

پاتورن بیماری‌های پالپ و پری اپیکال

مترجمین: دکتر صدف محمودی، دکتر پریسا رنجریان

رئوس مطالب

هیستولوژی و فیزیولوژی پالپ دندان	پالپ نرمال
اتیولوژی بیماری‌های پالپ و پری اپیکال	پالپیت برگشت پذیر
میکروبیولوژی عفونت های کانال ریشه	پالپیت برگشت ناپذیر
عفونت های اندودنتیک عفونت های بیوفیلمی هستند	پالپ نکروز
میکروبیوم عفونت های اندودنتیک	طبقه بندی بالینی وضعیت های پری اپیکال (اپیکال)
بیماری های پالپ	بیماری های غیراندودنتیک

اهداف آموزشی

- بعد از مطالعه این فصل دانشجو باید بتواند:
۱. هیستولوژی و فیزیولوژی پالپ دندان را شرح دهد.
 ۲. فاکتورهای اتیولوژی التهاب پالپ را تشخیص دهد.
 ۳. مسیرهای ورود میکروارگانیسم‌ها به پالپ و بافت‌های پری اپیکال را توصیف کند.
 ۴. قادر به طبقه بندی بیماری‌های پالپ و ویژگی‌های بالینی آن‌ها باشد.
 ۵. نتایج بالینی گسترش التهاب پالپ به بافت‌های پری‌اپیکال را شرح دهد.
 ۶. تشخیص‌های هیستوپاتولوژیک ضایعات پری اپیکال با منشأ پالپ
۷. علایم و نشانه‌های بالینی پریودنتیت اپیکال حاد، پریودنتیت اپیکال مزمن، آبسه‌های اپیکال حاد و مزمن و استئیت کندانسان را شناسایی کند.
۸. نقش میکروارگانیسم‌های باقی مانده و پاسخ میزبان را در نتیجه درمان اندودنتیک بیان کند.
۹. مراحل ترمیم بیماری‌های پری اپیکال را بعد از درمان کانال ریشه موفق توصیف کند.

هیستولوژی و فیزیولوژی پالپ دندان نرمال

پالپ دندان یک بافت همبند منحصراً به فرد با اجزای عروقی، لنفاتیک و عصبی می باشد که از سلول های ستیغ عصبی منشأ میگیرند و درون اتاقکی با دیواره های سخت قرار دارد. پالپ شامل ادنتوبلاست ها است که سلول های بسیار اختصاصی با فانکشن ترشحی هستند و نه تنها در ساخت عاج بلکه در ابتدای تکامل دندان با تعامل با دنتال اپیتلیوم در شروع تشکیل مینا نیز نقش دارند. همچنین پالپ از فیبروبلاست‌ها، سلول‌های مزانشیمال تمایز نیافته، کلژن نوع ۱ و ۲، پروتئوگلیکان‌ها، گلیکوپروتئین‌ها و آب تشکیل شده است^(۱) (شکل ۱.۱).

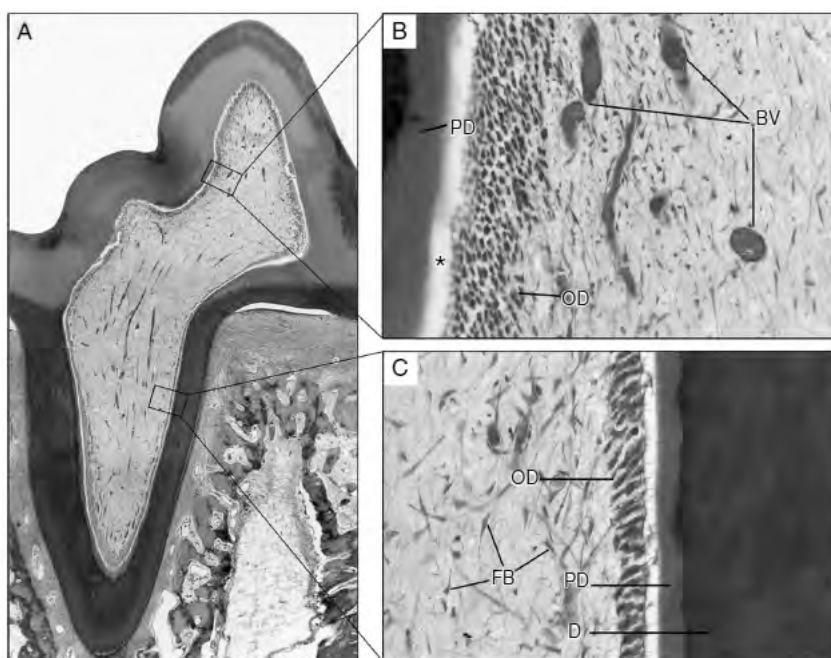
ساختار هیستولوژیک پالپ از این نظر که نمایانگر الگوی ساختمانی منحصر به فرد جهت تشکیل عاج و دفاع علیه پاتورن‌های مهاجم می باشد، حائز اهمیت است. ادنتوبلاست‌ها

یک لایه نردبانی که پوشاننده دیواره های فضای پالپی می باشد تشکیل می‌دهند و توپول‌های آن‌ها تا حدود دو سوم طول توپول های عاجی گسترش می‌یابند. توپول های عاجی در سنین پایین تر بزرگتر بوده و به تدریج با ضخیم‌تر شدن عاج پری-توبولار، این توپول ها بیشتر اسکروتیک می شوند. ادنتوبلاست‌ها به طور اولیه در تولید عاج معدنی شده نقش دارند. آن‌ها با اتصالات شکاف دار (gap junction) به هم وصل شده و به صورت غشای نیمه نفوذپذیر عمل میکنند. بعلاوه ادنتوبلاست ها با واسطه بیان گیرنده‌های Toll-like (در فصل‌های بعد مشاهده می‌کنید)، سیتوکین ها، دیفنسین‌ها و سایر مدیاتورهای ایمنولوژیک، نقش مهمی در دفاع ایفا می‌کنند.

دو نوع اصلی فیبرهای حسی، پالپ را عصب دهی می‌کنند: فیبرهای A δ دلتا که در محیط پالپ و فیبرهای C که در

بالغ شده و توانایی پالپ برای تحمل تحریکات خارجی مانند تروما یا پوسیدگی کاهش می یابد. هرچند پالپ دندان بالغ نیز مکانیسم هایی جهت مقابله با افزایش جریان خون حین التهاب دارد. از جمله این مکانیسم ها آناستوموزهای شریانی وریدی و لوپ هایی هستند که توانایی به گردش درآوردن و افزایش حجم خون در مواقع مورد نیاز را دارند. همچنین پالپ حاوی شبکه ی پیچیده ای از آرتریول ها و مویرگ ها می باشد که ادنتوبلاست ها که سلول های با متابولیسم بالا هستند را احاطه کرده و به طور معمول با عنوان شبکه مویرگی انتهایی (terminal capillary network) شناخته می شوند.

