

Ο ρόλος της Ιντερλευκίνης στη εξωτερική ακρορριζική απορρόφηση ρίζας κατά την ορθοδοντική θεραπεία

Γ. ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ¹, Κ. ΛΥΡΟΥΔΙΑ²

Εργαστήριο Ενδοδοντολογίας, Οδοντιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ.

The role of Interleukin in external apical root resorption during orthodontic therapy

G. GEORGIADOU¹, K. LYROUDIA²

Department of Endodontology, School of Dentistry, Faculty of Health Sciences, A.U.TH.

Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Αναπόφευκτη ιατρογενής επιπλοκή της ορθοδοντικής θεραπείας αποτελεί η ορθοδοντικά προκαλούμενη φλεγμονώδης απορρόφηση της ρίζας, στην οποία το απορροφημένο ακρορριζικό τμήμα της ρίζας αντικαθίσταται από φυσιολογικό οστό. Η ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών εξασφαλίζεται με την οστική απορρόφηση στην περιοχή πίεσης του περιοδοντικού συνδέσμου και την εναπόθεση οστού στην περιοχή τάσης.

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρουσίαση του ρόλου της Ιντερλευκίνης στην εξωτερική ακρορριζική απορρόφηση της ρίζας κατά την ορθοδοντική θεραπεία.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Πραγματοποιήθηκε εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων pubmed, με τη χρήση κατάλληλων λέξεων-κλειδίων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής δοντιών υπό ορθοδοντική θεραπεία ανιχνεύονται υψηλές συγκεντρώσεις φλεγμονωδών κυτοκινών. Αυτές οι κυτοκίνες αποτελούν εξωκυττάρια σηματοδοτικές πρωτεΐνες και παρέχουν πληροφορίες για τον τοπικό κυτταρικό μεταβολισμό και ενεργοποιούν τον οστικό ανασχηματισμό. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι η οικογένεια των Ιντερλευκινών που διακρίνεται σε πολλά είδη. Οι Ιντερλευκίνες σχετίζονται με την φλεγμονώδη απορρόφηση ρίζας κατά την ορθοδοντική θεραπεία, καθώς κάποιες μορφές επηρεάζουν θετικά και άλλες αρνητικά την απορρόφηση των ριζών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμες πειραματικές και κλινικές μελέτες που αποδεικνύουν τη συμμετοχή της Ιντερλευκίνης στην εξωτερική ακρορριζική απορρόφηση της ρίζας μετά από ορθοδοντική θεραπεία. Ορισμένα είδη Ιντερλευκίνης ευνοούν αυτήν την απορρόφηση, ενώ άλλα αναστέλλουν την απορρόφηση των ριζών όπως και την ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Ιντερλευκίνη (IL), φλεγμονώδης απορρόφηση ρίζας, ορθοδοντική θεραπεία

Summary

INTRODUCTION: Orthodontically induced inflammatory root resorption is an inevitable iatrogenic complication of orthodontic therapy, in which the absorbed apical part of the root is replaced by normal bone. Orthodontic tooth movement is achieved by bone resorption in the compression side of the periodontal ligament and bone formation in the tension side.

AIM: The presentation of the role of Interleukin in external apical root resorption during orthodontic therapy.

MATERIALS-METHODS: Extensive review of the literature in the database "pubmed" with the suitable key-words.

RESULTS: High concentrations of inflammatory cytokines have been detected in gingival crevicular fluid of teeth under orthodontic treatment. These cytokines are extracellular signaling proteins and provide information about local cellular metabolism and activate bone remodeling. The most important cytokine is the family of Interleukins, which is divided into several types. Interleukins are associated with inflammatory root resorption during orthodontic therapy, as some types influence positively and others negatively the resorption of roots.

CONCLUSIONS: There are numerous experimental and clinical studies in bibliography that prove the contribution of Interleukin in external apical root resorption after orthodontic therapy. Some types benefit root resorption while others inhibit the resorption as well as the orthodontic tooth movement.

KEY WORDS: Interleukin (IL), inflammatory root resorption, orthodontic treatment

Στάλθηκε στις 18.12.2015. Εγκρίθηκε στις 20.1.2016.

¹ Οδοντίατρος

² Καθηγήτρια Ενδοδοντολογίας

Received on 18th Dec., 2015. Accepted on 20th Jan., 2016.

¹ Dentist

² Professor of Endodontology

Εισαγωγή

Η απορρόφηση της ρίζας είναι μια φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση που σχετίζεται με την απώλεια οδοντικής ουσίας από κλαστικά κύτταρα¹. Η διαδικασία της απορρόφησης ξεκινά κάτω από την επιθηλιακή πρόσφυση των ούλων, εκτεινόμενη ακρορριζικά ή/και μυλικά κατά μήκος της οδοντίνης της ρίζας. Συνήθως, ακόμα και σε προχωρημένα στάδια, η απορρόφηση παραμένει ασυμπτωματική. Ωστόσο, το λεπτό στρώμα οδοντίνης που παραμένει κινδυνεύει από διάτρηση κατά την αφαίρεση του κοκκιδώδους ιστού, και μπορεί να απαιτηθεί ενδοδοντική θεραπεία². Η απορρόφηση του φατνιακού οστού και της ρίζας προκαλείται από κλαστικά κύτταρα, τους οστεοκλάστες και τους οδοντοκλάστες. Τα κύτταρα αυτά προέρχονται από μονοκύτταρα πρόδρομα κύτταρα της σειράς των μονοκυττάρων/μακροφάγων του αιμοποιητικού ιστού, και φτάνουν στους ιστούς-στόχους μετά από φυσιολογικά ή παθολογικά ερεθίσματα³. Οι οστεοκλάστες είναι πολυκύτταρα γιγαντοκύτταρα με ανώμαλα όρια, υπεύθυνα για την οστική απορρόφηση. Σχηματίζονται από την σύντηξη μονοκύτταρων πρόδρομων κυττάρων, που φτάνουν στην περιοχή της απορρόφησης με την αιματική κυκλοφορία. Η διαφοροποίησή τους ελέγχεται από παράγοντες, όπως οι RANKL και OPG, που προέρχονται από τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών ή βρίσκονται στους ώριμους οστεοβλάστες⁴. Οι οδοντοκλάστες μοιολογικά με τους οστεοκλάστες. Είναι πολυκύτταρα κύτταρα, με 10 ή λιγότερους πυρήνες και έχουν ανώμαλα όρια. Σε σύγκριση με τους οστεοκλάστες, έχουν μικρότερο μέγεθος, λιγότερους πυρήνες και σχηματίζουν μικρότερα κενά απορρόφησης. Και τα δύο είδη κυττάρων εμφανίζουν έντονη δραστηριότητα όξινης φωσφατάσης και έχουν παρόμοιες ενζυματικές ιδιότητες και μοντέλα απορρόφησης⁵. Ορισμένοι οδοντοκλάστες εντοπίζονται στην πλευρά της απορροφημένης ρίζας, φανερώνοντας τον κεντρικό τους ρόλο σε αυτήν την απορρόφηση⁶. Η εξωτερική απορρόφηση ρίζας μπορεί να αποδοθεί σε δύο κατηγορίες παραγόντων:

- **Τοπικοί Παράγοντες:** ορθοδοντική θεραπεία, τραύμα, περιακρορριζική ή περιοδοντική φλεγμονή, όγκοι, κύστεις, συγκλεισιακή φόρτιση, υπεράριθμα δόντια, επανεμφύτευση δοντιών^{7,8}.
- **Συστηματικοί Παράγοντες:** υπερπαραθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, υποφωσφαταιμία, υπερφωσφαταιμία, νόσος του Gaucher, νόσος του Paget, σύνδρομο Goltz, σύνδρομο Papillon-Lefevre, σύνδρομο Turner και διατροφικές συνήθειες⁹⁻¹¹.

