت Type I، هنگام عقون، نیاز به تجویز بیشتر انسولین می‌باشد. در این افراد که دارای مقاومت قابل ملاحظه‌ای نسبت به انسولین می‌باشند، در اثر عقون، کنترل قند خون آنها بسیار مشکل‌تر می‌شود.

پس درمان پریودنتال (کاهش التهاب) منجر به بهبود حساسیت به انسولین و در نتیجه بهبود کنترل قند خون می‌شود.

بیشتر موارد حمله مغزی، به علت وقایع ترومبوآمبولیک روی می‌دهند؛ و بقیه موارد، به واسطه آترواسکلروز cerebrovascular ایجاد می‌شوند.

### بیماری پریودنتال و دیابت شیرین

بیماری پریودنتال، ششمین عارضه دیابت شیرین است. عوارض دیابت شیرین، عبارتند از:

- ۱- رتینوپاتی
  - ۲- نفروپاتی
  - ۳- نوروپاتی
  - ۴- بیماری ماکروو اسکولار
  - ۵- اختلال در التیام زخم
  - ۶- بیماری پریودنتال
- در یک مطالعه، افراد دیابتیک Type II مبتلا به بیماری پریودنتال شدید در دو گروه قرار داده شدند:
- گروه "۱"، تحت درمان دبریدمان مکانیکی همراه با ۱۴ روز داکسی‌سایکلین سیستمیک قرار گرفتند.
- گروه "۲"، تحت درمان دبریدمان مکانیکی همراه با ۱۴ روز پلاسبو قرار گرفتند.

در هر دو گروه، وضعیت پریودنتال بهبود یافت. در افراد درمان شده با داکسی‌سایکلین، میزان *P.gingivalis*، دوره طولانی‌تری کاهش داشت. همچنین افراد درمان شده با داکسی‌سایکلین، تا ۳ ماه پس از درمان، کنترل قند خون آنها بهبود یافت و بتدریج در عرض ۶ ماه، به وضعیت پایه برگشت. اما در گروه پلاسبو، هیچ کنترلی در قند خون آنها مشاهده نشد. این مطالعه اظهار می‌دارد که ممکن است ترکیب دبریدمان مکانیکی زیر لثه همراه با داکسی‌سایکلین سیستمیک، منجر به بهبودی کوتاه مدت در میزان قند خون در بیماران دیابتیک دارای پریودنتیت شدید با کنترل متابولیک ضعیف شود.

### بیماری پریدونتال و نتیجه بارداری

در نوزادان Low Birth Weight (LBW) - با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم نسبت به نوزادان Normal Birth Weight (NBW) احتمال مرگ و میر در دوره نوزادی ۴۰ برابر بیشتر است. [شیوع LBW، حدود ۷٪ نوزادان است؛ اما میزان مرگ و میر آنها،  $\frac{۲}{۳}$  کل مرگ و میر دوره نوزادی است]. اولین علت تولد نوزاد LBW، زایمان زودرس مادر یا پاره شدن زودرس غشاء است. در  $\frac{۱}{۴}$  موارد LBW، فاکتورهای اتیولوژیک متداول (مثل سیگار، الکل، سن مادر، دیابت در مادران، وضعیت اقتصادی - اجتماعی پایین، عفونت دستگاه ادراری - تناسلی و...) وجود ندارد. کلونیزه شدن واژینال باکتری‌های استرپتوکوک گروه B و یا باکترئیدها، خطر زایمان زودرس مادر و در نتیجه LBW را بالا می‌برد.

حین زایمان طبیعی مادر، میزان پروستاگلاندین در مایع آمنیوتیک، آنقدر بالا می‌رود که به حد آستانه رسیده و موجب وضع حمل شود. در حضور عفونت، ممکن است افزایش PG، زودتر از موعد اتفاق افتد. در مورد زایمان زودرس، در مایع آمنیوتیک مادر علاوه بر PG، سایتوکاین‌های پیش‌آماسی مثل IL-1، IL-6 و TNF هم یافت می‌شوند.

مکانیزم اثر مستقیم میکروارگانیسم‌ها در مایع آمنیوتیک در مادران با زایمان زودرس، حتی در غیاب عفونت کلینیکی "کشت مایع آمنیوتیک" مثبت است. در بیماران با کشت مثبت، شایع‌ترین گونه جدا شده، F.nucleatum می‌باشد. شیوع F.nucleatum در خانم‌های با زایمان زودرس، بیشتر از شیوع آن در vaginosis است. F.nucleatum، حتی در فلور نرمال واژن کمتر دیده می‌شود. ممکن است باکتری F.nucleatum، از طریق مسیر خونی، از دهان به واژن راه یابد؛ مسیر احتمالی دیگر، تماس oral-vaginal است.

طبق مطالعه Hill، انواع F.nucleatum جدا شده از مایع آمنیوتیک در زایمان‌های زودرس، به گونه‌های F.nucleatum حفره دهان شباهت بیشتری داشتند تا به F.nucleatum موجود در دستگاه تناسلی.

مکانیزم اثر غیر مستقیم باکتری در مایع آمنیوتیک عفونت باکتریال مادر منجر به حضور محصولات باکتریال

(مثل LPS باکتری‌های gr<sup>-</sup>) در مایع آمنیوتیک و decidua می‌شود. در نتیجه، ترشح سایتوکاین‌های میزبان نظیر IL-1، IL-6 و TNF $\alpha$ ، تحریک می‌شود. این سایتوکاین‌ها نیز، موجب افزایش تولید PGE<sub>2</sub> و PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  در آمیون و decidua می‌شوند و در نهایت، زایمان زودرس روی می‌دهد. صرف نظر از حضور یا عدم حضور عفونت بالینی یا تحت بالینی دستگاه تناسلی - ادراری (GUT) مادر، افزایش زودرس PGE<sub>2</sub> و PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ، مشخصه زایمان زودرس می‌باشد. در یک مطالعه دیده شد که در زایمان اول مادران، هر چه میزان PGE<sub>2</sub> در GCF بالاتر باشد، زایمان نوزادان آنها زودتر و نوزادان متولد شده کم وزن‌تر می‌باشند.

میزان PGE<sub>2</sub> و IL-1، در GCF، ارتباط بالایی با میزان آنها در مایع آمنیوتیک دارد؛ در نتیجه به منظور ارزیابی وضعیت مادر، اندازه‌گیری این مدیاتورها از طریق GCF، نسبت به آمنیوستنز کمتر تهاجمی است.

بیماری پریدونتال می‌تواند خطر preeclampsia را نیز افزایش دهد. این اختلال افزایش فشار خون حدود ۵٪ تا ۱۰٪ از خانم‌های باردار را درگیر کرده و یک علت عمده مشکلات و مرگ و میر پیش از تولد نوزاد و مادر است. حضور پریدونتیت طی بارداری یا بدتر شدن بیماری پریدونتال حین بارداری می‌تواند خطر preeclampsia را ۲ تا ۲/۵ برابر افزایش دهد.

### بیماری پریدونتال و COPD (بیماری ریوی انسدادی مزمن)

در COPD، مسیر هوایی به علت برونشیت و یا آمفیزم، بسته می‌شود. استعمال دخانیات (tobacco smoking)، اولین ریسک فاکتور برای COPD است.

مکانیزم‌های پاتورژنیک در ایجاد COPD و بیماری پریدونتال مشابه است؛ در هر دو بیماری، پاسخ التهابی میزبان در پاسخ به عامل بیماری افزایش می‌یابد (برای مثال در COPD سیگار، و در بیماری پریدونتال، باکتری). در نتیجه، نوتروفیل‌ها آزاد شده و با ترشح آنزیم‌های اکسیداتیو و هیدرولیتیک، مستقیماً منجر به تخریب بافتی می‌شوند. فعال شدن منوسیت/ماکروفاژها هم موجب ترشح بیشتر مدیاتورهای پیش‌آماسی می‌شود.

اوروفارنکس زیاد می‌شود. هر چه مدت بستری بودن در بیمارستان بیشتر باشد، شیوع PRP هم بیشتر خواهد بود. کلاً PRP، اغلب در دستگاه GI یافت می‌شوند؛ اما ممکن است به واسطه بازگشت محتویات مری (esophageal reflux)، وارد اوروفارنکس شوند، در آن جا کلونیزه شده و موجب پنومونی بیمارستانی شوند.

﴿ آلودگی‌زدایی انتخابی (Selective Decontamination) روشی است که در آن ترکیبی از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک به همراه آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی غیرقابل جذب تجویز می‌شود تا PRP از دستگاه هاضمه و اوروفارنکس حذف شده و در نتیجه، خطر پنومونی بیمارستانی کاهش یابد. این تکنیک، در اصل در مورد بیمارانی که لوله‌گذاری (intubate) شده‌اند و تحت تنفس مصنوعی هستند به کار می‌رود. از آن جا که decontamination دستگاه هاضمه، به تنهایی بروز پنومونی را کم نمی‌کند؛ اما decontamination اوروفارنکس به تنهایی، بروز پنومونی را می‌کاهد، بنابراین اوروفارنکس، ناحیه اصلی کلونیزاسیون PRP بوده و آسپیره شدن آنها، موجب پنومونی می‌شود.﴾

﴿ PRP به دست آمده از پلاک فوق لثه‌ای و مخاط باکال در بیماران بستری در ICU، بیش از بیماران سرپایی است؛ بنابراین ارگانیزم‌هایی که به طور معمول در پلاک دندان‌های حضور ندارند، پس از بستری طولانی مدت در بیمارستان کلنی‌سازهای پلاک می‌شوند.﴾

﴿ ارگانیزم‌های بی‌هوازی پاکت پریدنتال، می‌توانند به عنوان عامل اصلی در ایجاد بیماری‌های چرکی تنفسی مثل آبسه‌های ریوی (که مرگ‌ومیر بالایی دارد)، باشند. ولی تا به حال، هیچ مطالعه منتشر شده‌ای، به طور اخص، افزایش خطر چنین عفونت‌هایی (پنومونی بیمارستانی و...) را در بیماران پریدنتال نشان نداده است.﴾

**نتیجه‌گیری :** بیماری پریدنتال، برای تعدادی از بیماری‌های سیستمیک، ریسک فاکتور است؛ اما علت آنها نمی‌تواند باشد. خوشبختانه، بیماری پریدنتال، برخلاف عوامل سن، جنس و ژنتیک، یک ریسک فاکتور تغییرپذیر می‌باشد.

## بیماری پریدنتال و عفونت‌های حاد تنفسی

باکتری، ویروس، قارچ و مایکوپلاسما، از عوامل ایجاد کننده پنومونی می‌باشند.

﴿ انواع پنومونی :

- ۱- پنومونی اکتسابی از محیط (Community-acquired)
- ۲- پنومونی بیمارستانی (Nosocomial-acquired or Hospital-acquired)

میکروارگانیزم‌های عامل این دو نوع پنومونی، بسیار متفاوت از یکدیگرند.

﴿ عوامل اصلی پنومونی باکتریال اکتسابی از محیط، "استرپتوکوک پنومونیه" و "هموفیلوس آنفولانزا" می‌باشند. البته، عوامل دیگری مثل باکتری‌های بی‌هوازی نیز می‌توانند باعث ایجاد این نوع پنومونی شوند.