مرکز پالپ قرار دارند. فیبرهای A δ مسئول پاسخ تیز به تغییرات دمایی هستند. این فایبرها بین ادنتوبلاست ها گسترش یافته و غلاف میلین خود را از دست داده و تا حدود ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرون به درون توبول های عاجی امتداد می یابند. فیبرهای C فاقد میلین و مسئول حس درد مبهم بوده که به دلیل پالپیت برگشت ناپذیر علامت دار ایجاد می شود. همچنین پالپ ممکن است حاوی فیبرهای A β و فیبرهای سمپاتیک در دیواره های آرتریول باشد. ساختمان عروقی پالپ نقش مهمی در پاسخ به تحریک ایفا می کند. هنگام رویش دندان به حفره دهان، اپکس دندان نابالغ بوده و منبع خونی پالپ وسیع است. به تدریج اپکس دندان



شکل ۱.۱. برش هیستولوژیک از (A) دندان مولر موش در نمای (B) کرومال و (C) پالپ ریشه دندان در بزرگنمایی بالاتر. رنگ آمیزی Masson-Goldner trichrome. BV: عروق خونی، D: عاج، FB: فیبروبلاست، OD: ادنتوبلاست ها در لایه ادنتوبلاستی، PD: پره دنتین. یک آرتیفکت (*) پره دنتین را از لایه ادنتوبلاستی جدا میکند. (Courtesy Dr. Claudia Biguetti)

پالپ بیشتر است^(۲). (شکل ۱.۲) همچنین برداشت ساختار دندان بدون خنک کننده مناسب میتواند منجر به التهاب پالپ شود. جرم گیری و کورتاژ عمیق ممکن است به عروق و اعصاب اپیکال آسیب زده و منجر به آسیب پالپی شود^(۳). آسیب پالپ می تواند به علت صدمات تروماتیک اتفاق بیفتد. دندان هایی که تحت ترومای خفیف تا متوسط قرار میگیرند و دندان هایی که اپکس نابالغ دارند در مقایسه با دندان های مواجه شده با ترومای شدید یادندان های با اپکس بسته شانس بیشتری برای ادامه حیات پالپ دارند. صدمات اینترژن نسبت به صدمات لترالی یا اکستروژن با احتمال بیشتری منجر به نکروز پالپ می شوند^(۴) (شکل ۱.۳).

اتیولوژی بیماری های پالپ و پری اپیکال

آسیب یا تحریک بافت های پالپی یا پری اپیکال میتواند منجر به التهاب شود. پاسخ های پالپ به این محرکات عمدتاً توسط نوع و مدت زمان تحریک دیکته می شود. این محرک ها به دو دسته عمده غیرزنده (مکانیکی، حرارتی یا شیمیایی) یا زنده (میکروبی) تقسیم می شوند (ویدئو ۱.۱).

تحریکات مکانیکی

پتانسیل تحریک پالپ با برداشت زیاد عاج هنگام تهیه حفره عمیق افزایش می یابد زیرا نفوذپذیری عاجی در مجاورت

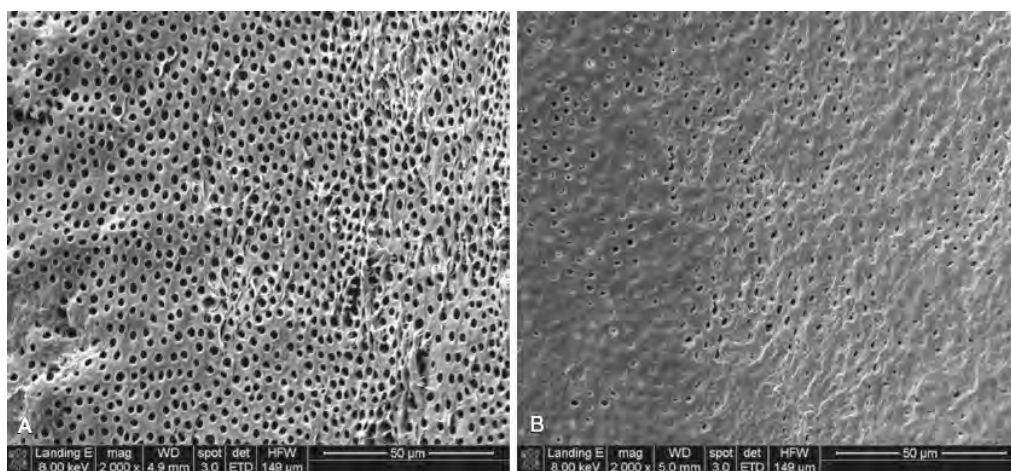
تحریکات شیمیایی

در گذشته عوامل آنتی باکتریال مانند نیترات نقره، فنول با یا بدون کامفور و اژنول برای استریل کردن عاج بعد از تهیه حفره استفاده می شدند. کارایی بسیاری از این محصولات مورد سوال بوده^(۷)، و سمیت آن‌ها میتواند منجر به تغییرات التهابی در پالپ دندان زیرین شود^(۸). سایر عوامل محرک شامل تمیزکننده‌های حفره مانند الکل، کلروفرم، هیدروژن پراکسید و اسیدهای مختلف، مواد شیمیایی موجود در حساسیت‌زداها، بیس و لاینرها و مواد ترمیمی موقت و دائم می باشد.

عوامل آنتی باکتریال که حین پروسه شکل دهی و پاکسازی کانال ریشه استفاده می شوند، داروهای داخل کانال و بعضی اجزای موجود در مواد پرکردگی کانال نمونه‌هایی از محرک‌های شیمیایی با پتانسیل تحریک بافت های پری اپیکال می باشند^(۹، ۱۰). محققین با بررسی اثر داروهای آنتی میکروبیال بر روی سلول‌های پالپ دندان نشان دادند که کلسیم هیدروکسید و غلظت پایین تر خمیرهای آنتی بیوتیک برای حیات و تکثیر سلول ها سودمند هستند، در حالیکه غلظت های بالاتر خمیرهای آنتی بیوتیک اثرات مخرب دارد^(۱۱).

بافت‌های پری اپیکال تحت تاثیر تحریکات مکانیکی مانند صدمات تروماتیک، هایپراکلوژن، آمادسازی ورای کانال ریشه (overinstrumentation)، سوراخ شدگی (perforation) ریشه و گسترش بیش از حد (overextension) مواد پرکردگی کانال ریشه میتواند دچار التهاب شود (شکل ۴. ۱). معمولا علت اوراینسترومنت و التهاب متعاقب آن، بی‌دقتی در تخمین طول کانال ریشه است. علاوه بر این فقدان یک فرم مقاوم^۱ اپیکالی که حین پاکسازی و شکل‌دهی کانال ایجاد می‌شود می‌تواند منجر به گسترش بیش از حد مواد پرکردگی به بافت‌های پری اپیکال و آسیب فیزیکی و شیمیایی شود (شکل ۵. ۱).

کاربرد نیروهای فراتر از تحمل فیزیولوژیک لیگامان پریودنتال (PDL) حین حرکات دندان‌ی در درمان ارتودنسی منجر به اختلال در منبع خونی و عصبی بافت پالپ می شود^(۵، ۶). علاوه بر این حرکت ارتودنتیک ممکن است آغازگر تحلیل در اپکس باشد که معمولا بدون تغییر در وایتالیتی دندان صورت می‌گیرد.



شکل ۱.۲ نمای میکروسکوپ الکترونی عاج انسان. نفوذپذیری عاج در نزدیکی پالپ (A) نسبت به محل اتصال مینا و عاج (B) یا محل اتصال سمان و عاج بیشتر است که به علت تعداد بالاتر توپول های عاجی هر واحد و قطر بیشتر توپول ها در نزدیکی پالپ می باشد. بنابراین هرچه عاج بیشتری برداشته شود پتانسیل تحریک پالپ افزایش می یابد.

این پاسخ اولیه به پوسیدگی منجر به تجمع موضعی سلول‌های التهابی مزمن مانند ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و پلاسماسل ها می‌شود^(۱۴). هرچه پوسیدگی به سمت پالپ پیشرفت می کند، شدت و خصوصیات التهاب تغییر می کند. پالپ ممکن است برای مدت طولانی ملتهب باقی مانده و متحمل نکروز تدریجی یا سریع شود.