Έχουν εντοπιστεί πέντε μορφές ιδιοπαθούς εξωτερικής απορρόφησης ρίζας:

- Εντοπισμένη Ιδιοπαθής Αυχενική Απορρόφηση
- Πολλαπλή Ιδιοπαθής Αυχενική Απορρόφηση
- Εντοπισμένη Ιδιοπαθής Ακρορριζική Απορρόφηση
- Πολλαπλή Ιδιοπαθής Ακρορριζική Απορρόφηση
- Πολλαπλή Ιδιοπαθής Αυχενο-Ακρορριζική Απορρόφηση¹².

Η εξωτερική ακρορριζική απορρόφηση ρίζας περιλαμβάνει τη μείωση της δομής της ρίζας στην ακρορριζική περιοχή, οδηγώντας σε κινητικότητα του δοντιού χωρίς να επηρεάζει τη μακροβιότητά του¹³. Συνήθως οι ασθενείς δεν εμφανίζουν συμπτώματα παρά μόνο κινητικότητα του δοντιού που έχει προσβληθεί, και η απορρόφηση ανακαλύπτεται μετά από τυχαίο ακτινογραφικό έλεγχο¹⁴. Συνήθη χαρακτηριστικά της πολλαπλούς ιδιοπαθούς εξωτερικής ακρορριζικής απορρόφησης ρίζας αποτελούν τα παρακάτω:

- Κλινικώς υγιή δοντια και περιοδοντικοί ιστοί
- Εμφάνιση της απορρόφησης σε ζωντανά ή ενδοδοντικά θεραπευμένα δόντια
- Έλλειψη περιοδοντικής και περιακρορριζικής φλεγμονής
- Φυσιολογικό φατνιακό οστό
- Απουσία τοπικών αιτιολογικών παραγόντων
- Απουσία συμπτωμάτων, σε προχωρημένο στάδιο εμφάνιση κινητικότητας
- Τυχαίο ακτινογραφικό εύρημα
- Συμμετρική εμφάνιση της απορρόφησης της ρίζας¹⁵

Οι παράγοντες κινδύνου για την εξωτερική ακρορριζική απορρόφηση της ρίζας διακρίνονται σε εκείνους που σχετίζονται α) με τον ασθενή και β) με την ορθοδοντική θεραπεία, καθώς έχει αποδειχθεί πως η απορρόφηση ρίζας αποτελεί πιθανή ιατρογενή επιπλοκή της ορθοδοντικής θεραπείας¹⁶. Στους σχετιζόμενους με τον ασθενή ανήκουν οι γενετικοί και συστηματικοί παράγοντες, το άσθμα και οι αλλεργίες, ο χρόνιος αλκοολισμός, η σοβαρότητα των συγκλεισιακών προβλημάτων, η μορφολογία των ριζών και των δοντιών, προηγούμενο ιστορικό απορρόφησης ρίζας, η πυκνότητα του φατνιακού οστού, η εγγύτητα της ρίζας στο φλοιώδες οστό, προηγούμενη ενδοδοντική θεραπεία, η ηλικία και το φύλο των ασθενών. Στους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ορθοδοντική θεραπεία ανήκουν η διάρκεια της θεραπείας, το μέγεθος των εφαρμοζόμενων δυνάμεων, η κατεύθυνση της οδοντικής μετακίνησης, το μέγεθος της μετατόπισης του ακρορριζίου και η μέθοδος εφαρμογής των δυνάμεων¹⁷.

Η θεραπεία της πολλαπλούς ιδιοπαθούς εξωτερικής ακρορριζικής απορρόφησης ρίζας εξαρτάται από τα υπάρχοντα συμπτώματα και την έκταση και σοβαρότητα της απορρόφησης. Η συνήθης θεραπεία

περιλαμβάνει την εξαγωγή του προσβεβλημένου δοντιού με φτωχή πρόγνωση και μακροχρόνια παρακολούθηση της λοιπής οδοντοφυΐας ακτινογραφικά, με περιοδοντικές μετρήσεις, τεστ ευαισθησίας και παρακολούθηση των συμπτωμάτων του ασθενούς¹⁴. Επίσης συστήνεται η αποφυγή πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, όπως της υπέρμετρης συγκλεισιακής φόρτισης, του συγκλεισιακού τραύματος και η αντιμετώπιση τυχών συγκλεισιακών παρεμβολών¹⁸. Μια πιο επεμβατική προσέγγιση αποτελεί η ενδοδοντική θεραπεία¹⁹.

Μηχανισμός ορθοδοντικής μετακίνησης δοντιών- Η συμβολή κυτοκινών

Μεγάλες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών κυτοκινών έχουν εντοπιστεί στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής σε δόντια που μετακινούνται ορθοδοντικά²⁰⁻²². Οι ορθοδοντικές δυνάμεις προάγουν μια άσηπτη φλεγμονώδη απάντηση και στα αρχικά στάδια της οδοντικής μετακίνησης σημειώνεται αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας και κυτταρική διήθηση από λευκοκύτταρα^{23,24}. Μεταναστευτικά αμυντικά κύτταρα μαζί με τοπικά κύτταρα, όπως ινοβλάστες και οστεοβλάστες, παράγουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες που περιλαμβάνουν παράγοντες που προέρχονται από λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, παράγοντες διέγερσης σχηματισμού αποικιών, αυξητικούς παράγοντες και χημειοτακτικούς παράγοντες^{25,26}. Οι κυτοκίνες στην περιοχή των ούλων κατά την διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας παρέχουν πληροφορίες για τον τοπικό κυτταρικό μεταβολισμό, αντανακλώντας την κατάσταση της περιοδοντικής υγείας και του οστικού ανασχηματισμού. Από πολλούς ερευνητές έχει βρεθεί έκφραση κυτοκινών στην περιοχή των ούλων κατά την ορθοδοντική μετακίνηση δοντιών²⁷. Η έκφραση αυτών των πρωτεϊνών στον οστικό ανασχηματισμό είναι σημαντική, καθώς ο ρυθμός της οδοντικής μετακίνησης συσχετίζεται με την αποτελεσματικότητα του οστικού ανασχηματισμού στη φαντασική απόφυση. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια με ανεπάρκεια του υποδοχέα TNF-α, φάνηκε χαμηλότερος ρυθμός οδοντικής μετακίνησης με την εφαρμογή ορθοδοντικών δυνάμεων²⁷.

Έχει προταθεί ότι κυτοκίνες και άλλοι μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως η προσταγλανδίνη E-2²⁸, μπορούν να ενεργοποιήσουν τον οστικό ανασχηματισμό που χαρακτηρίζεται από οστική απορρόφηση στην περιοχή πίεσης και την εναπόθεση οστού στην περιοχή τάσης του περιοδοντικού συνδέσμου²¹. Ένας πιθανός μηχανισμός που οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες επηρεάζουν τον οστικό ανασχηματισμό είναι μέσω της πρόσληψης πρόδρομων οστεοκλαστών από την κυκλοφορία, η ωρίμανσή τους και η ενεργοποίησή τους. Οι κυριότερες φλεγμονώδεις

κυτοκίνες είναι η Ιντερλευκίνη (IL), ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α (TNF-α), η Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) και ο Παράγοντας Διαφοροποίησης Οστεοκλαστών. Υπάρχουν μορφές Ιντερλευκινών που έχουν σχετιστεί με τη φλεγμονώδη απορρόφηση της ρίζας κατά την ορθοδοντική θεραπεία, όπως οι IL-1, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12 και IL-17. Πολλές κυτοκίνες που προάγουν τον οστεοκλαστικό σχηματισμό και την οστεοκλαστική ενεργοποίηση, όπως οι IL-1, IL-6 και ο TNFα²⁹, έχουν ανιχνευτεί στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής κατά την ορθοδοντική θεραπεία^{30,31}. Η Ιντερλευκίνη IL-6, η IL-17 και ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας-β (TGF-β) επάγουν τον οστεοκλαστικό σχηματισμό και αυξάνουν την οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες. Αντίθετα, οι IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18 και η IFN-γ αναστέλλουν τον οστεοκλαστικό σχηματισμό καθώς και ποικίλες λειτουργίες των οστεοκλαστών. Οι κυτοκίνες IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, RANKL, M-CSF, TGF-β, IL-2 και IFN-γ έχουν βρεθεί σε αυξημένες ποσότητες τοπικά κατά τη διάρκεια ορθοδοντικής οδοντικής μετακίνησης και ενδέχεται να επηρεάζουν τον οστεοκλαστικό σχηματισμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας²⁷.