روش انتقال پنومونی اکتسابی از محیط تنفس ذرات معلق (آئروسول) عفونی یا آسپیره شدن ارگانیزم‌های اوروفارنژیال می‌باشد. پنومونی اکتسابی از محیط، به درمان با آنتی‌بیوتیک، بسیار خوب پاسخ می‌دهد.

تا به حال، هیچ ارتباطی بین ریسک ابتلاء به بیماری‌های حاد تنفسی مثل پنومونی اکتسابی از محیط و بیماری پریدنتال یا بهداشت دهان دیده نشده است.

﴿ پنومونی باکتریال بیمارستانی (nosocomial)، درصد ابتلاء و مرگ‌ومیر بالایی دارد (High morbidity & mortality rate) حدود ۵۰-۲۰٪ این بیماران می‌میرند.

بروز این نوع پنومونی، در بیماران به شدت بیمار، مثل افراد بستری در ICU یا افراد دارای تنفس مصنوعی، بالاترین حد است. بیش از نیمی از بیمارانی که برای بیشتر از چند روز، تحت تنفس مصنوعی قرار داشته‌اند، دچار این بیماری می‌شوند.

اگر چه پنومونی باکتریال بیمارستانی، بیشتر توسط میکروارگانیزم‌های gr<sup>-</sup> هوازی ایجاد می‌شود، ولی ممکن است در نتیجه باکتری‌های بی‌هوازی، مثل آنهایی که معمولاً در محیط زیر لثه‌ای دیده می‌شوند، ایجاد شود.

معمولاً روش انتقال این نوع پنومونی، آسپیره شدن محتویات اوروفارنژیال است؛ معمولاً حین دوره بیمارستانی، احتمال کلونیزه شدن پاتوژن‌های بالقوه تنفسی (PRP) [Potential Respiratory Pathogen] در

# بوی بد دهان

احساس درونی پس از استشمام تنفس فرد، تحت عنوان بوی تنفس (Breath Odor) تعریف می‌شود. اگر بوی تنفس ناخوشایند باشد، اصطلاح بوی بد تنفس (breath malodor، halitosis، یا bad breath) به آن اطلاق می‌شود. البته، این اصطلاحات با بوی بد دهان (Oral malodor) که منشأ آن حفره دهان است، هم معنی نمی‌باشند؛ به عبارتی، اصطلاح اخیر در تمام موارد بوی بد تنفس (breath malodor) صدق نمی‌کند. اصطلاح "بوی بد دهان" بسیار محدودتر است.

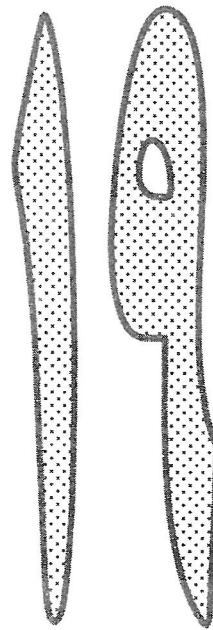
بوی بد تنفس نباید با بوی آزار دهنده زودگذر که ناشی از خوردن غذا (مثل سیر) یا سیگار کشیدن، است اشتباه شود؛ زیرا این بوها نشان دهنده مشکل سلامت نمی‌باشند. همچنین تنفس بد "صبحگاهی"، که حین بیدار شدن از خواب تجربه می‌شود؛ این بوی بد ناشی از کاهش جریان بزاق و افزایش تخمیر حین شب بوده و خودبخود پس از صرف صبحانه یا انجام بهداشت دهان برطرف می‌شود. طبق تعریف، بوی بد تنفسی دائم، نشانگر نوعی پاتولوژی است.

## اپیدمیولوژی

بر اساس نتایج چند مطالعه به نظر شیوع آن در دو جنس یکسان بوده، و طیف سنی آن، از ۵ تا بالای ۸۰ سال بود. اکثر بیماران از چندین سال پیش از مراجعه، از بوی بد تنفس خود شاکی بودند. در اکثریت موارد (۸۵٪) علت، از حفره دهان منشأ گرفته بود. ژنژیویت، پریودنتیت، و زبان باردار از مهمترین علل آن بودند.

از آنجا که بیش از ۹۰٪ جامعه مبتلا به ژنژیویت یا پریودنتیت می‌باشند، این احتمال وجود دارد که وضعیت التهابی وابسته به پلاک به سادگی به عنوان علت در نظر گرفته می‌شود؛ در حالی که از پاتولوژی‌های مهمتر چشم‌پوشی می‌شود. در واقع، در موارد معدودی، عوامل خارج دهانی نظیر پاتولوژی گوش - حلق - بینی (ENT)، بیماری‌های سیستمیک (مثل دیابت)، مشکلات متابولیک یا هورمونی، عدم کفایت کبد یا کلیه، کارسینوم برونش، یا پاتولوژی معده - روده‌ای، ممکن است موجب این علامت شوند.

در یک دسته از بیماران خاص، افراد تصور می‌کنند که دچار بوی بد تنفس می‌باشند؛ به این عارضه، بوی تنفس خیالی (imaginary breath odor) یا halitophobia گفته می‌شود. halitophobia مرتبط با اختلالات وسواسی - شکی





پاتولوژی‌های هورمونی، گوارشی، کلیوی، یا متابولیک علت بوی بد باشند، مولکول‌های بد بوی دیگر ممکن است تولید شوند؛ این مولکول‌ها در گردش خون حضور داشته و از طریق هوای بازدم یا GCF به خارج از خون راه می‌یابند. نه تنها صرفاً ناخوشایندی بوی مولکول بلکه بقاء و قابلیت رقت آن نیز باید در نظر گرفته شود. اکثر ترکیبات بد بو خود را تنها زمانی نشان می‌دهند که فرار شده باشند، پدیده‌ای مشابه استشمام عطریات.

### علل داخل دهانی

سیستم دندانی. علل احتمالی در سیستم دندانی عبارتند از: ضایعات پوسیدگی‌زای عمیق همراه با Food impaction و تخمیر غذا، زخم‌های extraction که با لخته خون پر شده‌اند، و تخلیه چرک که منجر به تخمیر قابل ملاحظه‌ای می‌شود. دنج‌های اکریلی نیز، به ویژه وقتی در شب در داخل دهان باقی مانده یا به طور منظم تمیز نمی‌شوند، می‌توانند بوی خاص مرتبط با کاندیدیازیس ایجاد کنند.

عفونت پریدونتال. اکثر قریب به اتفاق باکتری‌های مرتبط با ژنژیویت و پریدونتیت گرم منفی بوده و VSC تولید می‌کنند. بنابراین، می‌توان استنباط کرد که مقادیر VSC در دهان ارتباط مثبت با عمق پاکت پریدونتال دارد (هر چه پاکت عمیق‌تر باشد، باکتری‌ها، به ویژه گونه‌های بی‌هوازی بیشتر است) و میزان VSC در تنفس با تعداد، عمق، و تمایل به خونریزی پاکت‌های پریدونتال ارتباط مستقیم دارد. فشار پایین اکسیژن در پاکت‌های پریدونتال عمیق نیز منجر به pH پایین و فعال شدن دکربوکسیلیشن اسیدهای آمینه (نظیر Lysine و ornithine) به cadaverine و putrescine، که دو دی‌آمین بد بو هستند، می‌شود. با این حال، نه تمام بیماران مبتلا به ژنژیویت و یا پریدونتیت از بوی بد دهان شاکی هستند، و نه برعکس. VSCs به خودی خود قادرند فرآیند پریدونتیت را تشدید کنند؛ این ترکیبات نفوذپذیری اپی‌تلیوم پاکت و مخاط را افزایش داده و در نتیجه بافت‌های همبندی زیرین پریدونشیوم را در معرض متابولیت‌های باکتریال قرار می‌دهند. به علاوه، متیل مرکاپتان موجب افزایش تولید کلاژناز روده‌ای، تولید IL-1 توسط سلول‌های منوکلئار، و تولید کاتپسین B می‌شود، بنابراین از این نظر نیز در تخریب بافت همبند نقش دارند.

(obsessive-compulsive) و خودبیمار انگاری (hypochondria) است. پرسش‌نامه‌های اختلالات شخصیتی شناسایی شده (نظیر SCL-90) به کلینیسین اجازه می‌دهد که گرایش بیمار را به بوی بد تنفس خیالی ارزیابی کند. حضور روانشناس یا روانپزشک در مشاوره‌های بوی بد دهان در مورد چنین بیمارانی بسیار مفید است. به علت پیچیدگی این پاتولوژی، مشاوره بوی بد دهان ترجیحاً باید به صورت multidisciplinary و با ترکیب دانش یک پرودنتیست یا دندانپزشک، یک متخصص ENT، و سرانجام متخصص گوارش، و یک روانشناس یا روانپزشک انجام گیرد. در صورتی که چنین شیوه‌ای امکان‌پذیر نباشد، یک درمان آزمایشی با تمرکز بر کشف علل داخل دهانی احتمالی باید صورت پذیرد، تا تشخیص افتراقی امکان‌پذیر باشد.

### اتیولوژی

بوی ناخوشایند تنفس بیشتر ناشی از ترکیبات سولفات‌ه فرار (VSCs)، به ویژه سولفید هیدروژن ( $H_2S$ )، متیل مرکاپتان ( $CH_3SH$ )، و دی‌متیل سولفید [ $(CH_3)_2S$ ] می‌باشد که اولین بار توسط Tonzetich کشف شده بود. مقادیر بالاتر از ۷۵ ppb (Parts per billion) ترکیبات فرار سولفور باعث عدم پذیرش فرد در جامعه می‌شود. با این حال، ممکن است ترکیبات دیگر موجود در محیط دهان نیز آزار دهنده باشند، نظیر دی‌آمین‌ها (مثل putrescine و cadaverine)، ایندول، اسکاتول، و اسید بوتیریک یا اسید پروپیونیک. اغلب این ترکیبات از تجزیه پروتئولیتیک پپتیدهای موجود در بزاق (اسیدهای آمینه حاوی سولفید یا عاری از سولفید)، اپی‌تلیوم متفلس شده، دبری غذایی، مایع شیار لثه‌ای (GCF)، پلاک بین دندانی، ترشحات پشت بینی (postnasal drip) و خون، توسط میکروارگانیسم‌های دهانی، تولید می‌شوند. به ویژه، باکتری‌های گرم منفی بی‌هوازی حاوی چنین فعالیت پروتئولیتیک می‌باشند. بنابراین، عامل هر جا که باشد، پاتوفیزیولوژی معمول تخریب بافتی و تخمیر اسیدهای آمینه توسط باکتری‌ها است.

اسیدهای آمینه فرار نظیر butyrate، valerate، و propionate نیز بد بو می‌باشند. در صورتی که

حاد (ویروسی یا باکتریال)، سینوزیت چرکی (زمانی که پاک‌سازی باکتری‌ها به داخل بینی با مشکل مواجه شود)، و ترشحات پشت بینی (postnasal drip).

ترشحات پشت بینی اغلب مرتبط با سینوزیت مزمن یا ازوفازیت برگشتی [regurgitation esophagitis] که محتویات اسیدی معده به نازوفارنکس می‌رسد و ایجاد موکوزیت می‌کند است. این وضعیت نسبتاً شایع توسط بیماران به صورت جریان مایع در گلو احساس می‌شود که از حفره بینی منشأ می‌گیرد.