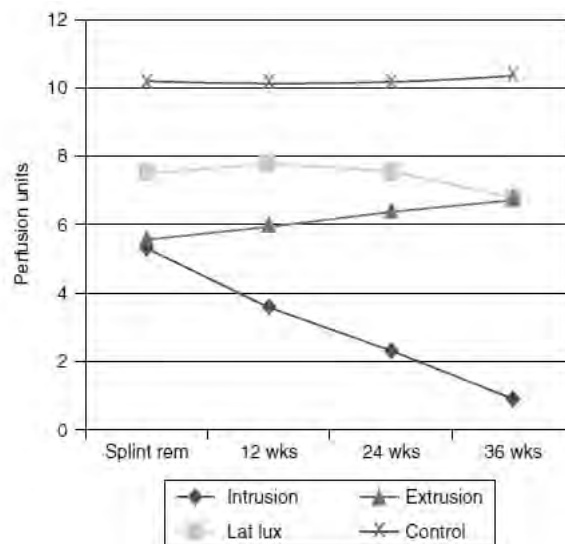
تحریکات میکروبیال

هرچند ماهیت تحریکات مکانیکی و شیمیایی اغلب گذرا است، ولی مهمترین علت التهاب، عامل میکروبی می باشد. مطالعات نشان داده اند حتی پوسیدگی‌های سطحی مینا توانایی جذب سلول‌های التهابی به پالپ را دارند^(۱۲، ۱۳). پاسخ اولیه پالپ به این تحریکات به واسطه ایمنی ذاتی صورت می‌گیرد.

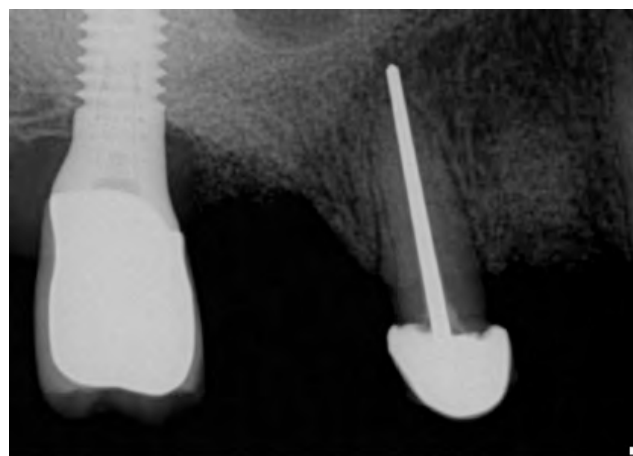
این تغییر به فاکتورهای متعددی وابسته است: ۱) ویروالانس میکروارگانیزم‌ها ۲) توانایی به جریان درآمدن مایعات التهابی جهت جلوگیری از افزایش قابل توجه فشار داخل پالپی ۳) مقاومت میزبان، که شامل تنوعات های ژنتیکی می باشد ۴) میزان گردش خون و ۵) یک فاکتور مهم، درناژ لنفاتیکی است. متعاقباً میکروارگانیزم‌ها یا محصولات آنها و سایر محرک های حاصل از پالپ نکروز می توانند از کانال به سمت ناحیه پری اپیکال منتشر شده و منجر به تشکیل یک ضایعه التهابی شود (شکل ۱.۶).

بیماریهای پالپ و پری اپیکال بدون وجود آلودگی باکتریال امکان پیشرفت ندارند^(۱۵،۱۶). Kakehashi و همکاران در موش‌های معمولی و عاری از میکروب (germ-free) اکسپوژر پالپی ایجاد کردند^(۱۵). در موش های عاری از میکروب تنها التهاب اندکی در دوره ۷۲ روزه مطالعه دیده شد. علاوه بر این، پالپ در این حیوانات حیات خود را از دست نداده؛ بلکه در روز ۱۴ تشکیل پل کلسیفیه به همراه پالپ نرمال در اپیکال پل عاجی دیده شد (شکل A - ۱.۷). درمقابل در موش‌های معمولی عفونت، نکروز پالپ و تشکیل آبسه در هشتمین روز اتفاق افتاد (شکل B - ۱.۷). مطالعات باکتریولوژیک Sundqvist بر روی فلور پالپ نکروتیک انسان؛ مطالعات Kakehashi و همکاران^(۱۵) و Moller و همکارانش را تایید کرد^(۱۶). Sundqvist دندان‌های سالم با سابقه تروما و دارای پالپ نکروتیک، با یا بدون بیماری پری اپیکال را بررسی کرد. کانال ریشه دندان‌های بدون ضایعه اپیکال آسپتیک بوده درحالیکه در دندان های با ضایعه پری اپیکال نتیجه کشت باکتریال مثبت شد^(۱۷).

چندین مکانیسم برای سیستم ایمنی به منظور شناسایی میکروارگانیزم‌ها به عنوان محرک مطرح شده است. شناسایی این پاتوژن‌ها می‌تواند از طریق تعاملات بین PAMPs^۱ و PRR^۲ اتفاق بیفتد.^(۱۸) PRRها PAMPها را شناخته و دفاع میزبان را آغاز میکنند. گیرنده‌های زوج پروتئین G (G-protein coupled receptors) و TLR (Toll-like receptors) قسمتی از پاسخ ایمنی ذاتی هستند و فانکشن فاگوسیتیک را برای هضم میکروبی فعال میکنند. گیرنده‌های زوج پروتئین G به کموکاین‌ها، واسطه‌های لیپیدی (مثل فاکتور فعال کننده پلاکتی، PGE2 و لکوترین B4) یا پروتئین های باکتریایی متصل می گردند و باعث خروج لکوسیت ها و تولید مواد باکتری‌سیدال می شوند. TLRها پروتئین های غشایی (transmembrane) هستند که به وسیله سلولهای سیستم ایمنی ذاتی بیان می شوند و نقش محوری در شروع پاسخ



شکل ۱.۳. نمای گرافیک میزان گردش خون پالپ متعاقب انواع مختلف آسیب‌های جابجایی وارده به دندان. گردش خون پالپ در واحد پرفیوژن در دوره ۳۶ هفته ای ارزیابی می شود.



شکل ۱.۴. رادیوگرافی پری اپیکال گسترش بیش از حد ماده پرکردگی کانال ریشه را نشان می دهد.



شکل ۱.۵. آماده سازی نامناسب و خروج مواد پرکردگی به بافت‌های پری اپیکال منجر به التهاب پری رادیکلر شده است. (فلش ها)

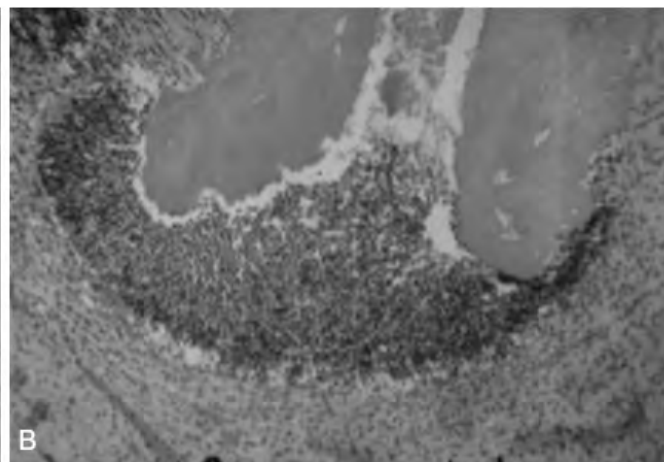
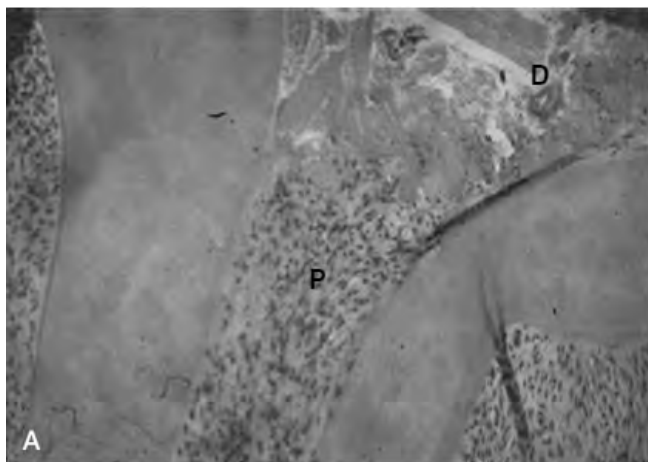
1- pathogen-associated molecular patterns