Δύο ακόμη κυτοκίνες που ευθύνονται για τον σχηματισμό οστεοκλαστών από αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα είναι ο παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων (M-CSF) και το συνδυαστικό υπόστρωμα του ενεργοποιητή του υποδοχέα-κΒ (RANKL). Η κυτοκίνη RANKL ανήκει στην οικογένεια των παραγόντων νέκρωσης των όγκων (TNF) και είναι απαραίτητη για την πρόκληση της οστεοκλαστογένεσης. Παράγεται από τους οστεοβλάστες και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών και τα σήματά της μεταδιεγείρονται από τον ειδικό υποδοχέα RANK. Το σύστημα RANKL/RANK διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην οστεοκλαστική ενεργοποίηση κατά την ορθοδοντική θεραπεία. Η RANKL έχει εντοπιστεί σε οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα, ινοβλάστες και σε οστεοκλάστες κατά την εφαρμογή ορθοδοντικών δυνάμεων³². Το σύστημα RANKL/RANK πιθανά να ρυθμίζει ακόμα και τη φυσική διαδικασία της απορρόφησης της ρίζας στα νεογιλά δόντια. Έχει εντοπιστεί mRNA της RANK σε ιστούς εμπλεκόμενους με απορρόφηση ρίζας κατά την εφαρμογή ορθοδοντικών δυνάμεων³³. Οι RANKL και RANK ελέγχουν την οστική απορρόφηση ρυθμίζοντας τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών³⁴. Κατά την ορθοδοντική μετακίνηση έχει βρεθεί αυξημένη συγκέντρωση της RANKL στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής³⁵.

Ορθοδοντικά προκαλούμενη απορρόφηση της ρίζας

Η ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών επιτυγχάνεται με τη συνεχιζόμενη οστική απορρόφηση στην περιοχή πίεσης και τον ταυτόχρονο οστικό

σηματισμό στην πλευρά τάσης. Κατά την οδοντική μετακίνηση υπό την επίδραση ορθοδοντικών δυνάμεων συμβαίνει αναδιάταξη οδοντικών και περιοδοντικών ιστών, συμπεριλαμβανομένων του οδοντικού πολφού, του περιοδοντικού συνδέσμου, του φατνιακού οστού και των ούλων. Η ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών ακολουθείται από μια αναπόφευκτη παθολογική συνέπεια, την ορθοδοντικά προκαλούμενη φλεγμονώδη απορρόφηση της ρίζας (orthodontically induced inflammatory root resorption, OIIRR). Πρόκειται για μια απρόβλεπτη ιατρογενή διαταραχή κατά τη διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας, κατά την οποία το απορροφημένο ακρορριζικό τμήμα της ρίζας αντικαθίσταται από φυσιολογικό οστό. Η OIIRR είναι μια αρκετά περίπλοκη, ελεύθερη μικροβίων φλεγμονώδης διεργασία, που συνδυάζει μηχανικές δυνάμεις, δόντια, οστό, ποικίλους τύπους κυττάρων, βιολογικούς αγγελιοφόρους και το γύρω περιβάλλον³⁶. Η φλεγμονή μπορεί να λειτουργήσει θετικά επιταχύνοντας τον οστικό ανασχηματισμό και την οδοντική μετακίνηση, εάν όμως αφεθεί ανεξέλεγκτη μπορεί να δράσει βλαπτικά στο περιοδόντιο και στη δομή των δοντιών, καταλήγοντας σε διάτρηση του φατνιακού οστού και απορρόφηση των ριζών²⁹. Η παθογένεση σχετίζεται με τη μετακίνηση του νεκρωτικού ιστού από τις περιοχές του περιοδοντικού συνδέσμου που συμπιέστηκαν λόγω της επίδρασης ορθοδοντικών δυνάμεων. Επειδή η οστεΐνη είναι κανονικά πιο ανθεκτική από το οστό, οι ορθοδοντικές δυνάμεις στα δόντια προκαλούν σε μεγαλύτερο βαθμό οστική απορρόφηση σε σχέση με την απορρόφηση οστεΐνης. Η απορρόφηση της ρίζας συμβαίνει όταν η πίεση στην οστεΐνη υπερβαίνει την επανορθωτική της ικανότητα και εκτίθεται επιφάνεια οδοντίνης, επιτρέποντας στους πολυπύρηνους οδοντοκλάστες να αποικοδομήσουν τη ρίζα³⁷. Η απορρόφηση ρίζας είναι μια πιθανή ιατρογενής επιπλοκή της ορθοδοντικής θεραπείας³⁸ και μπορεί να ξεκινήσει ακόμα και στα αρχικά στάδια της³⁹. Ποικιλία μελετών έχουν δείξει ότι οι υπερβολικές ορθοδοντικές δυνάμεις αποτελούν κρίσιμο παράγοντα στην απορρόφηση των ριζών^{40,41}. Έχει αναφερθεί ότι η απορρόφηση ρίζας συνδέεται με την οδοντική μορφολογία⁴², την περιοδοντική κατάσταση⁴³ και με συστηματικούς παράγοντες όπως η γενετική⁴⁴, το αμυντικό σύστημα^{45,46} και ο οστικός μεταβολισμός^{47,48}. Μη αναστρέψιμη απορρόφηση ριζών προκαλείται από υπερβολικές δυνάμεις ή μειωμένη αντίσταση σε κανονικές δυνάμεις. Οι ρίζες δεν μειώνονται σε μήκος με την πάροδο των χρόνων, εκτός και αν υπερβολικά μεγάλες δυνάμεις υπερσυμπιέσουν τον περιοδοντικό σύνδεσμο³⁹. Παράγοντες που σχετίζονται με την ορθοδοντική θεραπεία, όπως το μέγεθος, η διάρκεια, η κατεύθυνση και το είδος των δυνάμεων, μπορούν να επιδρούν στην απορρόφηση της ρίζας¹⁷.

Η επίδραση της γενετικής στην ορθοδοντικά προκαλούμενη εξωτερική ακρορριζική απορρόφηση της ρίζας είναι ουσιώδης και αποδεικνύεται από μια σειρά μελετών και ερευνών. Σε αναδρομική μελέτη, που συμμετείχαν 195 ορθοδοντικοί ασθενείς, αξιολογήθηκε η συνεισφορά 9 κλινικών παραμέτρων και 4 πολυμορφισμών γονιδίων που εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση του οστού και της ρίζας των δοντιών (rs1718119 του γονιδίου P2RX7, rs1143634 του IL1B, rs3102735 του TNFRSF11B, που κωδικοποιεί την OPG, και rs1805034 του TNFRSF11A, που κωδικοποιεί την RANK). Οι μεταβλητές με τη σημαντικότερη συμβολή ήταν το φύλο, η διάρκεια της θεραπείας, οι εξαγωγές προγομφίων, η συσκευή Hyrax και ο γονότυπος GG του πολυμορφισμού rs1718119 του γονιδίου P2RX7⁴⁹. Η αξιολόγηση της γενετικής συμβολής γίνεται με τη χρήση της αναλογίας και την εκτίμηση της κληρονομικότητας⁵⁰. Μέσω της ανάλυσης DNA εξετάστηκε σε κλινική μελέτη η επίδραση των πολυμορφισμών του γονιδίου της IL-1 (IL-1α και IL-1β) στην εξωτερική ακρορριζική απορρόφηση ρίζας. Στην κλινική αυτή μελέτη ο πολυμορφισμός της IL-1β ήταν υπεύθυνος για το 15% της απορρόφησης ρίζας στους άνω κεντρικούς τομείς. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως τα άτομα που είναι ομόζυγα του αλληλομόρφου 1 της IL-1β εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την απορρόφηση ρίζας, μεγαλύτερη από 2 mm. Το αλληλόμορφο 1 του γονιδίου της IL-1β, που ελαττώνει την παραγωγή της κυτοκίνης IL-1, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για την εξωτερική ακρορριζική απορρόφηση της ρίζας⁵¹.