Ozena (ناشی از *Klebsiella ozenae*) یک وضعیت آتروفی مخاط بینی با ظاهر کبره‌ای (crust) بوده و موجب بوی بد تنفسی بسیار شدید می‌شود.

حین تونزیلیت مزمن یا چرکی، crypts تونزیل‌ها پر از دبیری و باکتری به ویژه پاتوژن‌های پریدنتال شده، منجر به تخمیر می‌شود. در crypts تونزیل‌ها، حتی کلکولوس (مثل کلکولوس زیر لثه‌ای) می‌تواند تشکیل شود (tonsilloliths). در نهایت، جسم خارجی در حفره بینی یا سینوس می‌تواند موجب تحریک موضعی، زخم، و به دنبال آن تخمیر (برای مثال، بچه‌ها و افراد عقب مانده ذهنی که تمایل به قرار دادن اجسامی نظیر نخود یا کاغذ مرطوب در بینی دارند) شوند.

**برونش‌ها و ریه‌ها.** علل ریوی عبارتند از: برونشیت مزمن، برونشکتازی (عفونت ترشح مخاطی راکد در نواحی اتساع یافته کیستی از طریق دیواره‌های برونشیول‌ها)، و کارسینوم برونش.

**مجاری گوارشی.** علی‌رغم تصورات معمول عوام و حتی پزشکان، پاتولوژی‌های گوارشی به ندرت موجب تنفس بد بو می‌شوند. پاتولوژی‌های زیر می‌توانند مسئول کمتر از ۱٪ موارد بوی بد دهان باشند:

◀ **zenker's diverticulum** (فتق دیواره مری، منجر به تجمع غذا و دبیری و در نتیجه تخمیر می‌شود) می‌تواند موجب بوی تنفس قابل توجه شود زیرا مری توسط اسفنکتر از حفره دهان جدا نشده است.

◀ **فتق معده‌ای** (انتهای معده از دیافراگم بیرون زده، همراه با عدم کفایت نسبی اسفنکتر، منجر به خروج گازها یا محتویات به عقب در مری می‌شود) می‌تواند موجب برگشت محتویات معده به اوروفارنکس شود.

همچنین نشان داده شد که فیروبیلاست‌های لته‌ای انسان وقتی در معرض متیل مرکاپتان قرار داده شدند، سیتواسکلت این سلول‌ها تحت تأثیر قرار گرفتند؛ این گاز موجب تغییر در تکثیر و مهاجرت سلولی شد. VSCs ترمیم زخم را نیز مختل می‌کنند. بنابراین، در صورتی که طرح درمان شامل انجام جراحی پریدنتال و به ویژه قرار دادن ایمپلنت‌ها باشد، کلینیسین‌ها باید نقش پاتولوژیک VSCs را بدانند.

سایر تظاهرات پاتولوژیک مربوط به بوی بد در پریدنشیما عبارتند از: پری‌کورونیت، زخم‌های دهانی راجعه، ژنژیویت هرپتیک، و ژنژیویت و پریدنتیت نکروزان. مشاهدات میکروبیولوژیک نشان می‌دهند که زخم‌های عفونی شده با باکتری‌های بی‌هوازی گرم منفی (یعنی گونه‌های *Prevotella* و *Porphyromonas*) به طور قابل توجهی نسبت به زخم‌های غیر عفونی بد بوتر هستند.

**خشکی دهان.** بیماران دارای Xerostomia، اغلب با مقادیر بالایی از پلاک روی دندان‌ها، پروتزه‌ها، و پشت زبان ظاهر می‌شوند. افزایش بار میکروبی و آزاد شدن گازهای VSC همراه با خشک شدن بزاق از علل بوی شدیداً ناخوشایند تنفس در این افراد می‌باشند.

**زبان و زبان باردار.** بخش خلفی زبان حاوی تعدادی واحدهای Cryptolymphatic بیضی شکل است، که سطح این ناحیه را مضرس می‌کند. بخش قدامی به علت حضور تعداد زیادی پاپیلا به طور یکنواخت مضرس تر می‌باشد: پاپیلاهای نخعی شکل (filliform)، پاپیلاهای قارچی شکل (fungiform)، پاپیلاهای برگ شکل (foliate) واقع در کناره‌های زبان که توسط چین‌های عمیقی از هم جدا شده‌اند، و پاپیلاهای دره‌ای (Vallate). سطح زبان شیاردار (شیارهای عمیق روی پشت زبان، scrotal tongue یا lingua plicata نیز نامیده می‌شوند) و زبان مودار (lingua villosa) حتی زیرتر هم هست.

پشت زبان مدت‌هاست که به عنوان منشأ اصلی بوی بد دهان مد نظر قرار گرفته است. در واقع ارتباط قوی بین پوشش زبان و ایجاد بوی بد گزارش شده است. زبان باردار در میان بیماران مبتلا به پریدنتیت شش برابر شایع‌تر است.

## علل خارج دهانی

گوش - حلق - بینی. علل ENT عبارتند از: فارنژیت

همسران از این بو مطلع می‌باشند. مدارک موجود نیز نشان می‌دهد که مقادیر VSC در هوای بازدم در حوالی روز تخمک‌گذاری (ovulation) و قبل از دورهٔ ۲ mense تا ۴ برابر افزایش می‌یابد. افزایش VSC در فازهای midfollicular کمتر است.

**داروها.** بعضی داروها، نظیر مترونیدازول می‌توانند منجر به بوی بد تنفس شوند. داروی ضد میکروبی مترونیدازول منجر به حس مزهٔ فلزی توسط بیمار نیز می‌شود، که اغلب با بوی تنفسی اشتباه می‌شود. داروهای حاوی اوکالپیتوس در ایجاد بویی شبیه به بوی خربزه نقش دارند. مصرف داروهای ارسنیک منجر به بوی پیاز فاسد از دهان می‌شوند.

### فیزیولوژی شناسایی بوی بد

هوای بازدم در بیماران عاری از halitosis، حاوی حداکثر ۱۵۰ مولکول مختلف می‌باشد. احساس بوی این مولکول‌ها بستگی به عوامل زیر دارد:

- ۱- خود بو (پاسخ بویایی) می‌تواند خوشایند، ناخوشایند، یا حتی آزار دهنده باشد.
- ۲- هر مولکول خاص برای آن‌که قابل شناسایی شود، باید غلظت خاصی داشته باشد (غلظت آستانه).

۳- قدرت بو (odor power) میزانی از غلظت است که باید به یک غلظت افزوده شود تا قضاوت کننده بوی بد، به آن، یک درجهٔ بالاتر دهد.

۴- فراریت (volatility) یک ترکیب، غلظتی است که در آن از حالت مایع به گاز تبدیل می‌شود.

قدرت بو در مورد  $\text{H}_2\text{S}$ ،  $\text{CH}_3\text{SH}$ ، و  $\text{CH}_3\text{SCH}_3$  بیشترین است؛ به عبارتی، اگر غلظت این محصولات ۵ تا ۱۰ برابر شود، بو organoleptic rate بالاتری را کسب می‌کند. در مورد سایر ترکیبات، نیاز است که ۲۵ تا ۱۰۰ برابر افزایش یابند تا چنین اثر مشابهی را دریافت کنند. اسکاتول و متیل مرکاپتان در کمترین غلظت شناسایی می‌شوند. این سه محصول حاوی سولفید، دارای کمترین Volatility می‌باشند (یعنی زودتر از سایرین فاز مایع را ترک می‌کنند).

پاسخ بویایی (که با مقیاس organoleptic سنجیده می‌شود)، در ارتباط با گازهای مختلف از منحنی تصاعدی یا نمایی (exponential) تبعیت می‌کند. به عبارتی دیگر،

این عارضه گاهی با ructus<sup>۱</sup> ترکیب شده، و هوای معده ناگهان برگشت می‌کند.

ازوفاژیت برگشتی (regurgitation esophagitis) به معنای زخم جدار مخاطی مری ناشی از برگشت محتویات اسیدی معده به علت عدم کفایت اسفنکتر است.

تولید گاز روده‌ای، زیرا بعضی گازها (نظیر دی‌متیل سولفید) جذب شده و توسط اندوتلیوم رودهٔ کوچک متابولیزه نشده و بنابراین توسط خون انتقال می‌یابند. این گازها از طریق ریه‌ها خارج می‌شوند.

شواهد و مدارک متقاعد کننده‌ای که نشانهٔ ارتباط بوی بد تنفس با عفونت Helicobacter pylori و گاستریک باشد، وجود ندارد.

کبد. در بیماران مبتلا به عدم کفایت کبدی، نظیر سیروز، آمونیوم در خون تجمع یافته و از طریق بازدم خارج می‌شود.

کلیه. عدم کفایت کلیوی، بیشتر ناشی از گلوبرولودنفریت مزمن می‌باشد که منجر به افزایش میزان اسید اوریک در خون می‌شود و در تنفس بازدم بوی شبیه آمونیوم استشمام می‌شود.

**اختلالات متابولیکی سیستمیک.** دیابت 1 Type (وابسته به انسولین) به ویژه می‌تواند منجر به تجمع کتون‌ها شود. کمبود گلوکز در سلول منجر به تجزیهٔ چربی و پروتئین‌ها، و در نهایت تولید اجسام کتونی نظیر استواسات و هیدروکسی بوتیرات می‌شود. دیابت 2 Type (غیر وابسته به انسولین) اغلب برای سال‌ها بدون تشخیص باقی می‌ماند؛ حس بوی بد تنفس می‌تواند به عنوان نشانه‌ای در تشخیص باشد.

**تری‌متیل آمین اوری.** این اختلال متابولیکی ارثی منجر به بوی مشخص و نامطبوع ماهی (fishy) در تنفس، ادرار، عرق، هوای بازدم، و سایر ترشحات بدن می‌شود. تری‌متیل آمین اوری (Trimethylaminuria) یک نقص آنزیمی است که از تبدیل تری‌متیل آمین به تری‌متیل آمین اکساید جلوگیری شده، و منجر به مقادیر غیر طبیعی این مولکول می‌شود.

**علل هورمونی.** با افزایش میزان پروژسترون طی دورهٔ ماهیانه، بوی تنفسی خاصی ممکن است ظاهر شود؛ اغلب

<sup>۱</sup> ructus به معنای خروج هوای معده از دهان است.

« خراشیدن سطح پشتی زبان با قاشق فلزی یا پلاستیکی بدون بو و سپس استشمام آن.  
 « وارد کردن یک خلال دندان به ناحیه بین دندانی و سپس استشمام آن.  
 « تف کردن بزاق درون یک فنجان کوچک یا قاشق و سپس استشمام آن (به ویژه وقتی که اجازه داده شود تا برای چند ثانیه خشک شود تا بوهای نامطبوع از حالت مایع خارج شده باشند).  
 « لیسیدن مچ دست و اجازه داده شود تا خشک شود (بازتابی از نقش بزاق در بوی بد است).

دور کردن اشیاء بودار از بدن موجب ارزیابی غیر احساسی تر و عینی تر می شود. استشمام تنفس خود با عمل بازدم در دست هایی که در جلوی دهان نگه داشته شده اند، مناسب نمی باشد؛ زیرا بوی پوست و صابون هایی که حین شستشوی دست به کار رفته اند، می توانند در این اقدام تداخل ایجاد کنند. بررسی این دو علت اصلی تخمیر، یعنی پوشش زبان و دبری های بین دندانی، بینش خوبی در مورد علل داخل دهانی احتمالی فراهم می کند.