2- pattern recognition receptors



شکل ۱.۶ خروج محرک‌ها (فلش بسته) از کانال ریشه به بافت پری اپیکال منجر به التهاب (فلش باز) و جایگزینی ساختار نرمال با بافت گرانولوماتوز می‌شود.

ایمنی ذاتی سلولی دارند^(۱۹). این گیرنده‌ها میکروبه‌های مهاجم را شناسایی می‌کنند و مسیرهای سیگنال دهی که پاسخ‌های التهابی و ایمنی را برای تخریب مهاجم‌ها آغاز می‌کنند، فعال می‌کنند. حداقل ۱۳ نوع TLR با قابلیت‌های شناسایی مختلف کشف شده است. جدول ۱-۱ تعدادی از TLRها و تعاملات خاص آنها را که اخیراً شناسایی شده‌اند نشان می‌دهد.



شکل ۱.۷ A. هیچ گونه التهابی در پالپ (P) اکسپوز شده موش germ-free دیده نمی‌شود. ذرات غذایی و سایر دبری‌ها (D) به فضای پالپ چمبر رانده شدند. B. در موش‌های معمولی بعد از اکسپوز پالپ ضایعه پری اپیکال دیده شد. (Courtesy Dr. H. Stanley)

میکروبیولوژی عفونت‌های کانال ریشه

مسیرهای عفونت کانال ریشه

در شرایط نرمال پالپ و عاج دندان از میکروارگانیسم‌های حفره دهان به وسیله مینا و سمان پوشاننده ایزوله هستند. وقتی یکپارچگی این لایه‌های محافظت کننده از بین برود (به عنوان مثال در اثر پوسیدگی، شکستگی‌ها و ترک‌های ناشی از تروما، فرآیندهای ترمیمی، آنومالی‌های دندانی مادرزادی، جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه، اتریشن و ابریژن) یا به صورت طبیعی این لایه وجود نداشته باشد) مثلاً به علت شکاف در ناحیه اتصال سمان و مینا در ناحیه سرویکال ریشه)، مجموعه عاج-پالپ به حفره دهان اکسپوز می‌شوند.

جدول ۱.۱ نمونه‌هایی از TLRs و فعال کننده همراه آن

PAMP	PRR	Pathogen
LPS, Lipid A	TLR4	Gram-negative bacteria
Flagellin	TLR5	Bacteria, flagellum
dsRNA	TLR3	Virus
RNA	TLR7,8	Virus
CpG DNA	TLR9	Bacteria, DNA
PAMP	PRR	Pathogen

PAMP: Pathogen-associated molecular patterns; PRR, pattern recognition receptor



شکل ۸. ۱ رادیوگرافی اکسپوز پالپ در اثر پوسیدگی را نشان می دهد.

میکروارگانیزم ها می توانند بین جلسات، به علت از دست دادن یا نشت ترمیم موقت، شکسته شدن ساختار دندان یا از طریق دندان‌انی که برای درناژ باز گذاشته شده است وارد کانال ریشه شوند. ورود میکروارگانیزم ها بعد از پرکردن کانال ریشه نیز می تواند به علت از دست دادن یا نشت ترمیم موقت یا دائم، حین آماده سازی پست یا سایر رستوریشن های داخل کانالی بدون رابردم، شکستگی ساختار دندان، پوسیدگی راجعه که باعث اکسپوز مواد پرکردگی ریشه میشود اتفاق بیفتد. احتمال نشت بعد از اتمام درمان اندودنتیک در صورتی که ترمیم دائم با تاخیر انجام شود زیاد است.

عفونت های خارج ریشه ای با تهاجم و تکثیر میکروب در بافت های ملتهب پری اپیکال، مشخص شده و تقریباً همواره جزئی از روند عفونت های داخل ریشه ای هستند. در صورت کنترل صحیح عفونت داخل ریشه ای از طریق درمان کانال ریشه یا کشیدن دندان و درناژ چرک، عفونت خارج ریشه ای توسط دفاع میزبان مهار شده و معمولاً فروکش می کند (شکل ۹. ۱).

عفونت های اندودنتیک عفونت های مرتبط با بیوفیلم هستند

نقش میکروارگانیزم ها به عنوان عامل اتیولوژی اولیه عفونت سیستم کانال ریشه در مطالعات بنیادی که در چندین دهه گذشته منتشر شده، اثبات شده است (۱۵، ۱۶، ۲۰). در این مطالعات و آنالیزهای میکروبیولوژیکی بعدی که از نمونه های کانال ریشه های عفونی به دست آمده، نمونه ها ایزوله شده و با روش کشت پلانکتونیک (liquid) شناسایی شدند. طی دو دهه اخیر به وضوح مشخص شده است که حضور میکروارگانیزم ها در

در این شرایط خطر عفونت پالپ در اثر میکروارگانیزم های موجود در پوسیدگی، بزاق و پلاک دندان‌انی بالا می رود و هرچه عمق ضایعه بیشتر شود به علت افزایش قطر توبول های عاجی در مجاور پالپ ریسک عفونت پالپ نیز افزایش می یابد (شکل ۲. ۱ را مشاهده فرمایید).

پوسیدگی شایع ترین علت اکسپوز پالپی است (شکل ۸. ۱). هرچند امکان رسیدن میکروارگانیزم ها به پالپ از طریق اکسپوز مستقیم ناشی از درمان های ترمیمی یا تروژنیک، تروما و پاکت پرپودنتال گسترش یافته تا کانال های لترال یا اپیکال فورامن نیز وجود دارد. بعد از نکرورز پالپ، امکان تهاجم میکروارگانیزم ها به سراسر سیستم کانال ریشه که توسط مکانیزم های دفاعی میزبان مهار نشده است وجود دارد. در نتیجه تقابل بین میکروارگانیزم ها و دفاع میزبان، تغییرات التهابی در بافت های پری اپیکال اتفاق افتاده و منجر به ایجاد پرپودنتیت اپیکال می گردد.

عفونت های اندودنتیک را براساس موقعیت آناتومیک آن ها می توان به عفونت های داخل ریشه ای و خارج ریشه ای طبقه بندی کرد. میکروارگانیزم هایی که از ابتدا به بافت پالپ نکرورز هجوم آورده و کلونیزه می شوند، عفونت های داخل ریشه ای اولیه را ایجاد می کنند. میکروارگانیزم هایی که در عفونت اولیه حضور نداشتند اما حین یا پس از درمان اولیه وارد سیستم کانال ریشه شدند، عفونت های ثانویه را به وجود می آورند. هنگامی که عفونت قبل از درمان، پس از درمان رو به بهبودی رفته و بعد از مدتی دوباره عود می کند، به عفونت ثانویه مشکوک می شویم. عفونت های پایدار به دلیل وجود میکروارگانیزم های اولیه که در برابر داروهای آنتی میکروبیال داخل کانال مقاوم بوده و در سیستم کانال ریشه آماده شده باقی مانده اند، ایجاد می شوند. عفونت های پایدار و عفونت های ثانویه مسئول ایجاد مشکلات بالینی متعدد شامل اگزودای مداوم، تداوم علائم بیمار، فلرآپ های بین جلسات درمانی و شکست درمان اندودنتیک می باشند.