Ιντερλευκίνες

Οι Κυτοκίνες είναι εξωκυτταρίες σηματοδοτικές πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους που απελευθερώνονται ως απάντηση σε τοπικά σήματα, όπως η εφαρμογή στρες, και εμπλέκονται στον φυσιολογικό οστικό μεταβολισμό και στην οστική αναδιαμόρφωση⁵². Εκκρίνονται από λευκοκύτταρα και άλλα κύτταρα του σώματος, και παράγονται από κύτταρα του περιοδοντικού ιστού, όπως οι ινοβλάστες και οστεοβλάστες. Εμφανίζουν ποικίλες δράσεις σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και διαμορφώνουν τις φλεγμονώδεις απαντήσεις. Οι κυτοκίνες στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής αντανακλούν το τοπικό μικροπεριβάλλον του περιοδοντικού ιστού. Δρουν σε τοπικό επίπεδο ως αυτοκρινή ή παρακρινή διακυτταρικά σήματα σε ιστούς, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διακυτταρική σηματοδότηση στο οστό και μεσολαβούν στη μηχανικά προκαλούμενη οστική αναδιαμόρφωση²⁵. Οι κυτοκίνες επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση και ρυθμίζουν την περιοδοντική αναδιαμόρφωση²². Η πορεία σχηματισμού οστεοκλαστών μπορεί να ελέγχεται από αυτές²⁷. Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες μπο-

ρούν να επηρεάσουν την οστική αναδιαμόρφωση μέσω της πρόσληψης πρόδρομων οστεοκλαστών από την κυκλοφορία, οδηγώντας στην ωρίμανση και ενεργοποίησή τους²⁹. Επίσης, οι κυτοκίνες που απελευθερώνονται σε περιοχές φλεγμονής και λοίμωξης, μπορούν να τροποποιούν τον μεταβολισμό του χόνδρου, καταλήγοντας σε παθολογική καταστροφή ή παθολογικό σχηματισμό⁵³.

Στις κυτοκίνες ανήκει μια σημαντική οικογένεια εξωκυττάρων σηματοδοτικών πρωτεϊνών, οι *Ιντερλευκίνες*^{36,52}. Η οικογένεια των Ιντερλευκινών διακρίνεται σε πολλά είδη, όπως οι IL-1α και IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17. Το κάθε είδος Ιντερλευκίνης μπορεί να εμφανίζει διαφορετική λειτουργία. Στο σύνολό τους μπορούν να διευκολύνουν την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση⁵⁴ και να συμβάλλουν στην οστική αναδιαμόρφωση και εναπόθεση νέου οστίτη ιστού^{55,56}. Εμπλέκονται στην ενεργοποίηση της συγγενούς ανοσίας και στη λευκοκυτταρική επικοινωνία, προκαλούν αγγειοδιαστολή, προσέλκυση μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων στην πλευρά της βλάβης των ιστών, διέγερση ενζύμων και λειτουργούν ως πιθανοί μεσολαβητές στην καταστροφή των ιστών μεταβάλλοντας την ομοιοστασία χόνδρου και οστού. Συστηματικά, μπορούν να ενθαρρύνουν την πυρετική απόκριση του υποθαλάμου και να προάγουν την υπερευαίσθησία, ενώ η ανεξέλεγκτη ενεργοποίησή τους μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώ-

δεις νόσους, περιλαμβάνοντας σπάνια κληρονομικά σύνδρομα με μεταλλάξεις γονιδίων, ή πιο συχνά σε ασθένειες όπως η ουρική αρθρίτιδα⁵⁷. Επίσης, μπορούν να σχετίζονται με την εμφάνιση αλλεργικών ασθενειών, όπως η ατοπική δερματίτιδα που συνδέεται με την IL-17⁵⁸. Κάποια είδη Ιντερλευκινών συμμετέχουν στη φλεγμονή και τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων, την παραγωγή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, καθώς και την εμφάνιση και εξέλιξη περιοδοντικής νόσου⁵⁹. Άλλα είδη εκφράζονται σε όγκους, επηρεάζοντας τη διηθητικότητα και τη μετάσταση του όγκου και συνδέονται με την αγγειογένεση⁶⁰. Κάποιες Ιντερλευκίνες είναι απαραίτητες για τη συγγενή και επίκτητη ανοσία, όπως η IL-12⁶¹. Τέλος, υπάρχει μια Ιντερλευκίνη που χαρακτηρίζεται ως ανοσοτροποποιητική κυτοκίνη που ρυθμίζει την ομοιοστασία του οστίτη ιστού⁶².

Οι Ιντερλευκίνες συμβάλλουν σημαντικά στην ορθοδοντικά προκαλούμενη φλεγμονώδη απορρόφηση της ρίζας (OIRR), μέσω της επίδρασής τους στον οστικό μεταβολισμό και συνεπώς στην ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών³⁶. Ανιχνεύονται επιμέρους είδη της, άλλα από τα οποία επηρεάζουν θετικά και άλλα αρνητικά τη φλεγμονώδη απορρόφηση της ρίζας, τα οποία είναι οι IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12 και η IL-17 (Πίνακας I).

ΠΙΝΑΚΑΣ I

Η δράση των Ιντερλευκινών στη Φλεγμονώδη Απορρόφηση Ρίζας

Τύπος IL	Ερευνητές	Είδος μελέτης	Φλεγμονώδης απορρόφηση ρίζας
IL-1α (Γονότυπος 2-2)	Gulden et al, 2009	Κλινική	Ναι
	Al-Qawasmi et al, 2004	Πειραματική	
IL-1β	Pociot et al, 1992		
	Lages et al, 2009	Κλινική	Ναι
	Iglesias-Linares et al, 2012		
	Wu FI, et al, 2013		
IL-4	Hakami et al, 2015	Πειραματική	
	He et al, 2015		
	Li, Zhang, 2011 Grant et al, 2013	Κλινική	Όχι
IL-6	Hayashi et al, 2012	Πειραματική	
	Han et al, 2004		
	Kunii et al, 2013		Ναι
	Li, Zhang, 2011 Meikle, 2006	Κλινική	
IL-8	Asano et al, 2011	Πειραματική	
	Li, Zhang, 2011		
	Grant et al, 2013	Κλινική	Ναι
	Tuncer et al, 2005		
IL-12	Yoshimatsu et al, 2012	Πειραματική	Όχι
	Li, Zhang, 2011	Κλινική	
IL-17	Shimizu et al, 2013		
	Yamada et al, 2013	Πειραματική	Ναι
	Nakano et al, 2015		

Ιντερλευκίνη-1 (IL-1)

Η IL-1 ανιχνεύεται σε δυο μορφές, την IL-1α και IL-1β, και αποτελεί πιθανό ερέθισμα για την οστική απορρόφηση. Ποικίλα επίπεδα της IL-1 έχουν εντοπιστεί σε άτομα που θεραπεύτηκαν ορθοδοντικά⁵⁶.

Η επίδραση της IL-1α στην απορρόφηση ρίζας κατά την ορθοδοντική θεραπεία δεν είναι σαφής, σύμφωνα με πειραματική μελέτη που εφαρμόστηκε σε 52 ποντικούς⁶³. Κλινική μελέτη που περιέλαβε ανάλυση ορθοπαντομογραφημάτων ορθοδοντικών ασθενών, κατέδειξε συσχέτιση του γονιδιακού πολυμορφισμού της IL-1α με την απορρόφηση ρίζας, συγκεκριμένα του γονοτύπου 2-2⁶⁴.