**درجه بندی Organoleptic.** اگرچه وسائل مربوط به معاینه بوی بد تنفس، موجود می باشند، ارزیابی Organoleptic توسط یک فرد قضاوت کننده همچنان "استاندارد طلایی" به شمار می رود. در ارزیابی Organoleptic، یک "قضاوت گر" کار آزموده هوای بازدم فرد را استشمام کرده و با به کارگیری درجه بندی شدت بو (intensity rating)، که طبق پیشنهاد Rosenberg و McCulloch، در حالت طبیعی از ۰ تا ۵ است، تعیین می کند که آیا این بو، ناخوشایند است یا نه. این امر منحصر به مبنی بر حس بویایی کلینیسین است: ۰= بویی وجود ندارد، ۱= بو به زحمت قابل توجه است، ۲= اگرچه خفیف اما به وضوح قابل توجه است، ۳= بوی متوسط، ۴= بوی آزار دهنده قوی، و ۵= بوی شدیداً متعفن. پیش از آن که فردی به عنوان قضاوت کننده در این امر عمل کند، ابتدا باید اطمینان حاصل شود که آن فرد دچار anosmia (فقدان یا اختلال قابلیت بویایی) نمی باشد. پس از ۶۰ سالگی کاهش قوه بویایی شایع است.

افراد قضاوت گر داوطلب باید قابلیت استشمام و تشخیص بوهای مختلف (ارزیابی کیفی) و نیز قابلیت شناسایی بوها در غلظت های پایین (ارزیابی کمی) را در خود بیازمایند.

وقتی غلظت مولکول ها با نتیجه organoleptic مقایسه می شوند، تنها زمانی بهترین تطابق به دست آمد که غلظت گازها به مقادیر لگاریتمی (log) تبدیل می شدند. این مطالب این موضوع را می رسانند که تمام انواع "اندازه گیری های" تنفسی (HPLC, Sulfide sensors, Halimeter, GC-MS, GC) برای آن که قابل قیاس با درجات organoleptic شوند، نیاز به تبدیل به مقادیر لگاریتمی دارند.

## تشخیص بوی بد دهان

### تاریخچه پزشکی

شیوه تشخیصی مناسب در مورد بیمار دچار بوی بد دهان با پرسش کامل و جامع در مورد تاریخچه پزشکی او آغاز می شود. پرسیدن در مورد تمام پاتولوژی های مربوط به بوی بد تنفس، نه تنها اتلاف وقت نیست، بلکه می تواند موجب صرفه جویی در زمان و هزینه دستیابی به تشخیص افتراقی مناسب نیز شود. همان گونه که مکرراً تکرار می شود، "به بیمار گوش کنید، و بیمار خود تشخیص را به شما می گوید." این مرحله باید در اتاق ملاقات خصوصی کلینیسین و پیش از هر نوع معاینه بالینی صورت گیرد (نه در صندلی کار دندانپزشکی). این امر موجب دلگرمی و اعتماد کافی بیمار که برای این بیماران لازم است، می شود. سابقه بیمار باید به طور مجزا و متناوب سؤال شود. کلینیسین باید در مورد تناوب (برای مثال هر ماه)، زمان بروز در خلال روز (به عنوان مثال، بوی بد پس از صرف غذا می تواند نشانه فتق معده باشد)، متوجه شدن افراد دیگر (غیر از افراد نزدیک) از این مشکل (جهت رد کردن بوی تنفس خیالی)، نوع داروهای مصرفی و ابتلا به خشکی دهان یا نشانه های دیگر، از بیمار سؤال کند.

### معاینات بالینی و آزمایشگاهی

**خودآزمایی.** ارزشمند است که خود فرد بر نتایج درمان خود نظارت داشته باشد، به ویژه زمانی که یک علت داخل دهانی شناسایی شده باشد. برای مثال، این امر می تواند برای ادامه آموزش بهداشت دهان در فرد ایجاد انگیزه کند. خودآزمایی زیر می تواند به کار رود:

را به دهان باز فرد نزدیک می‌کند (استشمام هوای دهان ضمن آن‌که بیمار از ۱ تا ۲۰ می‌شمارد. با این اقدام به علت خشک‌تر شدن مخاط پالاتال و زبان و در نتیجه تبخیر VSCs که در بزاق محلول بوده‌اند، بوی بد دهان بهتر مورد توجه قرار می‌گیرد).

۲- بوی تنفس. ضمن آن‌که فرد از طریق دهان بازدم انجام می‌دهد، قضاوت‌گر چه در آغاز (جهت تعیین عوامل موجود در حفره دهان و عوامل سیستمیک) و چه در انتهای (تعیین عوامل منشأ گرفته از برونش‌ها و ریه‌ها) بازدم، هوای خارج شده را استشمام می‌کند.

۳- پوشش زبان. قضاوت‌گر آنچه را که با خراشیدن زبان به دست آمده، استشمام می‌کند. این بو، به بیمار یا فرد محرم (فرد نزدیک به او) او نیز ارائه می‌شود تا تعیین شود که آیا این بو، شبیه بوی بد تجربه شده است یا نه.

۴- بوی تنفس بینی. فرد از طریق بینی، در حالی که دهان خود را بسته نگاه داشته است، بازدم انجام می‌دهد. در صورتی که بازدم از بینی بد بو بوده باشد، اما بازدم از دهان بد بو نباشد، علت نازال/پارانازال می‌تواند مد نظر قرار گرفته شود.

### بوهای تنفسی خاص

◀ بوی "تخم مرغ فاسد شده" نشانه VSCs است.  
 ▶ بوی شیرین، که بعضی آن را تحت عنوان بوی استشمام شده از "موش مرده" توصیف می‌کنند، مرتبط با عدم کفایت کبدی دانسته شده است؛ علاوه بر VSCs، اسیدهای آلفاتیکی (بوتیریک، ایزوبوتیریک، پروپیونیک) نیز تجمع می‌کنند.

◀ بوی "سیب فاسد شده" مرتبط با دیابت وابسته به انسولین کنترل نشده است، که منجر به تجمع کتون می‌شود.

◀ "بوی ماهی" می‌تواند نشانه عدم کفایت کلیوی باشد که علائم مشخصه آن اورمی و تجمع دی‌متیل آمین و تری‌متیل آمین می‌باشند (تری‌متیل آمین اورمی، یک بیماری متابولیکی نادر است).

ابتدا می‌توان با استفاده از آزمون تجاری در دسترس (تست شناسایی بو، Sensonic) که بر اساس توانایی تشخیص و افتراق میان بوهای مختلف پایه‌گذاری شده است، فرد مورد بررسی قرار گیرد. پس از خراشیدن یک سطح بودار موجود در یک کتابچه، چندین گزینه بویی پیشنهاد می‌شود. اگر فرد توانایی تشخیص بوهای خاص را نداشته باشد، نشانه فقدان نسبی قوه بویایی (partial anosmia) است. دومین مرحله استشمام یکسری رقت‌های مختلف از موادی نظیر ایزووالریک اسید، فتیل الکل، تیوفن، و پیریدین است که ترکیبات آلی ارزانی می‌باشند. این مواد به قضاوت‌گر منتخب در رقت‌های مختلف که در هر مرحله یک لگاریتم، تغییر می‌کند (از ۱ تا  $10^{-19}$ )، ارائه می‌شود. غلظت‌های مواد بودار ابتدا با سیر صعودی عرضه می‌شوند تا مرحله‌ای که فرد ماده را تشخیص داده و سپس با سیر نزولی تا مرحله‌ای که دیگر قادر به تشخیص آن نباشد.

این روش، "شیوه پلکانی روانی-جسمی" برای تعیین حد آستانه است. آستانه، مطابق با متوسط سطوح صعودی و نزولی تعیین می‌شود. به این ترتیب می‌توان فهمید که آیا حد آستانه فرد در طیف طبیعی است یا خیر. اختلال در توانایی قضاوت یا ادراک بوها می‌تواند ناشی از عفونت ویروسی حفره بینی، ضربه، و سیگار باشد. عفونت اثرات موقت روی عملکرد بویایی دارد، در حالی که اثرات ضربه و سیگار دائمی هستند.

استفاده از هر گونه عطر، شامپو، یا لوسیون بدن، سیگار؛ و مصرف الکل یا سیر باید ۱۲ ساعت قبل از انجام ارزیابی Organoleptic امتناع شود؛ چه در مورد بیمار و چه قضاوت‌گر. در ضمن، قضاوت‌گر نباید از دستکش‌های لاستیکی استفاده کند. ارزیابی‌ها باید تکرار شوند زیرا میزان بوی تنفس ممکن است از روزی به روز دیگر دچار نوسان شود. بیمار باید ترغیب شود که فرد نزدیک خود را به همراه بیاورد تا بتواند تشخیص دهد که آیا بوی احساس شده همان بویی است که قبلاً مورد توجه قرار گرفته بود یا خیر. قضاوت‌گر یکسری از نمونه‌های هوای محیط‌های مختلف را استشمام می‌کند:

۱- بوی حفره دهان. فرد دهانش را باز کرده و در حالی که از تنفس امتناع کرده است، قضاوت‌گر بینی خود

دی متیل سولفید، ایندول، اسکاتول، اسید لاکتیک، متیل آمین، دی فنیل آمین، کاداورین، پوترسین، اوره، آمونیاک، *tetracanol*، *dodecanol*، و سایرین را نشان می دهد. موادی که به صورت ایتالیک نوشته شده اند، در حضور پرودنتیت بیشتر می شوند، البته لزوماً به این معنا نمی باشد که این مواد در تولید بو نقش دارند. با افزودن چند پروتئین، نظیر لیزین یا سیستین، تولید کاداورین یا سولفید هیدروژن به طور چشمگیری افزایش می یابد. ارزیابی *Organoleptic* هوای مجاور براق، دورنمایی از نظارت بر نتایج درمانی را در آینده ارائه می کند. این روش، نسبت به استشمام تنفس حفره دهان، به ویژه برای بیمار، کمتر مهاجم است.

درجه بندی *Organoleptic* ارتباط قوی با *VSC* و درجه بندی *Organoleptic* تنفس بیمار دارد. قدرت افتراق آن در بررسی تأثیر دهان شویه ها به نظر حتی بهتر از مقادیر ثبت شده داخل دهانی است. طبق محاسبات انجام شده، به منظور افتراق میان روش های مختلف درمانی، می توان با به کارگیری آزمون انکوباسیون براقی به جای درجه بندی های *Organoleptic*، تعداد بیماران مورد نیاز جهت دستیابی به معنی دار بودن آماری را تا ۵۰٪ کاهش داد.

**بینی الکترونیک.** یک بینی مصنوعی که همان قابلیت های بینی انسانی را دارد، ایده آل به نظر می رسد.

## درمان بوی بد دهان

درمان بوی بد دهان (یعنی با منشأ داخل دهانی)، ترجیحاً باید با توجه به علت آن صورت گیرد. از آن جا که بوی بد دهان ناشی از تجزیه متابولیکی پروتئین های موجود به گازهای بد بو توسط میکروارگانیسم های دهانی است، می توان فنون درمانی کلی زیر را به کار برد:

- ◀ کاهش مکانیکی مواد مغذی داخل دهانی و میکروارگانیسم ها
- ◀ کاهش شیمیایی بار میکروب های دهانی
- ◀ تبدیل گازهای بد بو، به انواع غیر فرار
- ◀ پوشاندن (ماسکه کردن) بوی بد.