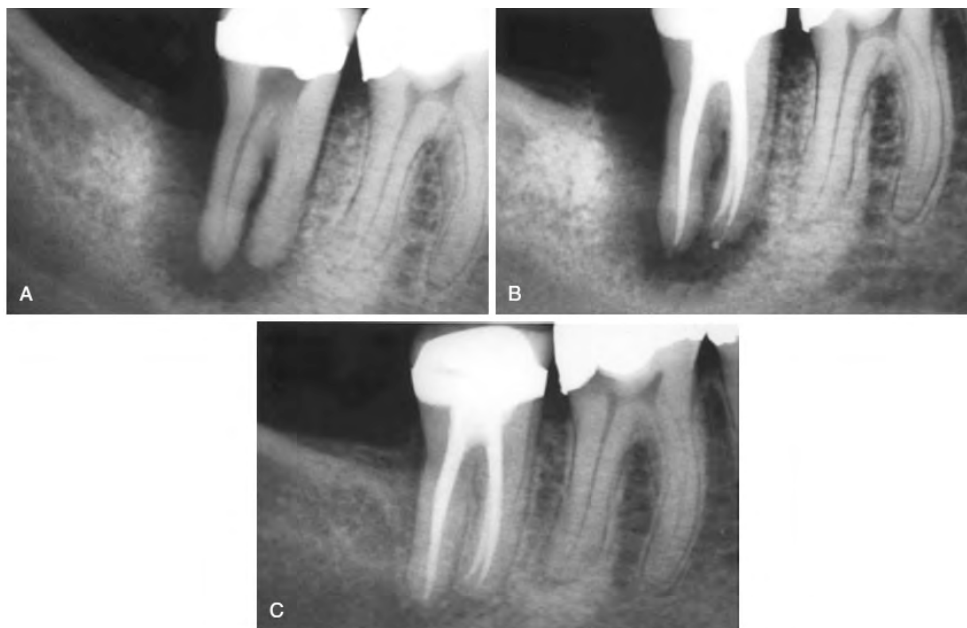
هدف از درمان کانال ریشه حذف میکروارگانیزم از سیستم کانال ریشه است. هرچند در صورت نبود تکنیک آسپتیک سختگیرانه، میکروارگانیزم های موجود در پوسیدگی و پلاک دندان‌انی، در حین درمان به دلیل عدم استفاده یا نشت رابردم امکان ورود به سیستم کانال ریشه را دارند.

فایل و وسایل آلوده از جمله سیستم انتقال عوامل آنتی میکروبیال، منابع دیگر دارای پتانسیل انتقال میکروارگانیزم به سیستم کانال ریشه حین درمان می باشند.

از رسیدن تعداد سلول‌های باکتریایی به حد آستانه مشخص گفته می‌شود. این فرایند، به میکروارگانیسم‌های موجود در بیوفیلم امکان سازمان‌دهی هماهنگ در بیان این پروتئین‌ها جهت تنظیم دانسیته جمعیت و احتمالاً ویرولانسی را می‌دهد^(۲۵). قسمت اعظم ساختار بیوفیلم یک ماتریکس به شدت هتروژن؛ متشکل از مواد پلیمری خارج سلولی (EPSs) می‌باشد که توسط سلول‌های موجود در بیوفیلم تولید شده است. ماتریکس EPS عملکردهای متعددی دارد (شکل ۱.۱۱). از لحاظ بالینی EPS میتواند به عنوان سد فیزیکی در برابر عوامل ضد میکروبی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها و ضد عفونی‌کننده‌ها عمل کند^(۲۶). سازمان دهی میکروب‌ها در قالب اجتماع چندین گونه‌ای بیوفیلم منجر به افزایش تاثیر پاتوژنی بر روی میزبان می‌گردد^(۲۷).

سیستم کانال ریشه به شکل پلانکتونیک یا گونه‌های تنها نبوده؛ بلکه به شکل اجتماع بیوفیلم با چندین گونه متشکل از میکروکلونی‌هایی که به طور غیرقابل برگشت به یک بستر یا به سطحی مانند عاج یا به یکدیگر متصل شده اند، می‌باشد^(۲۲، ۲۱). تمامی نواحی آناتومیک سیستم کانال ریشه می‌توانند پناهگاه سلول‌های میکروبی که ساختارهای بیوفیلیمی بسیار متنوع تشکیل داده اند، باشند^(۲۳، ۲۲) (شکل ۱.۱۰).

تشکیل بیوفیلم شامل اتصال سلول‌های میکروبی به یک سطح و متعاقب آن تکثیر سلول‌ها، اتصال به سایر میکروارگانیسم‌ها، تولید ماتریکس و بلوغ میکروکلونی‌ها می‌باشد. انتشار سلول‌ها اجازه تشکیل میکروکلونی‌های بیوفیلیمی جدید را می‌دهد^(۲۴). سلول‌های میکروبی تنها قسمت کوچکی از بیوفیلم را اشغال می‌کنند. Quorum sensing به بیان پروتئین‌های میکروبی خاص بعد



شکل ۱.۹. A. رادیوگرافی قبل از کار از مولر دوم با پالپ نکروتیک و شواهدی از پریودنتیت اپیکال مزمن. B. گرافی بعد از درمان دندان C. در گرافی ۲ سال بعد از درمان کانال ریشه بهبودی کامل ضایعه پری رادیکولار دیده شد.

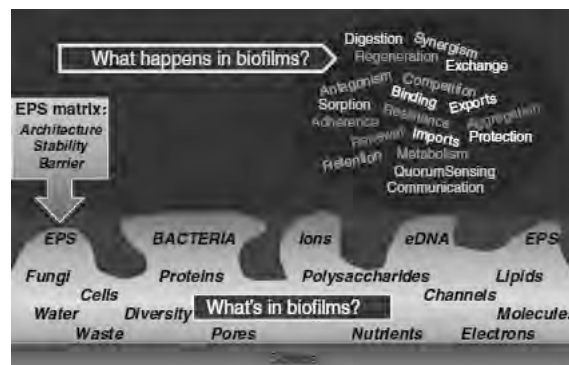
شکل ۱.۱۰. بیوفیلم داخل کانال با غلبیت کوکسی‌ها. به تراکم بالای سلول‌ها در سطح زیرین بیوفیلم و در تماس با دیواره کانال ریشه توجه کنید. (From Ricucci D, Siqueira JF Jr: Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings, J Endod 36(8):1277-1288, 2010).