Η IL-1β είναι ουσιώδης παράγοντας για την απορρόφηση των ριζών στην ορθοδοντική θεραπεία και εμπλέκεται στην οστική απορρόφηση που συνοδεύει την ορθοδοντική θεραπεία. Τα επίπεδα της IL-1β είναι αυξημένα στους περιοδοντικούς ιστούς και το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής ασθενών που έχουν δεχτεί ορθοδοντική θεραπεία. Εφαρμόστηκε πειραματική μελέτη σε ποντικούς που έδειξε αύξηση των μέσων τιμών απορρόφησης της ρίζας λόγω ορθοδοντικής θεραπείας και της σύγχρονης παρουσίας της IL-1β⁵⁶.

Για την εξωτερική ακρορριζική απορρόφηση της ρίζας (external apical root resorption, EARR) ενδέχεται να υπάρχει γενετική προδιάθεση και γενετική επιρροή⁶⁵. Ο πρώτος γενετικός δείκτης που ενοχοποιήθηκε για την EARR κατά τη διάρκεια ορθοδοντικής θεραπείας ήταν ο γενετικός πολυμορφισμός της IL-1β. Οι γονοτυπικές παραλλαγές του πολυμορφισμού (CC και CT) ήταν μη σχετιζόμενες με τον κίνδυνο για απορρόφηση ρίζας σε σύγκριση με τον ομοζυγωτικό τύπο TT. Ο πολυμορφισμός της IL-1β αποτελεί ανεπαρκή δείκτη στην ευπάθεια για απορρόφηση της ρίζας, η οποία μάλλον είναι πολυπαραγοντική. Ωστόσο υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία από μελέτες σε ζώα⁶⁶ πως ο πολυμορφισμός IL-1β +3954C>T συνδέεται θετικά με την απορρόφηση ρίζας. Το αλληλόμορφο γονίδιο C στο γονίδιο της IL-1β που μειώνει την παραγωγή της κυτοκίνης IL-1 *in vivo*, οδηγεί σε χαμηλή παραγωγή IL-1 και χαμηλό οστικό καταβολισμό στο φλοιώδες οστό που γειτνιάζει στον περιοδοντικό σύνδεσμο, οφειλόμενο στη μειωμένη παρουσία οστεοκλαστών σχετιζόμενων με τα μειωμένα επίπεδα της κυτοκίνης⁶⁶. Η αναστολή της οστικής απορρόφησης στην κατεύθυνση της οδοντικής μετακίνησης δημιουργεί μια παρατεταμένη δυναμική φόρτιση στις ρίζες των δοντιών που είναι προσκείμενες στον συμπιεσμένο περιοδοντικό σύνδεσμο, καταλήγοντας σε μεγαλύτερη ριζική απορρόφηση. Σε περίπτωση υψηλής παραγωγής IL-1 σχετιζόμενης με το αλληλόμορφο 2, ο συμπιεσμένος χώρος του περιοδοντικού συνδέσμου αποκαθίσταται, μέσω της οστικής απορρόφησης, στην περιοχή

της πίεσης και παρατηρείται μικρή απορρόφηση ρίζας. Άτομα με τον CC γονότυπο της IL-1β εμφανίζουν κατά μέσον όρο 1,3 mm μεγαλύτερη απορρόφηση της ρίζας από άτομα με γονότυπο CT ή TT⁴⁴. Η μετάδοση του απλοτύπου CC από γονέα σε παιδί συνδέθηκε, κατά μέσο όρο, με 1 mm μεγαλύτερη απορρόφηση ρίζας από τη μετάδοση του απλοτύπου TT. Αντίθετα, η μετάδοση του απλοτύπου με το αλληλόμορφο 2 του γονιδίου της IL-1β μειώνει την ευαισθησία σε απορρόφηση ρίζας με διπλάσια αύξηση της ανθεκτικότητας. Υπάρχουν, λοιπόν, άτομα με γενετική προδιάθεση σε απορρόφηση ρίζας από την ορθοδοντική θεραπεία. Ο πολυμορφισμός IL-1β +3954 C>T δε συνδέεται με ευπάθεια σε απορρόφηση ρίζας, αλλά ο IL-1β +3954 θεωρείται ότι αποτελεί γονίδιο για την πρόβλεψη ριζικής απορρόφησης σε ορθοδοντικούς ασθενείς⁶⁷.

Η Ιντερλευκίνη IL-1β αποτελεί πιθανό ερέθισμα για την οστική απορρόφηση και την προσέλκυση οστεοκλαστικών κυττάρων κατά τη διάρκεια ορθοδοντικής θεραπείας. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου της IL-1β και ειδικότερα το αλληλόμορφο 1, συντελεί στην ακρορριζική απορρόφηση ριζών. Σε αυτό το συμπέρασμα κατέληξε κλινική μελέτη στην οποία συμμετείχαν ορθοδοντικοί ασθενείς⁶⁸ (Σχήμα 1).

Η γενετική ποικιλότητα στο γονίδιο της IL-1β συνεισφέρει στην ευπάθεια των ενδοδοντικά θεραπευμένων δοντιών για απορρόφηση ρίζας μετά την ορθοδοντική θεραπεία. Σε κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε

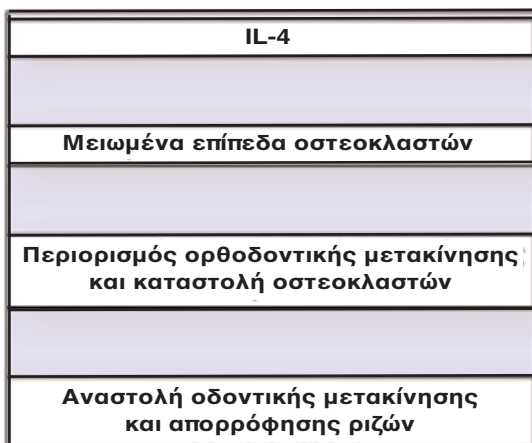
Αλληλόμορφο Γονίδιο C της IL-iβ
Μειωμένη παραγωγή IL-i
Μειωμένη παρουσία οστεοκλαστών
Μειωμένος οστικός καταβολισμός
Αναστολή οστικής απορρόφησης στην κατεύθυνση οδοντικής μετακίνησης
Δυναμική φόρτιση στις ρίζες
Μεγαλύτερη απορρόφηση ρίζας

Σχήμα 1. Ημισχηματική απόδοση του τρόπου απορρόφησης ρίζας, παρουσία του αλληλομόρφου γονιδίου C της IL-iβ.

ποιήθηκε γενετική προβολή σε ορθοδοντικούς ασθενείς για 2 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς στο γονιδιακό σύμπλεγμα της IL-1 και αποδείχθηκε σαφής συσχέτιση με τα ομόζυγα άτομα για το γονίδιο της IL-1β, οδηγώντας σε διπλάσιο κίνδυνο για απορρόφηση ρίζας σε σχέση με δόντια με υγιή πολφό^{69,70}.

Ιντερλευκίνη-4 (IL-4)

Η IL-4 αποτελεί μια ανοσοτροποποιητική κυτοκίνη που ρυθμίζει την ομοιοστασία του οστίτη ιστού. Όπως φάνηκε σε πειραματική μελέτη σε μοντέλα ποντικών, είναι υπεύθυνη για τη μείωση του μεγέθους της ορθοδοντικής μετακίνησης των δοντιών και του αριθμού των οστεοκλαστών, και καταστέλλει σημαντικά τους οδοντοκλάστες και την απορρόφηση των ριζών. Θα μπορούσε λοιπόν να χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα για τη ρύθμιση του μεγέθους της ορθοδοντικής οδοντικής μετακίνησης και τον έλεγχο της απορρόφησης των ριζών⁶². Όπως φάνηκε σε κλινικές μελέτες, δε σημειώνεται αύξηση του mRNA ούτε και της έκφρασης της πρωτεΐνης IL-4 λόγω μηχανικών δυνάμεων σε ορθοδοντική θεραπεία⁷¹ ούτε παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα της IL-4 στην περιοχή πίεσης και στην πλευρά τάσης⁷². Σύμφωνα με πειραματική μελέτη που χρησιμοποίησε πρώτους γομφίους ποντικών, η IL-4 μειώνει τη σοβαρότητα της απορρόφησης ρίζας από ορθοδοντική θεραπεία και μειώνει την αναλογία των μακροφάγων M1/M2⁷³ (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Ημισχηματική απόδοση του μηχανισμού αναστολής απορρόφησης ρίζας, παρουσία της IL-4.

Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Η IL-6 είναι μια πολυλειτουργική κυτοκίνη με σημαντικό ρόλο στην οστεοκλαστική οστική απορρόφηση κατά την ορθοδοντική θεραπεία. Συγκεκριμένα, διεγείρει τον σχηματισμό πρώιμων πρόδρομων οστεοκλαστικών κυττάρων⁷⁴ και την ενεργοποίηση

ώριμων οστεοκλαστών⁷⁵. Μπορεί να παρατηρηθεί στρατολόγηση της IL-1β και της IL-6 στην περιοχή πίεσης μετά την εφαρμογή δύναμης *in vivo*⁵⁵, και αύξηση των επιπέδων IL-6 στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής κατά την ορθοδοντική μετακίνηση δοντιών³¹. Η IL-6 είναι αναγκαία για τη μηχανικά προκαλούμενη ριζική απορρόφηση σε ποντικούς⁷⁶, και η διέγερση με την ουσία P αυξάνει τα επίπεδα της IL-6 στις ινοβλάστες του οδοντικού πολφού που λήφθηκαν από ασθενείς με σοβαρή απορρόφηση ρίζας⁷⁷. Η IL-6 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών μέσω της ρύθμισης της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών⁷⁸.

Κλινική μελέτη σε 20 ασθενείς, που δέχτηκαν ορθοδοντική θεραπεία, έδειξε σε περιοχές με απορρόφηση ρίζας σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση της IL-6. Η ανάλυση PCR αποκάλυψε σημαντικά αυξημένη έκφραση του mRNA της IL-6 με την αύξηση των συμπιεστικών δυνάμεων και η μέθοδος ELISA έδειξε αυξημένη απελευθέρωση της πρωτεΐνης IL-6 από τα φορτισμένα κύτταρα του περιοδοντικού συνδέσμου, σχετιζόμενη με τον χρόνο και το μέγεθος της φόρτισης. Συνεπώς, τα επίπεδα της IL-6 είναι αυξημένα στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής ασθενών με σοβαρή ριζική απορρόφηση μετά από ορθοδοντική θεραπεία, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή της IL-6 στην απορρόφηση των ριζών. Επιπλέον, η εφαρμογή μεγάλων συμπιεστικών δυνάμεων προκαλεί την παραγωγή IL-6 καθώς και οστεο/οδοντοκλαστογένεση, υποδεικνύοντας την προαγωγή από την IL-6 της ορθοδοντικά προκαλούμενης φλεγμονώδους απορρόφησης της ρίζας (OIRR)³⁶. Η IL-6 ρυθμίζει την ανοσολογική απόκριση σε φλεγμαίνουσες περιοχές και εμφανίζει αυτοκρινείς και παρακρινείς δραστηριότητες που διεγείρουν τον οστεοκλαστικό σχηματισμό και την οστική απορρόφηση από προσχηματισμένους οστεοκλάστες⁷⁹. Σε κλινική μελέτη σημειώθηκε αύξηση της έκφρασης της IL-6 λόγω μηχανικών δυνάμεων σε ορθοδοντική θεραπεία⁷¹. Το mRNA της IL-6 εκφράζεται σε ινοβλάστες, οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα και οστεϊνοβλάστες. Πειραματική μελέτη σε ποντικούς που υποβλήθηκαν σε ορθοδοντική θεραπεία, κατέδειξε αύξηση της έκφρασης του mRNA της IL-6 σε περιοχή με απορρόφηση ρίζας, αποδεικνύοντας τον ουσιαστικό ρόλο αυτής της πολυλειτουργικής κυτοκίνης στην ορθοδοντικά προκαλούμενη απορρόφηση ρίζας⁸⁰. Κλινικές μελέτες έδειξαν αυξημένα ποσά της IL-6 στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής σε αρχικά στάδια ορθοδοντικής οδοντικής μετακίνησης²⁴.

Ιντερλευκίνη-8 (IL-8)

Η IL-8 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών μέσω της ρύθμισης της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών⁷⁸. Πειραμα-

τική μελέτη κατέδειξε πως οι συμπεστικές δυνάμεις κατά την ορθοδοντική θεραπεία αυξάνουν την έκκριση και την έκφραση του mRNA της IL-8 και της μονοκύτταρης χημειοτακτικής πρωτεΐνης (MCP-1) από τα κύτταρα του περιοδοντικού συνδέσμου, ανάλογα με το μέγεθος των ασκούμενων δυνάμεων. Συνεπώς, οι πρωτεΐνες IL-8 και MCP-1 μπορούν να διευκολύνουν τη διαδικασία της ριζικής απορρόφησης λόγω υπέρμετρων ορθοδοντικών δυνάμεων⁸¹. Σε κλινική μελέτη σημειώθηκε αύξηση της έκφρασης της IL-8 λόγω μηχανικών δυνάμεων σε ορθοδοντική θεραπεία⁷¹. Επίσης παρατηρείται αύξηση στα επίπεδα της IL-8 στην περιοχή πίεσης και στην πλευρά τάσης λόγω ορθοδοντικών δυνάμεων⁷². Ακόμη, μια κλινική μελέτη καταλήγει σε αυξημένη συνολική ποσότητα της IL-8 στην πλευρά πίεσης και τάσης κατά την εφαρμογή ορθοδοντικών δυνάμεων⁸². Σε κλινική μελέτη, όπου συμμετείχαν 15 ορθοδοντικοί ασθενείς, φάνηκε αύξηση στον όγκο του υγρού της ουλοδοντικής σχισμής και στη συγκέντρωση της IL-8³¹. Η IL-8 είναι σημαντική για την πρόσληψη και ενεργοποίηση ουδετεροφίλων παρουσία φλεγμονής. Εκκρίνεται κυρίως από μονοκύτταρα και είναι ουσιώδης στη ρύθμιση της απορρόφησης του φατνιακού οστού κατά τη διάρκεια οδοντικής μετακίνησης, δρώντας σε πρώιμο στάδιο της φλεγμονώδους απόπτωσης⁷⁹.

Ιντερλευκίνη-12 (IL-12)

Η Ιντερλευκίνη IL-12 είναι μια απαραίτητη κυτοκίνη για τη συγγενή και επίκτητη ανοσία. Σε πειραματική μελέτη εντοπίστηκε μείωση στην οδοντική μετακίνηση και την απορρόφηση των ριζών στους ποντικούς που χορηγήθηκε η παραπάνω ιντερλευκίνη. Η IL-12 αναστέλλει τη μηχανική μετακίνηση των δοντιών και την απορρόφηση των ριζών κατά την ορθοδοντική θεραπεία⁶¹. Η IL-12 αναστέλλει την οστεοκλαστική διαδικασία. Σε πειραματική μελέτη φάνηκε η εφαρμογή δυνάμεων διακοπτόμενης έντασης σε οστεοβλάστες *in vitro* να οδηγεί σε μεγαλύτερη σύνθεση της IL-12²⁴. Δε σημειώνεται αύξηση του mRNA ούτε και της έκφρασης της πρωτεΐνης IL-12 λόγω μηχανικών δυνάμεων σε ορθοδοντική θεραπεία, σύμφωνα με πόρισμα κλινικής μελέτης⁷¹.