مانیتور قابل حمل سولفید فرار. این وسیله الکترونیک (*Calif, Chatsworth, Interscan, Halimeter*) غلظت سولفید هیدروژن و متیل مرکاپتان را آنالیز می کند، اما نمی تواند آنها از هم افتراق دهد. این معاینه، ترجیحاً باید حداقل ۴ ساعت پس از صبحانه و پس از بستن دهان به مدت ۳ دقیقه صورت گیرد. با قرار دادن یک نی نوشیدنی که به یک لوله قابل انعطاف متصل به دستگاه ثابت شده است، هوای دهان آسپیره می شود. این وسیله تنها نشان دهنده گازهای حاوی سولفور می باشد که ارتباط ضعیفی، با اندازه گیری های *Organoleptic* دارد. حتی اگر بیشتر بوی بد تنفس ناشی از حفره دهان، از *VSCs* باشد، گازهایی نظیر *putrescine* و *cadaverine* نیز که منشأ داخل دهانی دارند، با این وسیله تشخیص داده نمی شوند. لازم است که مانیتور به طور مرتب تنظیم شده و هر ۶ ماه سنسور آن تعویض شود.

**کروماتوگرافی گاز.** این وسیله می تواند هوا، براق (انکوبه شده)، یا مایع شیار لثه ای را از نظر هر گونه ترکیب فرار آنالیز کند و به ویژه در شناسایی علل خارج دهانی مفید است. اخیراً یک دستگاه کروماتوگراف قابل حمل و کوچک (*Oral chroma, Abilit, Henderson, Nevada*) در کلینیک های دندانپزشکی فراهم کرده است. این دستگاه ها قادرند که غلظت سه سولفید کلیدی را به طور مجزا اندازه گیری کنند.

**میکروسکوپ با زمینه تیره (Dark-field) یا phase-contrast.** ژئزیویت و پرودنتیت معمولاً مرتبط با حضور تعداد بالایی از ارگانیسم های متحرک و اسپیروکت ها می باشند، بنابراین می توان از گرایش (*Shift*) در این نسبت ها برای نظارت بر پیشرفت درمانی استفاده کرد. مزیت دیگر میکروسکوپی مستقیم آن است که بیمار از باکتری های موجود در پلاک، پوشش زبان، و براق مطلع می شود. اغلب، بیماران پلاک را با بقایای غذایی اشتباه می گیرند. نسبت های بالای اسپیروکت ها در پلاک با بوی بد اسیدی خاصی مرتبط است.

آزمون انکوباسیون براق. آنالیز هوای مجاور براق انکوبه توسط کروماتوگرافی گاز سولفید هیدروژن، متیل مرکاپتان،



## کاهش مکانیکی مواد مغذی داخل دهانی و میکروارگانیزم‌ها

## کاهش شیمیایی بار میکروبی دهان

استفاده از دهانشویه یک اقدام متداول در بیماران دچار بوی بد دهان می‌باشد. ترکیبات فعال در دهان شویه‌ها معمولاً از مواد ضد میکروبی نظیر کلرهگزیدین، ستیل پیریدینیوم کلراید (CPC)، روغن‌های اصلی (essential oils)، دی‌اکسید کلرین، پراکسید هیدروژن، و تری‌کلوزان می‌باشند. تمام این مواد، تنها به طور موقت می‌توانند اثر کاهشی در تعداد کلی میکروارگانیزم‌های حفره دهان داشته باشند.

**کلرهگزیدین.** کلرهگزیدین به عنوان مؤثرترین ماده ضد پلاک و ضد ژنژیویت شناخته شده است. عمل ضد باکتریال آن ناشی از تخریب غشاء سلول توسط مولکول‌های کلرهگزیدین و در نتیجه، افزایش نفوذپذیری آن می‌باشد که منجر به لیز سلولی و مرگ سلول می‌شود. به علت اثرات ضد باکتریال قوی و بقاء طولانی‌تر در حفره دهان، دهانشویه کلرهگزیدین، در کاهش قابل توجه میزان VSC و درجات Organoleptic مؤثر می‌باشد. یک محلول جدید (کلرهگزیدین ۰/۰۵٪، CPC ۰/۰۵٪، لاکتات روی ۰/۱۴٪، بدون الکل) حتی نسبت به کلرهگزیدین به تنهایی، مؤثرتر بوده است، که می‌تواند تأیید کننده این مطلب باشد که سایر ترکیبات نیز حائز اهمیت هستند. این مسأله ناشی از اثر سینرژیک بین کلرهگزیدین و CPC از یک طرف و نیز یون روی از طرف دیگر می‌باشد.

**Essential oils.** دهانشویه لیسترتین (که حاوی essential oils است) تنها تا حدی در مقابل بوی بد دهان مؤثر است (۲۵٪ ± کاهش در مقایسه با ۱۰٪ کاهش با دارونما) و موجب کاهش پایدار در میزان باکتری‌های بوزا (odorigenic) می‌شود.

**دی‌اکسید کلرین.** دی‌اکسید کلرین (ClO<sub>2</sub>) یک ماده اکسیدان قوی است که می‌تواند با اکسیداسیون سولفید هیدروژن، متیل مرکاپتان، و اسیدهای آمینه متیونین و سیستئین، بوی بد تنفسی را از بین ببرد.

**دهانشویه روغن - آب دو فاز.** اثربخشی فرمول دهانشویه روغن - آب - CPC به نظر ناشی از چسبندگی درصد بالایی از ازگانیزم‌های دهان به قطرات روغن می‌باشد، که توسط CPC تقویت می‌شود. مصرف دو بار در روز این محصول

تمیز کردن زبان در این زمینه حائز اهمیت است. تمیز کردن زبان با یک مسواک معمولی قابل انجام است، اما در صورتی که زبان باردار باشد، ترجیحاً از tongue scraper استفاده شود. بهتر است که تا حد امکان نواحی عقب‌تر نیز تمیز شوند؛ تمیز کردن زبان باید آنقدر ادامه یابد تا هیچ گونه ماده پوشاننده‌ای قابل برداشتن نباشد. به ویژه زمانی که از مسواک‌ها استفاده می‌شود، gag reflex روی می‌دهد؛ تمرین کردن در جلوگیری از این واکنش کمک کننده است. همچنین می‌توان برای جلوگیری از این واکنش زبان را با یک گاز، به خارج کشاند. تمیز کردن زبان مزیت دیگری نیز دارد که بهبود حس مزه می‌باشد. تمیز کردن ناحیه بین دندانی و مسواک زدن از روش‌های مکانیکی لازم برای کنترل پلاک می‌باشند. ترکیب مسواک زدن روی دندان و زبان یا مسواک زدن به تنهایی تأثیر مثبتی روی بوی بد تنفسی تا ۱ ساعت دارد (به ترتیب موجب ۷۳٪ و ۳۰٪ کاهش در VSCs می‌شوند). از آنجا که پرپودنتیت موجب بوی بد مزمن در دهان می‌شود، درمان پرپودنتال حرفه‌ای مورد نیاز می‌باشد. ضد عفونی (disinfection) یک مرحله‌ای کل دهان به صورت ترکیب جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه همراه با به کارگیری کلرهگزیدین، میزان بوی بد Organoleptic را تا ۹۰٪ کاهش داده است.

جویدن آدامس می‌تواند به طور موقت تنفس بد را کنترل کند زیرا با این عمل جریان بزاق تحریک می‌شود. جریان بزاق به خودی خود نیز قابلیت تمیز کردن مکانیکی را دارا است. به همین دلیل است که افراد دارای سرعت جریان بزاق بسیار آهسته، از درجات VSCs و پوشش زبان بیشتری نسبت به افرادی با تولید بزاق طبیعی، برخوردار می‌باشند. از طرفی دیگر، کلینیسین‌ها می‌توانند از مواد مغذی باکتریال جهت تحریک بوی بد و اثبات منشأ داخل دهانی بوی بد تنفسی یا به عنوان مثال برای آزمودن اثربخشی دهان شویه‌های مختلف استفاده کنند. شستشو با اسیدهای آمینه (نظیر cysteine challenge test) می‌تواند منجر به افزایش چشمگیر در سولفید هیدروژن شود.

در مقایسه با سایر یون‌های فلزی،  $Zn^{++}$  نسبتاً غیر سمی و غیر تجمعی بوده و موجب تغییر رنگ قابل مشاهده‌ای نمی‌شود. بنابراین  $Zn^{++}$  یکی از عناصری است که بیش از سایرین از نظر کنترل بوی بد دهان مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است.

Halita (دهان شویه حاوی کلرگزیدین ۰/۰۵٪، CPC ۰/۰۵٪، و لاکتات روی ۰/۱۴٪) در کاهش میزان VSC و مقادیر Organoleptic، حتی نسبت به کلرگزیدین ۰/۲٪ نیز مؤثرتر بوده است. تأثیر ویژه Halita علاوه بر اثر ضد میکروبی روی ( $Zn^{++}$ )، می‌تواند ناشی از قابلیت آن در تغییر VSCs نیز باشد. ترکیب روی و کلرگزیدین به نظر به صورت سینرژیک عمل می‌کنند.

**خمیر دندان‌ها.** خمیر دندان‌های جوش شیرین، با قابلیت ۴۴٪ کاهش میزان VSC به مدت ۳ ساعت پس از مسواک زبان، در مقایسه با خمیر دندان‌های فلورایددار (۳۱٪ کاهش)، مؤثرتر می‌باشند. مکانیزم مهار بوی بد دهان توسط جوش شیرین ممکن است مرتبط با اثرات باکتریسیدال آن و تبدیل VSCs به حالت غیر فرار باشد. **آدامس.** آدامس می‌تواند حاوی ترکیبات ضد باکتریال نظیر فلوراید یا کلرگزیدین بوده، و به این ترتیب از طریق روش‌های مکانیکی و شیمیایی در کاهش بوی بد دهان مفید باشد.

### پوشاندن بوی بد

درمان با دهان شویه‌ها، اسپری‌های دهانی، و قرص‌های مکیدنی حاوی ترکیبات فرار خوش بو تنها اثر کوتاه مدت دارد. یک نمونه بارز، قرص‌های مکیدنی حاوی طعم نعناع (mint) می‌باشند. روش دیگر، افزایش قابلیت انحلال ترکیبات بد بو در بزاق از طریق کاهش pH بزاق (pH کم، قابلیت انحلال VSCs را افزایش می‌دهد)، یا افزایش ترشح بزاق است؛ حجم بیشتر بزاق، موجب بقاء حجم بیشتری از VSCs حلال می‌شود؛ می‌توان با دریافت میزان مناسب مایع یا استفاده از آدامس به این شرایط دست یافت؛ جویدن، رفلکس پیرونتال-پاروتید را حداقل زمانی که (پره) مولرهای فک پایین هنوز حضور دارند، تحریک می‌کند. جهت کاهش pH، آب پرتقال می‌تواند مناسب باشد، البته، تأثیر آن کوتاه مدت است.