بیولوژی مولکولی مستقل از کشت دوباره تعریف شده اند. این مطالعات هم نتایج مطالعات کشت را تایید کرده و هم به میزان زیادی دانش ما را افزایش داده اند. بسیاری از گونه هایی که در گذشته در مطالعات وابسته به کشت به تعداد بالایی شناسایی شده و به عنوان پاتوژن های فرضی در نظر گرفته می شدند، با استفاده از تکنیک های مولکولی نیز با شیوع برابر یا حتی بالاتر دیده شده اند که ارتباط با علت ایجاد پریدنتیت اپیکال را قوی تر میکند. تکنولوژی مولکولی امکان شناسایی بسیاری از پاتوژن های فرضی جدید را که در گذشته در نمونه های به دست آمده از عفونت های اندودنتیک یافت نشده بودند، فراهم کرده است^(۴۰،۴۱). مرور ۱۲ مطالعه که از متد next-generation DNA sequencing (pyrosequencing) برای ارزیابی میکروبیوم عفونت های اندودنتیک استفاده کردند، گزارش های متعدد قبلی مبنی بر تنوع میکروبیال را تایید کردند. فراوان ترین فیلا شامل Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, Actinobacteria و Fusobacteria بودند. بیشترین دسته ی شناخته شده Prevotella, Fusobacterium, Porphyromonas, Parvimonas, Streptococcus بودند^(۴۲) (شکل ۱۲، ۱).

بسیاری از میکروارگانیسم ها که از عفونت های اندودنتیک جدا شده اند به عنوان فلور طبیعی^۱ در حفره دهان نیز شناسایی شده اند. تبدیل "باکتری های بی آزار" حفره دهان به "پاتوژن های" کانال ریشه احتمالاً بیانگر توانایی ذاتی برای روشن کردن ژن هایی است که توانایی بقا و تکثیر در شرایط مختلف محیطی را ممکن و طیفی از فاکتورهای ویرولانس را کدگذاری می کنند (شکل ۱۳، ۱). اولین فاکتور ویرولانس گزارش شده مرتبط با عفونت های اندودنتیک، لیپوپلی ساکارید (اندوتوکسین) بوده که فاکتور ویرولانس تولید شده توسط باکتری های گرم منفی می باشد^(۴۳).

پیشنهاد شده است که وقتی برخی گونه های میکروبی خاص قسمتی از میکروبیوم اندودنتال را تشکیل دهند، علایم بیمار افزایش می یابد. با این وجود، همین گونه ها را می توان در موارد بدون علامت با شیوع مشابه با موارد علامتدار یافت. این اختلاف آشکار را می توان تا حدی با تغییرات بیان فاکتورهای ویرولانس توسط سویه های مختلف از همان گونه توضیح داد. آنالیز پروتئین (metaproteome) عفونت های اندودنتیک در کنار پاسخ میزبان، قدم های آینده برای درک بهتر تقابل بین میکروبیوم عفونت های اندودنتیک و میزبان در تمام مراحل عفونت و بهبودی هستند^(۴۴،۴۵).



شکل ۱۱. ویژگی های بیوفیلم ها که از ماده پلیمری خارج سلولی (EPS) ایجاد می شوند. From Flemming HC: EPS-then and now. (Microorganisms 4[4]:pii: E41, 2016 Nov 18)

میکروبیوم عفونت های اندودنتیک

بیش از یک قرن است که شناسایی گونه های خاص میکروارگانیسم ها در عفونت های اندودنتیک به کانون اصلی علاقه و توجه تبدیل شده است^(۳۸). مطالعات با استفاده از روشهای وابسته به کشت، گونه های مختلفی را کشف کرده است که به عنوان پاتوژن های اندودنتیک قلمداد شده اند. میکروبیوم عاج پوسیده که منجر به پالپیت و به دنبال آن عفونت اندودنتیک می شود شامل تعداد بسیار زیادی از لاکتوباسیل^(۳۹)، باکتری های گرم منفی^(۴۰) و گونه هایی از Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria می باشد. عفونت های اولیه کانال ریشه پناهگاه جمعیت چندین گونه های باکتری های گرم مثبت و گرم منفی بی هوازی و اختیاری و اجباری، اسپروکت ها، مخمرها، Archaea و سایر گونه های شناخته نشده می باشد^(۳۲-۳۶). علاوه بر این ویروس اپشتین بار ممکن است با پالپیت برگشت ناپذیر و پریدنتیت اپیکال^(۳۷)، و ویروس پاپیلوما و هرپس ویروس انسانی در اگزودای حاصل از آبسه های حاد اپیکال یافت شوند^(۳۸).

از گذشته میکروارگانیسم ها بر اساس مورفولوژی به دسته های cocci, rods, spirilla و بر اساس ویژگی های دیواره سلولی به دو دسته گرم مثبت و گرم منفی، و بر اساس تحمل اکسیژن به دو دسته بی هوازی و بی هوازی اختیاری تقسیم بندی می شوند. دسته هایی که از عفونت های کانال ریشه علامت دار و بدون علامت کشت شده اند، شامل Porphyromonas, Prevotella, Streptococcus, Peptostreptococcus, Fusobacterium, monas, Actinomyces, Enterococcus, Lactobacillus, coccus, Propionibacterium و Candida^(۳۹،۴۰) می باشند (جدول ۲، ۱). اخیراً میکروبیوم عفونت های اندودنتیک با استفاده از تکنیکهای

جدول ۱.۲. باکتری‌های نشان داده شده در عفونت اندودنتیک

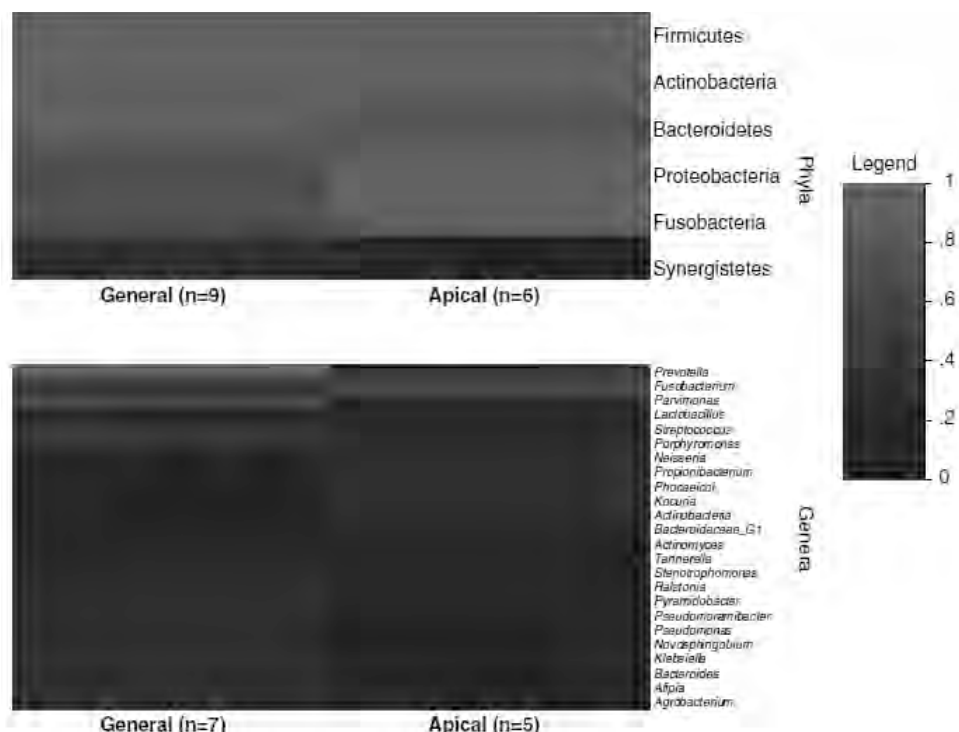
GRAM-NEGATIVE BACTERIA		GRAM-POSITIVE BACTERIA	
Anaerobes	Facultatives	Anaerobes	Facultatives
Rods		Rods	
<i>Dialister</i>	<i>Capnocytophaga</i>	<i>Actinomyces</i>	<i>Actinomyces</i>
<i>Porphyromonas</i>	<i>Eikenella</i>	<i>Pseudoramibacter</i>	<i>Corynebacterium</i>
<i>Tannerella</i>	<i>Haemophilus</i>	<i>Filifactor</i>	<i>Lactobacillus</i>
<i>Prevotella</i>		<i>Eubacterium</i>	
<i>Fusobacterium</i>		<i>Mogibacterium</i>	
<i>Campylobacter</i>		<i>Propionibacterium</i>	
<i>Pyramidobacter</i>		<i>Eggerthella</i>	
<i>Catonella</i>		<i>Olsonella</i>	
<i>Selenomonas</i>		<i>Bifidobacterium</i>	
<i>Centipeda</i>		<i>Slackia</i>	
		<i>Atopobium</i>	
		<i>Solobacterium</i>	
		<i>Lactobacillus</i>	
Cocci		Cocci	
<i>Veillonella</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Parvimonas</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Megasphaera</i>		<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Enterococcus</i>
		<i>Finegoldia</i>	<i>Granulicatella</i>
		<i>Peptoniphilus</i>	
		<i>Anaerococcus</i>	
		<i>Streptococcus</i>	
		<i>Gemella</i>	
<i>Spirilla</i>			
<i>Treponema</i>			