Ιντερλευκίνη-17 (IL-17)

Η Ιντερλευκίνη IL-17 είναι σημαντικός μεσολαβητής στην ορθοδοντικά προκαλούμενη φλεγμονώδη απορρόφηση ριζών (OIIRR). Η ατοπική δερματίτιδα είναι η συχνότερη αλλεργική ασθένεια που σχετίζεται με την IL-17. Σε πειραματική μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ποντικοί με ατοπική δερματίτιδα, η ανοσολογική αντίδραση για α) τα Τ βοηθητικά κύτταρα 17 (Th17), β) τις IL-17 και IL-6 και γ) τα

χημειοτακτικά κερατινοκύτταρα, ήταν αυξημένη στον πολφικό ιστό που δέχτηκε ορθοδοντική πίεση. Επίσης αυξημένη ήταν και η παραγωγή IL-8 και IL-6. Η IL-17 μπορεί να επιδεινώνει την OIIRR στον οδοντικό πολφό⁵⁸. Η IL-17 προάγει την οστεοκλαστική διαφοροποίηση και εμπλέκεται στη σύνθεση Τ βοηθητικών κυττάρων 17 ως υποσύνολο νέων Τ-βοηθητικών κυττάρων. Επίσης διεγείρει την οστεοκλαστογένεση από ανθρώπινους πρόδρομους οστεοκλάστες. Σε πειραματική μελέτη σε ποντικούς με ατοπική δερματίτιδα ανιχνεύτηκε ανοσολογική αντίδραση για τα Τ βοηθητικά κύτταρα 17 και την IL-17 στον περιοδοντικό σύνδεσμο αντίστοιχα με την επιφάνεια της απορροφημένης ρίζας και η έκκριση της IL-17 ήταν αυξημένη⁸³. Η IL-17 αυξάνει την έκκριση της IL-6 από τα κύτταρα του περιοδοντικού συνδέσμου με χρονο-εξαρτώμενο τρόπο. Επίσης προκαλεί οστεοκλαστογένεση από ανθρώπινα πρόδρομα οστεοκλαστικά κύτταρα. Τα Τ βοηθητικά κύτταρα 17 μπορούν να επιδεινώνουν την ορθοδοντικά προκαλούμενη φλεγμονώδη απορρόφηση των ριζών⁷⁶. Σύμφωνα με πειραματική μελέτη που εφαρμόστηκε σε 12 ποντικούς, η IL-17 εμπλέκεται στη διαδικασία της ορθοδοντικά προκαλούμενης φλεγμονώδους απορρόφησης της ρίζας⁸⁴.

Συμπεράσματα

Η ορθοδοντική μετακίνηση των δοντιών επιτυγχάνεται μέσω της οστικής απορρόφησης στην πλευρά του περιοδοντικού συνδέσμου που ασκείται η πίεση και την εναπόθεση οστού στην πλευρά της τάσης. Ο οστικός αυτός ανασχηματισμός ελέγχεται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες, με σημαντικότερες τις Ιντερλευκίνες, που εντοπίζονται στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής σε δόντια υπό ορθοδοντική μετακίνηση. Με την ορθοδοντική μετακίνηση συνυπάρχει μια άσηπτη φλεγμονώδης διεργασία, καθώς και η αναπόφευκτη παθολογική συνέπεια της φλεγμονώδους εξωτερικής ακρορριζικής απορρόφησης της ρίζας. Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες για να εξετάσουν τον ρόλο των Ιντερλευκινών (IL) στην απορρόφηση ρίζας κατά την ορθοδοντική θεραπεία. Τα αποτελέσματα δεν είναι κοινά για όλες τις μορφές αυτής της κυτοκίνης. Σύμφωνα με μελέτες, οι IL-4 και IL-12 αποδείχθηκαν να δρουν ανασταλτικά στην απορρόφηση των ριζών κατά την ορθοδοντική θεραπεία. Παράλληλα, οι IL-6, IL-8 και IL-17 συμβάλλουν αναντίρρητα στην απορρόφηση των ριζών λόγω ορθοδοντικών δυνάμεων. Με την IL-1 ασχολείται ο μεγαλύτερος όγκος των μελετών. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου της μορφής IL-1β σχετίζεται με την απορρόφηση ρίζας κατά την ορθοδοντική θεραπεία σε δόντια με υγιή πολφό όπως και σε ενδοδοντικά θεραπευμένα δόντια. Τα επίπεδα της IL-1β έχουν βρεθεί αυξημένα σε περιοχές που υπόκεινται σε μηχανική πίεση.

Βιβλιογραφία

- Estrela C, Bueno MR, de Alencar AHG, et al. Method to evaluate inflammatory root resorption by using cone beam computed tomography. *Journal of Endodontics*. 2009; 35(11):1491–1497.
- Smidt A, Nuni E, Keinan D. Invasive cervical root resorption: treatment rationale with an interdisciplinary approach. *J Endod* 2007 Nov; 33(11):1383-7.
- Arana-Chavez VE, Bradaschia-Correa V. Clastic cells: mineralized tissue resorption in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Mar; 41(3):446-50.
- Marina Fernandes, Ida de Ataíde, Rahul Wagle. Tooth resorption part I - pathogenesis and case series of internal resorption. *J Conserv Dent*. 2013 Jan-Feb; 16(1): 4–8.
- Elisabeth Nilsson, Eric Bonte, Francois Bayet, Jean-Jacques Lasfargues. Management of Internal Root Resorption on Permanent Teeth. *Int J Dent*. 2013; 2013: 929486.
- Domon S, Shimokawa H, Matsumoto Y, Yamaguchi S, Soma K. In situ hybridization for matrix metalloproteinase-1 and cathepsin K in rat root-resorbing tissue induced by tooth movement. *Arch Oral Biol* 1999 Nov; 44(11):907-15.
- Ne RF, Witherspoon DE, Gutmann JL. Tooth resorption. *Quintessence International*. 1999; 30(1):9–25.
- Schätzle M, Tanner SD, Bosshardt DD. Progressive, generalized, apical idiopathic root resorption and hypercementosis. *J Periodontol*. 2005 Nov; 76(11):2002-11.
- Newman WG. Possible etiologic factors in external root resorption. *Am J Orthod*. 1975; 67:522–39.
- Rudiger S, Berglundh T. Root resorption and signs of repair in Papillon-Lefevre syndrome: a case study. *Acta Odontol Scand*. 1999; 57:221–24.
- Belanger GK, Coke JM. Idiopathic external root resorption of the entire permanent dentition: report of a case. *J Dent Child*. 1985; 52:359–63.
- Priyadarshini Choudhury, Rajat G. Panigrahi, Maragathavalli, Antarmayee Panigrahi, Padma Charan Patra. Vanishing Roots: First Case Report of Idiopathic Multiple Cervico–Apical External Root Resorption. *J Clin Diagn Res*. 2015 Mar; 9(3): ZD17–ZD19.
- L. Y. Sharab, L. A. Morford, J. Dempsey, G. Falsao-Alencar, A. Mason, E. Jacobson, G. T. Kluemper, J. V. Macri, J. K. Hartsfield Jr. Genetic and treatment-related risk factors associated with external apical root resorption (EARR) concurrent with orthodontia. *Orthod Craniofac Res*. 2015 Apr; 18 Suppl 1:71-82.
- Bansal P, Nikhil V, Kapur S. Multiple idiopathic external apical root resorption: A rare case report. *J Conserv Dent*. 2015 Jan-Feb; 18(1):70-2.
- Cholia SS, Wilson PH, Makdissi J. Multiple idiopathic external apical root resorption: Report of four cases. *Dentomaxillfac Radiol*. 2005; 34:240–6.
- Kurol J, Owman-Moll P, Lundgren D. Time-related root resorption after application of a controlled continuous orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110:303–10.
- Ahu Topkara, Ali I Karaman, Chung H Kau. Apical root resorption caused by orthodontic forces: A brief review and a long-term observation. *Eur J Dent*. 2012; 6(4): 445–53.
- Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption—diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dental Traumatology*. 2003; 19(4):175–82.
- Rivera EM, Walton RE. Extensive idiopathic apical root resorption. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994 Nov; 78(5):673-7.
- Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiat M. Orthodontic movement induces high numbers of cells expressing IFN-gamma at mRNA and protein levels. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20:7-12.
- Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *Eur J Oral Sci* 2007; 115:355-62.
- Ren Y, Hazemeijer H, de Haan B, Qu N, de Vos P. Cytokine profiles in crevicular fluid during orthodontic tooth movement of short and long durations. *J Periodontol* 2007; 78:453-8.
- Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;129:469.e1-469.e32.
- Meikle MC. (2006). The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod* 28:221-240.
- Ren Y, Vissink A. Cytokines in crevicular fluid and orthodontic tooth movement. *Eur J Oral Sci* 2008; 116:89-97.
- Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2009; 88:597-608.
- Hideki Kitaura, Keisuke Kimura, Masahiko Ishida, Haruki Sugisawa, Haruka Kohara, Masako Yoshimatsu, Teruko Takano-Yamamoto. Effect of cytokines on osteoclast formation and bone resorption during mechanical force loading of the periodontal membrane. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: 617032.
- Saito S, Ngan P, Saito M, Kim K, Lanese R, Shanfeld J, Davidovitch Z. Effects of cytokines on prostaglandin E and cAMP levels in human periodontal ligament fibroblasts in vitro. *Arch Oral Biol*. 1990; 35(5):387–395.
- CC. Teixeira, E. Khoo, J. Tran, I. Chartres, Y. Liu, L. M. Thant, I. Khabensky, L. P. Gart, G. Cisneros, M. Alikhani. Cytokine Expression and Accelerated Tooth Movement. *J Dent Res*. 2010 Oct; 89(10): 1135–1141.
- Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1β, IL-6, tumor necrosis factor-α, epidermal growth factor, and β2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research*. 1996; 75(1):562–567.
- Başaran G, Özer T, Kaya FA, Hamamci O. Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. *The American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006; 130(1):7.e1–7.e6.
- Shiotani A, Shibasaki Y, Sasaki T. Localization of receptor activator of NFκB ligand, RANKL, in periodontal tissues during experimental movement of rat molars. *Journal of Electron Microscopy (Tokyo)* 2001; 50:365-369.