(پیش از خواب و در صبح) هم موجب کاهش میزان VSC و هم درجات Organoleptic می‌شود. این مقادیر کاهش تقریباً مشابه با کلرگزیدین، بهتر از لیستین، و به طور قابل ملاحظه‌ای بهتر از دارونما بوده است.

**تری کلوزان.** تری کلوزان (Triclosan)، یک ماده ضد باکتریال وسیع‌الطیف می‌باشد، که علیه اکثر باکتری‌های دهان مؤثر بوده و با سایر ترکیبات مورد استفاده برای مراقبت‌های سلامتی دهان سازگار است. یک دهان شویه آزمایشی حاوی ۰/۱۵٪ تری کلوزان و ۰/۸۴٪ روی، موجب کاهش دراز مدت‌تر در بوی دهان در مقایسه با دهان‌شویه لیستین شده است. البته، اثر ضد VSC تری کلوزان، به نظر شدیداً وابسته به مواد solubilizing می‌باشد.

**فلورید آمین / فلورید قلع.** ترکیب فلورید آمین با فلورید قلع ( $AmD/SnF_2$ ) حتی در صورت بهداشت نامناسب دهان، منجر به کاهش بوی تنفسی در صبح شده بود.

**پراکسید هیدروژن.** دهان شویه پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) ۳٪ موجب کاهش مؤثر (۹۰٪±) در گاز سولفور شده و تا مدت ۸ ساعت این اثر باقی می‌ماند.

**قرص‌های مکیدنی اکسیدان.** مکیدن قرص‌های مکیدنی حاوی خواص اکسیدان، بوی بد سطح زبان را تا ۳ ساعت کاهش داد. این اثر ضد بوی دهان ممکن است ناشی از فعالیت dehydroascorbic acid باشد که حاصل اکسیداسیون وابسته به پراکسید ویتامین C (ascorbate) موجود در قرص مکیدنی می‌باشد.

### تبدیل ترکیبات سولفید فرار

**محلول‌های نمک فلزی.** یون‌های فلزی با میل ترکیبی با سولفور، در کنترل گازهای حاوی سولفور نسبتاً مؤثر عمل می‌کنند. روی، یونی با دو شارژ مثبت ( $Zn^{++}$ ) است، که به رادیکال‌های سولفور دارای دو بار منفی باند شده، و به این ترتیب موجب کاهش ظهور VSCs می‌شود. این امر در مورد یون‌های فلزی دیگر نظیر جیوه و مس نیز صدق می‌کند. از نظر بالینی، اثر مهاری VSC، در مورد  $CuCl_2 > SnF_2 > ZnCl_2$  بوده است. در مطالعات *in vitro*، این اثر مهاری در  $HgCl_2 = CuCl_2 = CdCl_2 > ZnCl_2 > SnF_2 > SnCl_2 > PbCl_2$  بود.

## درمان بیماری های حاد لثه ای

### درمان ژنژیویت نکروزه زخمی حاد

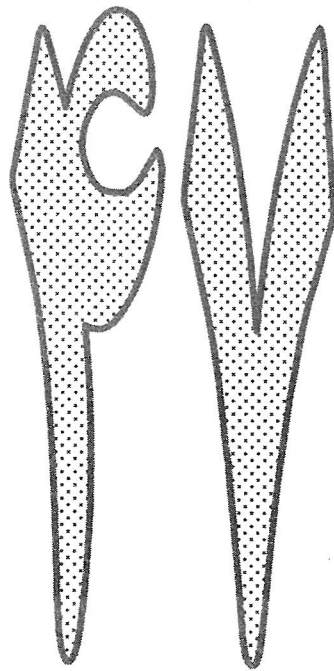
درمان NUG این مراحل را در بر می گیرد : (۱) تسکین آماس حاد به علاوه درمان بیماری مزمن که یا زمینه ای برای درگیری حاد است و یا در هر جای دیگری از حفره دهان وجود دارد (۲) تسکین علائم توکسیک عمومی مثل تب و بی حالی و (۳) اصلاح شرایط سیستمیکی که با شروع و یا پیشرفت تغییرات لثه ارتباط دارند.

### توالی درمان

#### جلسه اول

تاریخچه کامل گرفته شده و معاینات داخل و خارج دهانی انجام می شود. پروب کردن پریودنتال ضایعات NUG احتمالاً بسیار دردناک بوده و ممکن است لازم باشد که تا پس از رفع ضایعات حاد، به تأخیر افتد.

هدف از درمان اولیه کاهش بار میکروبی و حذف بافت نکروتیک تا حدی است که ترمیم و بازسازی حفاظ (barrier) بافتی طبیعی برقرار شود. درمان طی مراجعه اولیه، محدود به نواحی درگیر حاد است، که توسط رول پنبه ایزوله و خشک می شوند. ۲ الی ۳ دقیقه بعد از بی حسی سطحی (topical) نواحی به آرامی به وسیله تکه های گاز پاک می شوند تا دبری های سطحی که نجسیده اند و غشاء کاذب حذف شوند. هر تکه گاز برای یک ناحیه کوچک استفاده شده و سپس دور انداخته می شود. تمیز کردن ناحیه وسیعی به وسیله یک تکه گاز و با حرکت جارویی توصیه نمی شود. بعد از شستشوی ناحیه با آب گرم، جرم های سطحی برداشته می شوند. وسایل اولتراسونیک برای این منظور مفید هستند چون درد را تشدید نمی کنند و آب پاشیده شده به شستشوی ناحیه کمک می کند. جرم گیری زیر لثه ای و کورتاژ در این زمان نبایستی انجام شود زیرا احتمال گسترش عفونت به بافت های عمقی تر و ایجاد باکتری می وجود دارد. بجز در موارد اورژانس، اعمالی چون کشیدن دندان و یا جراحی پریودنتال تا زمانی که بیمار به مدت ۴ هفته بدون علامت باشد، به تعویق انداخته می شود؛ تا احتمال تشدید علائم حاد به حداقل ممکن برسد. در مواردی که با وجود حضور سمپتوم های حاد، انجام جراحی ضروری باشد، به منظور پیشگیری از بدتر شدن یا انتشار بیماری حاد، آنتی بیوتیک های سیستمیک (نظیر آموکسی سیلین) تجویز می شود.



آرامی باید برداشته شوند. توصیه‌های لازم جهت بیمار همان دستورات جلسه اول هستند.

### جلسه سوم

در جلسه سوم که تقریباً ۵ روز بعد از جلسه دوم خواهد بود، بیمار از لحاظ رفع سمپتوم‌ها ارزیابی شده و طرح جامعی برای درمان شرایط پریدنتال بیمار برنامه‌ریزی می‌شود. بیمار باید کلاً بدون علامت باشد. ممکن است هنوز نواحی مبتلا قرمز و اریتماتوز باشد و لثه با لمس کمی دردناک باشد. روش‌های کنترل پلاک به بیمار آموزش داده می‌شوند، سپس بیمار جهت مشاوره در مورد تغذیه، قطع سیگار، و شرایط یا عادات دیگری که با احتمال عود مرتبط می‌باشند، معرفی می‌شود. مصرف دهانشویه هیدروژن پراکساید قطع می‌شود، اما دهانشویه کلرهگزیدین را می‌توان به مدت ۲ تا ۳ هفته استفاده کرد. در صورت لزوم جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه تکرار می‌شود.

جهت بررسی رعایت بهداشت دهان، عادات سلامت، عوامل روانی، نیاز احتمالی به جراحی بازسازی یا زیبایی، و فواصل جلسات پیگیری (recall) بعدی، بیمار باید ۱ ماه بعد مجدداً ارزیابی شود.

### تغییرات لثه در جریان ترمیم

ضایعه مشخصه NUG، طی روند ترمیم و در پاسخ به درمان، دچار تغییرات زیر می‌شود:

۱- برطرف شدگی غشاء کاذب سطحی فرورفتگی‌های قاشقی شکل (craterlike) قرمز رنگ و هموراژیک زیرین را آشکار می‌سازد که نشانه التهاب ناشی از نکروز و ارتشاح میکروبی بافتی است که عملکرد طبیعی اپی‌تلیوم به عنوان سد (barrier) را از بین برده است.

۲- در مرحله بعدی، تورم و قرمزی مارژین‌های crater کاهش می‌یابد، که نشانه کاهش التهاب و اپی‌تلیالیزیشن مجدد (reepitheliazation) است، اما سطح همچنان براق به نظر می‌رسد

۳- پس از این مراحل، علائم اولیه ترمیم کانتور و رنگ طبیعی لثه مشاهده می‌شود که نشانه برقراری مجدد

بیمارانی که مبتلا به NUG متوسط تا شدید هستند و لنفادنوپاتی موضعی یا سایر علائم سیستمیک را هم دارند، تحت رژیم آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین (۵۰۰ mg خوراکی هر ۶ ساعت) قرار می‌گیرند. در بیماران حساس به پنی‌سیلین از سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مثل اریتروماکسین (۵۰۰ mg هر ۶ ساعت) می‌توان استفاده نمود. تجویز مترونیدازول (۵۰۰ mg روزی دوبار به مدت ۷ روز) هم مفید است. عوارض سیستمیک باید در عرض ۱ تا ۳ روز فروکش کند.

بیمار باید:

- ۱- از دخانیات، الکل و ادویه‌جات استفاده نکند.
  - ۲- دهان را با محلول پراکسید هیدروژن ۳٪ و آب گرم (به نسبت مساوی از نصف لیوان از هر کدام) هر دو ساعت یکبار و/یا محلول کلرهگزیدین ۰.۱۲٪ روزی دوبار شستشو دهد.
  - ۳- به اندازه کافی استراحت کند. فعالیت‌های معمول روزانه را انجام دهد ولی از فعالیت شدید بدنی یا در معرض آفتاب قرار گرفتن به مدت طولانی اجتناب کند.
  - ۴- مسواک زدن را فقط به برداشت دبری‌های سطحی با یک خمیر دندان ملایم محدود نماید. مسواک زدن شدید و استفاده از نخ دندان و سایر تمیزکننده‌های بین‌دندانی می‌تواند دردناک باشد. شستشوی دهان با کلرهگزیدین جهت کنترل پلاک مفید است.
  - ۵- داروی مسکن نظیر داروی ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID؛ نظیر ایبوپروفن) برای تسکین درد مناسب است.
- از بیمار خواسته می‌شود تا در عرض ۱ تا ۲ روز بعد مجدداً مراجعه کند.

### جلسه دوم

تا ۲ روز بعد، شرایط بیمار بهتر شده؛ درد کم و یا کلاً حذف شده است. مارژین لثه نواحی مبتلا اریتماتوز است ولی غشاء کاذب سطحی ندارد.

در صورت لزوم و اگر حساسیت بیمار اجازه دهد، جرم‌گیری انجام می‌شود. انقباض (shrinkage) لثه، جرم‌هایی را که قبلاً پوشیده بودند آشکار می‌کند، که به

و دارای ترکیبات مغذی می باشد باز گردد. مکمل های غذایی ممکن است بعد از ۲ ماه قطع شوند.

زمانی که دریافت ویتامین های B و C محلول در آب به علت درد در NUG به شدت کم می شود، می توان جهت رفع کمبود ویتامین های مزبور مکمل های تغذیه ای را به همراه درمان موضعی تجویز کرد. تحت چنین شرایطی به بیمار ترکیب مولتی ویتامین استاندارد به همراه دوز درمانی ویتامین های B و C داده می شود.