مطالعات نشان داده اند پاسخ التهابی در پالپ با تغییرات متعدد سلولی و مولکولی مرتبط است (ویدئو ۲، ۱). به نظر می رسد میزان تحریکات موجب ایجاد سطح مشخصی از التهاب می شود. این ارتباط پاسخ التهابی با سطح تحریکات، از طریق ایجاد تعادل بین فاکتورهای پیش التهابی و ضد التهابی پالپ هماهنگ شده است. بر اساس واکنش فاکتورهای پالپی به محیط خارجی، شرایط پالپ بدتر شده یا بهبود میابد. پاسخ‌های سلولی شامل افزایش سلول‌های التهابی، به طور ویژه نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، ماکروفاژها، پلاسماسل‌ها، ماست سل‌ها و دندریتیک سل‌ها می‌باشد (شکل ۱.۵ تا ۱.۱۷). شدت پاسخ التهابی با عمق ضایعه پوسیدگی مرتبط است^(۴۶). سلول‌های غیرالتهابی مانند ادنتوبلاست‌ها و فیبروبلاست‌ها نیز در پاسخ التهابی شرکت می‌کنند. نشان داده شده است که ادنتوبلاست‌ها، TLRها، سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و دیفنسین‌ها را بیان می‌کنند^(۴۷). به هر حال میزان شرکت سلول‌های غیرالتهابی در التهاب نسبت به سلول‌های التهابی مثل نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها بسیار کمتر است. اخیراً یک مطالعه ارتباط خوب و منطقی بین علائم و نشانه‌های بالینی و وضعیت هیستولوژیک پالپ در مواردی با ضایعات پوسیدگی نشان داده است^(۴۸). در این مطالعه به نظر می‌رسد، ورود میکروب به درون پالپ که نشان دهنده بیماری شدید است محدود به مواردی است که از نظر بالینی به عنوان پالپیت برگشت‌ناپذیر تشخیص داده شده‌اند.

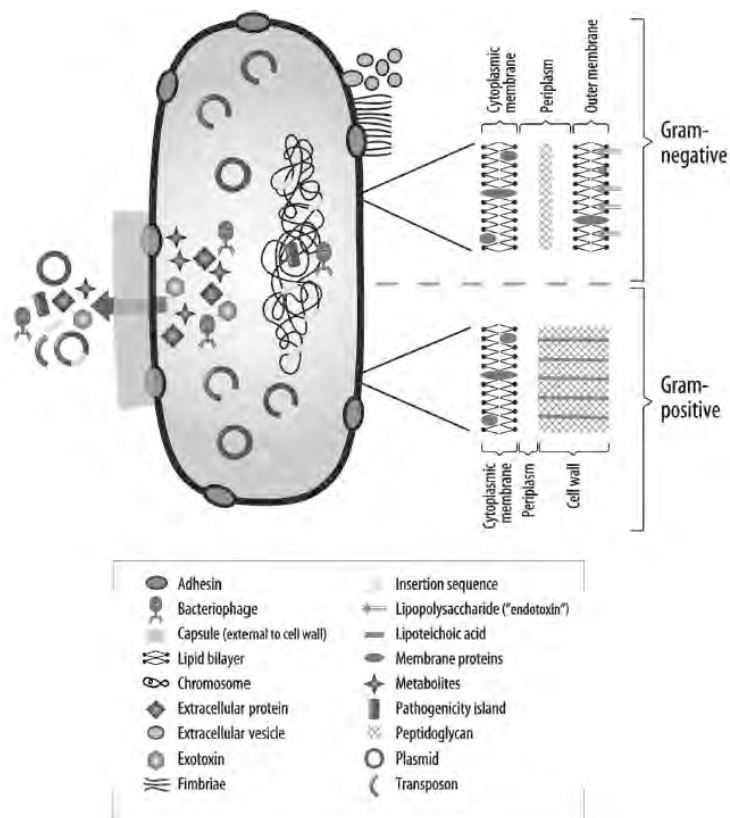
بیماری‌های پالپ

پاسخ میزبان در پالپ دندان

پاسخ پالپ دندان به تحریکات میکروبی و سایر تحریکات فیزیکی و شیمیایی مشابه پاسخ سایر بافت‌های همبندی می‌باشد. مطابق با محلی که تحریک به آن ناحیه رسیده، یک فرایند التهابی در پالپ آغاز می‌شود. به عنوان مثال از نظر هیستولوژیک دیده شده است که در یک ضایعه پوسیدگی اولیه (incipient) در عمق یک شیار اکلوزال، پالپ انتهای توبول عاجی تحت تاثیر قرار گرفته و دچار التهاب اندکی می‌شود. هرچه این ضایعه پوسیدگی در عاج عمیق‌تر نفوذ کند، این التهاب نیز از طریق پالپ تاجی پیشرفت می‌کند تا جایی که به تدریج تحریکات میکروبی در تعداد زیاد به پالپ هجوم آورده و منجر به التهاب شدید می‌شوند (شکل ۱.۱۴). برخلاف سایر بافت‌های همبندی، پالپ دندانی فاقد گردش خون جانبی است و با دیواره‌های سخت عاجی محصور شده است. بنابراین در طی پروسه‌ی بیماری در یک نقطه‌ی مشخص، فرایند التهاب از حالت برگشت‌پذیر (که امکان پاسخ مطلوب به درمان‌های محافظه‌کارانه و بهبودی تدریجی وجود دارد) به پالپیت برگشت‌ناپذیر تغییر می‌یابد. تغییر پالپیت برگشت‌پذیر به برگشت‌ناپذیر از نظر بالینی مهم است زیرا تعیین‌کننده روش مناسبی است که باید برای درمان آن استفاده شود.