روش های موضعی اساس درمان ژنژیویت نکروزه زخمی هستند. آماس یک عامل مستعد کننده موضعی است که صرف نظر از وضعیت تغذیه ای سیستمیک، تغذیه لثه را مختل می کند. محرک های موضعی باید حذف شوند تا فرآیندهای متابولیک و ترمیمی لثه تسهیل گردند. پایداری یا عود NUG بیشتر ناشی از نقص در برداشت محرک های موضعی و کنترل پلاک ناکافی می باشد، نه نقص تغذیه ای. در صورتی که علی رغم درمان NUG باقی بماند یا عود کند، بیمار باید از نظر عوامل زیر مجدداً ارزیابی شود :

- ۱- بررسی مجدد تشخیص افتراقی جهت رد بیماری های مشابه NUG.
- ۲- بیماری سیستمیک زمینه ای که موجب ضعف سیستم ایمنی شده است.
- ۳- درمان موضعی ناکافی. برای مثال درگیری حاد عود کننده در قسمت قدامی مندیبل ممکن است با التهاب پری کورونال پایدار ناشی از رویش ناکامل مولرهای سوم، مرتبط باشد.
- ۴- عدم همکاری بیمار. کنترل پلاک ضعیف، استعمال زیاد دخانیات، کنترل نامؤثر استرس، و تداوم سوء تغذیه نیز در ماندگاری یا عود NUG نقش دارند.

## پری کورونیت حاد

به منظور پیشگیری از درگیری حاد در آینده، تمامی فلپ های پری کورونال پایدار و بدون علامت باید در آورده شوند.

درمان پری کورونیت حاد شامل (۱) شستشوی ملایم ناحیه با آب گرم تا دبری و آگزودا خارج شود. (۲) بعد از این که فلپ را به کمک scaler از سطح دندان جدا کردیم توسط آنتی سپتیک ناحیه را تمیز می کنیم. دبری های زیرین

عملکرد طبیعی سد اپی تلیوم و به عبارتی کراتینیزیشن، و نیز کاهش التهاب است.

۴- در مرحله نهایی، احتمالاً رنگ، قوام، بافت سطحی (surface texture)، و کانتور طبیعی لثه بازسازی شده است. قسمت هایی از ریشه که به علت بیماری حاد آشکار شده بودند، توسط لثه سالم پوشانده می شوند.

حتی در نکرور شدید لثه، معمولاً ترمیم به بازسازی شکل طبیعی لثه منتهی می شود. با این وجود، اگر تحلیل استخوان ناحیه بین دندانی وجود داشته باشد، یا اگر دندان ها نامنظم در قوس قرار گرفته باشند، یا اگر کل پاپیلا از بین رفته باشد گاهی روند ترمیم منجر به ایجاد حالت طاقچه مانند (shelf like) در مارژین لثه می شود که گیر پلاک و عود آماس لثه را تشدید می کند. این حالت لثه از طریق بازسازی بافت از دست رفته از طریق جراحی پلاستیک پر یودنتال یا اصلاح شکل لثه به روش جراحی تصحیح می شود. کنترل پلاک مؤثر توسط بیمار در برقراری و حفظ شکل طبیعی لثه در نواحی که دندان ها نامرتب قرار گرفته اند، اهمیت ویژه ای دارد.

درمان حمایتی شامل مصرف غذاهای آبکی و تجویز ضد درد می باشد. در صورتی که بیمار علائم توکسیک سیستمیک مانند تب بالا، بی حالی، بی اشتها و ضعف عمومی داشته باشند، استراحت در بستر ضروری است.

مکمل های تغذیه ای. هدف از تجویز مکمل های غذایی در درمان NUG بر اساس یافته های زیر بوده است :

۱- ضایعات شبیه NUG به طور آزمایشگاهی در حیوانات با کمبودهای تغذیه ای خاص به وجود آمده اند.

۲- احتمال دارد که سختی جویدن میوه های خام و سبزیجات در شرایط دردناکی چون NUG به انتخاب

غذاهایی که ویتامین B و C ناکافی دارند، منجر شود. ۳- مطالعات کلینیکی محدودی گزارش کرده اند که درمان های موضعی NUG اگر با ویتامین B یا C تکمیل شوند، کمتر با عود همراه است.

به محض این که شرایط دهانی بیمار اجازه داد، بیمار باید به رژیم طبیعی غذایی که عمل پاک کنندگی طبیعی داشته

عفونت اولیه حاوی ویروس می‌باشند، ضایعات لثه‌ای هرپس حاد روی دهد.

درمان عبارتست از: تشخیص زود هنگام و آغاز فوری درمان ضد ویروسی. در صورتی که ژنژیواستوماتیت هرپسی اولیه در عرض ۳ روز پس از آغاز تشخیص داده شود، باید سوسپانسیون آسیکلوویر،  $15 \text{ mg/kg}$ ، ۵ بار در روز به مدت ۷ روز تجویز شود.

اگر تشخیص پس از ۳ روز در یک فرد سالم از لحاظ سیستم ایمنی داده شده باشد، احتمالاً درمان با آسیکلوویر ارزش ناچیزی خواهد داشت. تمام این بیماران، منجمله آن دسته که بعد از ۳ روز از زمان آغاز بیماری را طی می‌کنند، ممکن است مراقبت‌های تسکینی شامل حذف پلاک و دبری‌های غذایی را نیز دریافت کنند.

می‌توان جهت کاهش تب و درد، NSAID (نظیر ایبوپروفن) سیستمیک تجویز کرد. بیماران می‌توانند از مکمل‌های تغذیه‌ای استفاده کنند، یا این که پیش از خوردن غذا بیحسی سطحی (نظیر لیدوکاین و اسکوز) مصرف کنند، تا طی مراحل اولیه ژنژیواستوماتیت هرپسی حاد بتواند از تغذیه مناسب برخوردار باشند. درمان پریدونتال باید تا فروکش شدن سمپتوم‌ها به تعویق افتد، تا از تشدید احتمالی آن جلوگیری شود.

گاهی استفاده موضعی یا سیستمیک آنتی‌بیوتیک جهت جلوگیری از ایجاد عفونت فرصت طلب بر روی زخم‌ها توصیه می‌شود. این عمل به خصوص در افرادی که نقص ایمنی دارند ضروری است. اگر بیماری در طول دو هفته بهبود نیافت، بیمار باید جهت مشاوره پزشکی ارجاع داده شود.

فرد باید از مسری بودن بیماری در مراحل خاصی مثل زمانی که وزیکول‌ها وجود دارند (بالاترین تیترو ویروس) آگاه شود. تمام افرادی که با فرد مبتلا در تماس هستند، باید احتیاط کنند. عفونت هرپسی انگشت کلینیسین به نام *herpetic whitlow* خوانده می‌شود. این حالت در انگشت کلینیسینی که سرونگاتیو بوده و با ضایعات هرپسی آلوده شده، به وجود می‌آید.

تمیز شده و ناحیه با آب گرم شسته می‌شود. اکلوزن باید از نظر تداخل فلپ پری‌کورونال با دندان مقابل حین بسته شدن دندان‌ها ارزیابی شود. ممکن است نیاز باشد که بافت نرم برداشته شود یا تنظیم اکلوزن (occlusal adjustment) انجام شود. در موارد شدید آنتی‌بیوتیک هم تجویز می‌شود. اگر فلپ لثه‌ای متورم و متعرج (fluctuant) بود، توسط یک برش قدامی - خلفی با تیغه شماره ۱۵ مسیر درناژ برقرار می‌شود.

بعد از فروکش کردن علائم حاد تصمیم گرفته می‌شود که دندان کشیده و یا نگهداری شود. تصمیم بر اساس احتمال رویش بیشتر دندان به موقعیت فانکشنال مناسب گرفته می‌شود.

تحلیل استخوان در سطح دیستال مولر دوم؛ خطری است که بعد از کشیدن مولر سوم نهفته و یا نیمه نهفته وجود دارد. این مشکل زمانی که مولر سوم بعد از کامل شدن ریشه‌ها یا پس از اوایل دهه سوم زندگی (۲۹-۲۰ سالگی) کشیده شود، به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر خواهد بود. به منظور کاهش احتمال تحلیل استخوان در اطراف مولرهای دوم، مولرهای سوم نهفته یا نیمه نهفته باید هر چه سریعتر کشیده شوند.

اگر تصمیم داریم که دندان نگهداری شود، فلپ پری‌کورونال به وسیله چاقوی پریدونتال یا الکتروسرجری برداشته می‌شود. برداشت فلپ روی سطح اکلوزال و بافت‌های دیستال دندان ضروری است. چنانچه صرفاً بخش اکلوزالی برداشته شود، پاکت عمیق دیستالی باقی می‌ماند که عود درگیری حاد پری‌کورونال را بر می‌انگیزد. لازم است که ناحیه مورد نظر به گونه‌ای فراهم شود تا قابل تمیز کردن توسط بیمار باشد.

### ژنژیواستوماتیت حاد هرپسی

ممکن است به دنبال درمان پریدونتیت (جراحی فلپ، تسطیح سطح ریشه) در بیمارانی که متعاقب ابتلا به



# طبقه بندی آبسه ها

## طبقه بندی آبسه ها

آبسهٔ پریودنتال، التهاب چرکی و موضعی بافت های پریودنتال است و می تواند حاد یا مزمن باشد. آبسهٔ پریودنتال تحت سه گروه تشخیصی طبقه بندی می شود: آبسهٔ لثه ای، آبسهٔ پریودنتال، و آبسهٔ پری کورونال.

معمولاً چرک مشاهده می شود، که نشانگر واکنش مهاجم گلبول های سفید است. آماس شدید نیز معمولاً حضور دارد، که نشانگر تراکم عروق خونی در ناحیه است. این واکنش می تواند نشانهٔ واکنش مؤثر میزبان به یک عامل یا واقعهٔ اتیولوژیک معین باشد. معمولاً درمان شامل بهبودی قابل ملاحظه در بافت ها و از بین رفتن سریع آبسه است. با این وجود، در بعضی بیماران پس از بهبودی فاز حاد نیاز به درمان بیشتر می باشد.

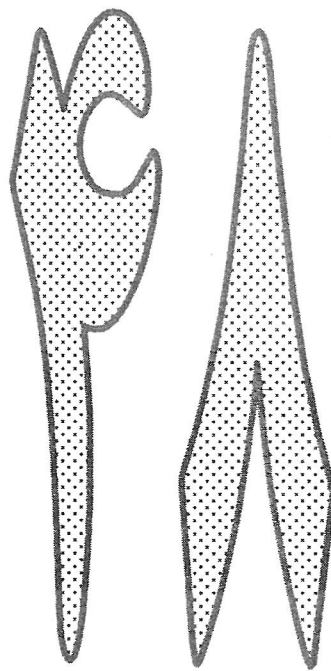
### آبسهٔ پریودنتال

آبسهٔ پریودنتال معمولاً در بیماران دچار پریودنتیت درمان نشده و مرتبط با پاکت های پریودنتال متوسط تا عمیق یافت می شود. آبسه های پریودنتال اغلب به صورت تشدید وضعیت پاکت موجود ظاهر می شود. اگرچه آبسه های پریودنتال به طور اعم در رابطه با برداشتن ناکامل جرم می باشند، با شرایط بالینی متعددی مرتبط می باشند. پس از جراحی پریودنتال، پس از درمان نگهدارنده و پیشگیرانهٔ پریودنتال، پس از درمان با آنتی بیوتیک سیستمیک، و به عنوان بیماری راجعه دیده شده اند. شرایطی که در آن آبسهٔ پریودنتال با بیماری پریودنتال التهابی ارتباطی ندارد، شامل پرفوریشن دندان یا شکستگی آن و ورود جسم خارجی است. دیابت شیرین کنترل نشده به عنوان یک عامل زمینه ساز تشکیل آبسه به خصوص در انواع راجعه به شمار می رود.

تشکیل آبسهٔ پریودنتال به عنوان یک علت عمده از دست دادن دندان گزارش شده است. با این وجود، با درمان مناسب و سپس درمان نگهدارنده مداوم پریودنتال، حتی دندان هایی با تحلیل استخوان قابل توجه می توانند سال ها باقی بمانند.

### آبسهٔ لثه ای

آبسهٔ لثه ای یک ضایعهٔ آماسی حاد و موضعی است که ناشی از عوامل گوناگونی نظیر عفونت پلاک میکروبی، تراما، و نفوذ جسم خارجی است. در نمای بالینی آن تورم قرمز رنگ، صاف (smooth)، گاهی دردناک و اغلب متموج دیده می شود.



سمپتومی نداشته باشد و یا سمپتوم‌ها در بیمار ناچیز باشند. با این وجود، ممکن است همراه با یافته‌های بالینی پاکت پریدونتال، آماس، و مجرای فیستول، درد مبهمی وجود داشته باشد.

### شیوه‌های درمانی اختصاصی

درمان آبسه پریدونتال شامل دو مرحله است: رفع ضایعه حاد، و سپس درمان وضعیت مزمن حاصله.

#### آبسه حاد

درمان آبسه حاد جهت تسکین سمپتوم‌ها، کنترل انتشار عفونت، و برقراری درناژ صورت می‌گیرد. درناژ از طریق پاکت پریدونتال. ناحیه اطراف آبسه توسط بیحسی سطحی و موضعی بیحس می‌شود تا از راحتی بیمار اطمینان حاصل شود. دیواره پاکت به آهستگی توسط پروب پریدونتال یا کورت به نحوی کنار زده می‌شود تا درناژ از طریق مدخل پاکت آغاز شود. می‌توان با اعمال فشار ملایم انگشت و نیز شستشو به خروج اگزودا و تمیز شدن پاکت کمک کرد. در صورتی که ضایعه کوچک بوده و دسترسی امکان‌پذیر است، می‌توان با جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه دبریدمان را انجام داد. اگر ضایعه بزرگ بوده و درناژ امکان‌پذیر نباشد، دبریدمان ریشه توسط جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه یا دسترسی از طریق جراحی را می‌توان تا زمان فروکش کردن علائم بالینی اصلی به تعویق انداخت. در این دسته از بیماران استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک به عنوان درمان جنبی و به صورت رژیم کوتاه مدت و دوز بالا توصیه می‌شود. درمان با آنتی‌بیوتیک بدون درناژ و جرم‌گیری زیر لثه منع تجویز دارد.

درناژ از طریق برش خارجی. سطح ناحیه دارای آبسه، خشک شده و توسط گاز ایزوله می‌شود. بیحسی سطحی (topical) اعمال شده و سپس بیحسی موضعی در اطراف ضایعه تزریق می‌شود. با تیغه جراحی شماره ۱۵، برش (incision) ورتیکالی که از مرکز متموج‌ترین ناحیه آبسه می‌گذرد، زده می‌شود. بافت جانبی نسبت به برش را می‌توان با یک کورت یا الواتور پریوست جدا کرد. ماده

### آبسه پری کورونال

آبسه پری کورونال ناشی از آماس operculum بافت نرم است، که دندان نیمه روییده را می‌پوشاند. اغلب اطراف مولرهای سوم مندیبل مشاهده می‌شود. همانند آبسه لثه‌ای ضایعه آماسی می‌تواند ناشی از گیر افتادن پلاک میکروبی، نفوذ مواد غذایی به داخل بافت یا تراما باشد.

در تشخیص افتراقی آبسه پریدونتال باید آبسه‌های پری‌اپیکال را نیز مد نظر قرار داد. بنابراین، در تمام بیماران دارای آبسه باید رادیوگرافی از ناحیه، و نیز تاریخچه و معاینه بالینی کامل که شامل اندازه‌گیری عمق پاکت و تست‌های vitality دندان است، تهیه شود. لازم است که آبسه‌های پریدونتال با استفاده از درناژ که معمولاً به صورت کورتاژ پاکت یا از طریق برش بافت نرم به دست می‌آید، درمان شوند. در موارد سلولیت (cellulitis)، تب، لنفادنوپاتی، یا عدم امکان درناژ، و نیز در افراد دچار نقص سیستم ایمنی، نیاز به آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک است.

### آبسه حاد در مقایسه با آبسه مزمن

آبسه حاد، اغلب به دنبال تشدید ضایعه پریدونتال آماسی مزمن روی می‌دهد. عوامل تأثیرگذار شامل افزایش تعداد و بیماری‌زایی (virulence) باکتری‌های موجود، همراه با مقاومت بافتی کم و فقدان درناژ خودبخود می‌باشند. مورفولوژی عمیق و پیچ در پیچ پاکت، دبری، یا بسته شدن دهانه پاکت (ناشی از تطابق نزدیک اپی‌تلیوم پاکت به سطح دندان)، می‌تواند مانع از درناژ (خودبخود) شوند. مشخصات آبسه‌های حاد شامل تورم بیضی شکل دردناک، قرمز رنگ، ادماتوز و صاف بافت‌های لثه‌ای می‌باشند. با فشار ملایمی، ممکن است اگزودا خارج شود؛ ممکن است دندان به دق (percussion) حساس بوده و به نظر آید از ساکت خارج شده است. در بعضی مواقع تب و لنفادنوپاتی ناحیه‌ای نیز مشاهده می‌شوند.

آبسه مزمن زمانی تشکیل می‌شود که عفونت در حال انتشار توسط درناژ خودبخود، پاسخ میزبان، یا درمان کنترل شده باشد. زمانی که بین میزبان و عفونت، تعادل حیاتی (homeostasis) ایجاد شده باشد، ممکن است بیمار

بیحسی سطحی یا موضعی (به روش infiltration) صورت می‌گیرد. در صورت امکان، جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه تکمیل می‌شود تا درناژ برقرار شده و رسوبات میکروبی برداشته شوند. در شرایط حادث‌تر ناحیه متموج با تیغه شماره ۱۵ برش داده می‌شود، و در این صورت ممکن است با فشار ملایم انگشتان اگزودا خارج شود. هر گونه جسم خارجی (نظیر نخ دندان، مواد قالب‌گیری) در آورده می‌شود. ناحیه با آب گرم شسته شده و تحت فشار ملایم با گاز مرطوب پوشانده می‌شود.

با متوقف شدن خونریزی، و آموزش به بیمار جهت شستشو با آب نمک هر ۲ ساعت در همان روز، بیمار مرخص می‌شود. پس از ۲۴ ساعت، ناحیه مجدداً ارزیابی می‌شود، و در صورتی که بهبودی رضایت‌بخش باشد، تکمیل جرم‌گیری انجام می‌گیرد. اگر ضایعه باقیمانده بزرگ بوده و امکان دسترسی به آن وجود ندارد، ممکن است نیاز به جراحی باشد.

### آبسه پری کورونال

نظیر سایر آبسه‌های پریدونشیم، هدف از درمان آبسه پری کورونال کنترل فاز حاد، و سپس بهبود وضعیت مزمن است. به منظور راحتی بیمار، آبسه پری کورونال حاد به درستی بیحس شده، و با بلند کردن ملایم operculum بافت نرم با پروب پریدونتال یا کورت درناژ برقرار می‌شود. اگر دبری زیرین به راحتی قابل دسترسی است، می‌تواند برداشته شده، و سپس با سالین استریل به آرامی شستشو شود. در صورتی که تورم ناحیه، لنفادنوپاتی، یا علائم سیستمیک وجود دارد، می‌توان آنتی‌بیوتیک‌های سیستمیک تجویز کرد.

پس از آموزش به بیمار جهت شستشو با آب نمک (هر دو ساعت) بیمار مرخص می‌شود، و ناحیه پس از ۲۴ ساعت مجدداً بررسی می‌شود. اگر احساس ناراحتی یکی از شکایات اصلی بیمار باشد، باید مسکن مناسب تجویز شود. وقتی فاز حاد کنترل شد، با برداشتن بافت اضافه یا در آوردن دندان نیمه روییده، ناحیه به طور قطعی درمان می‌شود.

چرکی تخلیه شده و تحت فشار ملایم انگشت با گاز مرطوب لبه‌های زخم به هم نزدیک می‌شوند. در مورد آبسه‌هایی که تورم و آماس شدیدی دارند، کاربرد وسایل (instrumentation) مکانیکی به صورت تهاجمی باید به تأخیر افتد و آنتی‌بیوتیک‌تراپی انجام شود تا از آسیب به بافت‌های پریدونتال سالم مجاور اجتناب شود. با بند آمدن خونریزی و خروج چرک، می‌توان بیمار را مرخص کرد. در مورد افرادی که نیاز به آنتی‌بیوتیک سیستمیک ندارند، شستشوی مکرر با آب نمک گرم (۱ قاشق چای خوری / ۸ اونس در یک لیوان) و استفاده دوره‌ای از کلرهگزیدین گلوکونات به صورت دهانشویه یا موضعی توسط پنبه، باید به بیمار آموزش داده شود. در مورد افرادی که درگیری سیستمیک را نشان می‌دهند، اغلب توصیه می‌شود که فعالیت خود را کاهش داده و مایعات زیاد مصرف می‌کنند. تا روز بعد، معمولاً علائم و نشانه‌ها فروکش می‌کنند. در غیر این صورت، از بیمار خواسته می‌شود تا ۲۴ ساعت دیگر توصیه‌های رژیم قبلی را ادامه دهد. این امر اغلب منجر به ترمیم رضایت‌بخشی می‌شود و ضایعه می‌تواند به صورت آبسه مزمن درمان شود.

### آبسه مزمن

همانند پاکت پریدونتال، آبسه مزمن معمولاً توسط جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه یا جراحی درمان می‌شود. درمان جراحی زمانی پیشنهاد می‌شود که با ضایعات عمودی عمیق یا فورکیشن مواجه می‌شویم که درمان آنها با روش‌های غیر جراحی امکان‌پذیر نبوده است. به بیمار باید در مورد عواقب احتمالی پس از درمان غیر جراحی یا جراحی پریدونتال اشاره شود. همانند آبسه حاد، ممکن است نیاز به آنتی‌بیوتیک‌تراپی باشد.

### آبسه لثه‌ای

هدف از درمان آبسه لثه‌ای، برطرف کردن فاز حاد، و در صورت امکان در آوردن فوری عامل ایجاد کننده آبسه است. جهت اطمینان از راحتی بیمار حین اعمال درمانی،