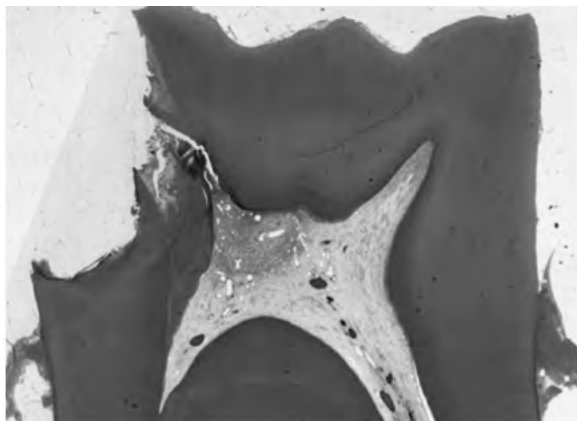


شکل ۱.۲ نقشه حرارتی شیوع اجتماع باکتریال کانال ریشه در ۱۵ گروه میکروبیوم کانال ریشه جمع آوری شده از ۱۲ مطالعه که از متد next-generation DNA sequencing استفاده نموده اند. پروفایل میکروبیوم ها به دو دسته نمونه های کلی (کل کانال ریشه) و اپیکال تقسیم بندی شدند. معیار نقشه حرارتی با استفاده از تاکسا از ۰ تا ۱ تقسیم شده "۱" نمایانگر این است که همه نمونه ها تاکسای مشخص را در ۵ فیلا یا دسته ای بالاتر خود دارند در حالی که "۰" نشان دهنده عدم وجود آن تاکسا در ۵ فیلا یا دسته ای بالاتر می باشد. (From Shin JM, Luo T, Lee KH, et al: Deciphering endodontic microbial communities by next-generation sequencing, J Endod 44[7]:1080-87, 2018)

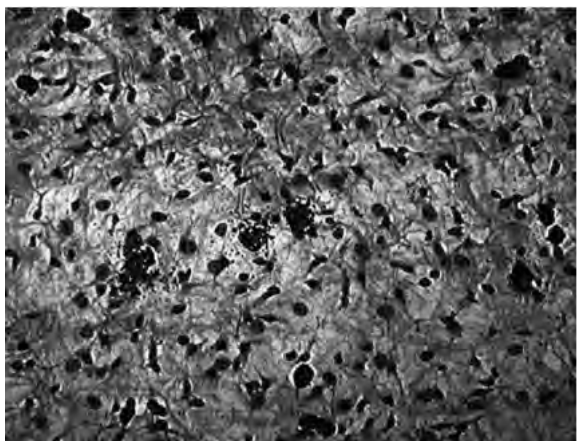


شکل ۱.۳ فاکتورهای ویروالانس بالقوه مربوط به یک سلول باکتریایی. (From Sedgley CM. Virulence of endodontic bacterial pathogens. In Fouad AF, editor: Endodontic microbiology, Ames, IA, 2009, Wiley Blackwell Publishing, pp. 130-151)

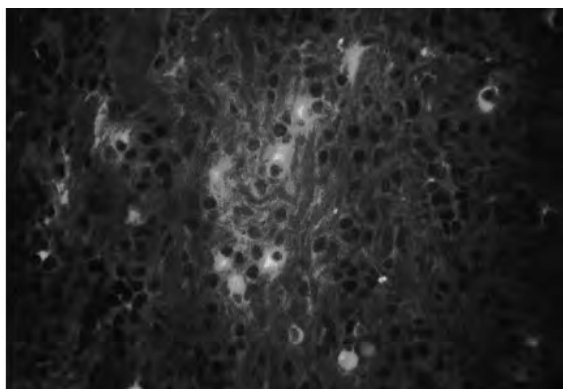
(داخلی یا خارجی) هنگامی به صورت بالینی تشخیص داده می‌شوند که اندازه آن‌ها افزایش یافته و حتی اگر علائمی نداشته باشند باز هم به عنوان پاتولوژیک در نظر گرفته می‌شوند.



شکل ۱۴. ۱ پاسخ التهابی موضعی در محل اکسپوزر پالپی ناشی از پوسیدگی که به طور عمده از لکوسیت‌های PMNs تشکیل شده است. باقی مانده پالپ تاجی تقریباً خالی از سلول‌های التهابی است. (Courtesy Dr. J.H. Simon)



شکل ۱۵. ۱ ماست سل‌ها و اُستروکیت‌ها به صورت سلول‌های سیاه رنگ در این پالپ ملتهب دندان انسان دیده می‌شوند.



شکل ۱۶. ۱ برخی پلاسماسل‌ها در پالپ ملتهب دندان انسان برای IgM رنگ می‌گیرند که نشان دهنده فعالیت ایمونولوژیک می‌باشد.

در سال‌های اخیر علاقه‌ی زیادی به واسطه‌های مولکولی التهاب پالپی وجود داشته است. برخی از واسطه‌های التهابی به طور مستقیم با افزایش درد پالپی و تشخیص بالینی پالپیت برگشت‌ناپذیر علامت دار مرتبط هستند. این واسطه‌ها شامل پروستاگلاندین‌ها، نوروپپتیدها، برادیکینین، سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و ماتریکس متالوپروتئینازها می‌باشد^(۴۹،۵۰). عصب‌دهی پالپ عمدتاً توسط فیبرهای حسی انجام می‌شود. طی پروسه التهاب گیرنده‌های درد پالپ شروع به جوانه زدن کرده و افزایش ترشح نوروپپتیدهایی مثل substance P و CGRP اتفاق می‌افتد. این واسطه‌ها باعث کاهش آستانه درد و افزایش نفوذپذیری عروق خونی به سلول‌های التهابی می‌شوند. توانایی سازش پالپ برای بقا در شرایط التهابی شدید در مقایسه با سایر بافت‌های همبند، را می‌توان از طریق تفاوت پاسخ به تروما بین دندان‌های با اپکس نابالغ و دندان‌های با اپکس بالغ تفسیر کرد. بعد از آسیب‌های جابجایی مثل اکستروژن، اینترروژن یا حتی اوالژن کامل و رپلنت، احتمال حفظ حیات پالپ (یا خون‌رسانی مجدد) دندان‌های با اپکس نابالغ بسیار بیشتر از دندان‌های با اپکس بالغ است. این تفاوت به طور اولیه با گردش خون جانبی در دندان‌های با اپکس نابالغ که مزیت داشتن فورامن اپیکال وسیع را دارند، مرتبط است.

در بعضی مواقع بررسی رادیوگرافیک پالپ دندان افزایش معدنی شدن و رسوب بافت‌های سخت عاجی را نشان می‌دهد. افزایش معدنی شدن به تدریج در طول زندگی به دلیل رسوب عاج ثانویه اتفاق می‌افتد. هرچند در نتیجه آسیب‌های تروماتیک افزایش قابل توجهی در معدنی شدن دندان یا دندان‌های تروماتیزه شده دیده می‌شود. افزایش نواحی معدنی سازی (mineralization) که معمولاً به آن سنگ‌های پالپی (pulp stones) می‌گویند، با پوسیدگی یا ترمیم‌های عمیق هم ارتباط دارد. پالپ استون‌های وسیع همچنین با بیماری‌های قلبی عروقی^(۵۱) و با مصرف داروهای statin مرتبط است^(۵۲). افزایش معدنی شدن پالپ حتی هنگامی که تمام فضای کانال را مسدود کند (شکل ۱۸. ۱)، در فقدان علائم یا بیماری اپیکال، پاتولوژیک در نظر گرفته نمی‌شود. هرچند درمان کانال ریشه در بیماری‌های پالپی که در این شرایط به وجود می‌آیند بسیار چالش برانگیز است.

با شیوع کمتر؛ ممکن است در پالپ نقایص تحلیلی داخلی رخ دهد (شکل ۱۹. ۱). سلول‌های آغازگر تحلیل معمولاً استئوکلاست‌ها یا ادنتوکلاست‌ها هستند که جزء ساکنین نرمال پالپ سالم نیستند. این سلول‌ها که از مونوسیت‌ها منشأ می‌گیرند، واسطه‌های نرمال turnover استخوان می‌باشند و در PDL و استخوان آلوئولار حضور دارند. نقایص تحلیلی