33. Low E, Zoellner H, Kharbanda OP, Darendeliler MA. Expression of mRNA for osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa β ligand (RANKL) during root resorption induced by the application of heavy orthodontic forces on rat molars. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2005; 128:497-503.
34. Yoko Nakano, Masaru Yamaguchi, Shoji Fujita, Masaki Asano, Kayo Saito, Kazutaka Kasai. Expressions of RANKL/RANK and M-CSF/c-fms in root resorption lacunae in rat molar by heavy orthodontic force. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ejo/cjq068> 335-343 First published online: 10 September 2010.
35. Nishijima Y, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N, Nakajima R, Kasai K. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthodontics and Craniofacial Research* 2006; 9:63-70.
36. Ryuichi Kunii, Masaru Yamaguchi, Yasuhiro Tanimoto, Masaki Asano, Kunihiro Yamada, Takemi Goseki, Kazutaka Kasai. Role of interleukin-6 in orthodontically induced inflammatory root resorption in humans. *Korean J Orthod*. 2013; 43(6): 294–301.
37. Yun-Hoa Jung, Bong-Hae Cho. External root resorption after orthodontic treatment: a study of contributing factors. *Imaging Sci Dent*. 2011; 41(1): 17–21.
38. Kurol J, Owman-Moll P, Lundgren D. Time-related root resorption after application of a controlled continuous orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1996; 110:303–310.
39. Harris EF. Root resorption during orthodontic therapy. *Semin Orthod*. 2000; 6:183–194.
40. Chan E, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum. Part 5: volumetric analysis of root resorption craters after application of light and heavy orthodontic forces. *The American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2005; 127(2):186–195.
41. Harris DA, Jones AS, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum. Part 8: volumetric analysis of root resorption craters after application of controlled intrusive light and heavy orthodontic forces: a micro-computed tomography scan study. *The American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2006; 132(3):p. 277.
42. Sameshima GT, Asgarifar KO. Assessment of root resorption and root shape: periapical vs panoramic films. *Angle Orthodontist*. 2001; 71(3):185–189.
43. Sringskarnboriboon S, Matsumoto Y, Soma K. Root resorption related to hypofunctional periodontium in experimental tooth movement. *Journal of Dental Research*. 2003; 82(6):486–490.
44. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK, Jr., Everett ET, et al. Genetic predisposition to external apical root resorption in orthodontic patients: linkage of chromosome-18 marker. *Journal of Dental Research*. 2003; 82(5): 356–360.
45. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. CD40-CD40L expression during orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthodontist*. 2004; 74(1):100–105.
46. Nishioka M, Ioi H, Nakata S, Nakasima A, Counts A. Root resorption and immune system factors in the Japanese. *Angle Orthodontist*. 2006; 76(1):103–108.
47. Takada K, Kajiyama H, Fukushima H, Okamoto F, Motokawa W, Okabe K. Calcitonin in human odontoclasts regulates root resorption activity via protein kinase A. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2004; 22(1):12–18.
48. Verna C, Hartig LE, Kalia S, Melsen B. Influence of steroid drugs on orthodontically induced root resorption. *Orthodontics & Craniofacial Research*. 2006; 9(1):57–62.
49. Pereira S, Lavado N, Noqueira L, Lopez M, Abreu J, Silva H. Polymorphisms of genes encoding P2X7R, IL-1 β , OPG and RANK in orthodontic-induced apical root resorption. *Oral Dis*. 2014 Oct; 20(7):659-67.
50. Nqan DC, Kharbanda OP, Byloff FK, Darendeliler MA. The genetic contribution to orthodontic root resorption: a retrospective twin study. *Aust Orthod J*. 2004 May; 20(1):1-9.
51. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK Jr, Everett ET, Flury L, Liu L, Foroud TM, Macri JV, Roberts We. Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2003 Mar; 123(3):242-52.
52. Priyanka Kapoor, Om Prakash Kharbanda, Nitika Monga, Ragini Miglani, Sunil Kapila. Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review. *Prog Orthod*. 2014; 15(1): 65.
53. Aida Y, Maeno M, Suzuki N, Namba A, Motohashi M, Matsumoto M, Makimura M, Matsumura H. The effect of IL-1 β on the expression of inflammatory cytokines and their receptors in human chondrocytes. *Life Sci*. 2006; 79(8):764-71.
54. Shahrul Hisham Ariffin, Zulham Yamamoto, Intan Zarina Zainol Abidin, Rohaya Megat Abdul Wahab, Zaidah Zainal Ariffin. Cellular and Molecular Changes in Orthodontic Tooth Movement. *Scientific World Journal*. 2011; 11: 1788–1803.
55. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2001; 119:307–312.
56. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK, Hartsfield JK Jr, Everett ET, Weaver MR, Foroud TM, Roberts WE. Root resorption associated with orthodontic force in IL-1 β knockout mouse. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; 4(4):383-385.
57. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jan; 12(1):14-24.
58. Shimizu M, Yamaguchi M, Fujita S, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Interleukin-17/T-helper 17 cells in an atopic dermatitis mouse model aggravate orthodontic root resorption in dental pulp. *Eur J Oral Sci*. 2013; 121(2):101-10.
59. Yang JH, Li ZC, Kong WD, Zhang W, Jia YP, Zhang YL, Liu LB, Han XP. Effect of orthodontic force on inflammatory periodontal tissue remodeling and expression of IL-6 and IL-8 in rats. *Asian Pac J Trop Med*. 2013; 6(10):757-61.
60. Filippi I, Carraro F, Naldini A. Interleukin-1 β Affects

- MDAMB231 Breast Cancer Cell Migration under Hypoxia: Role of HIF-1 α and NF κ B Transcription Factors. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:789414.
61. Yoshimatsu M, Kitaura H, Fujimura Y, Kohara H, Morita Y, Eguchi T, Yoshida N. Inhibitory effects of IL-12 on experimental tooth movement and root resorption in mice. *Arch Oral Biol.* 2012; 57(1):36-43.
62. Hakami Z, Kitaura H, Kimura K, Ishida M, Sugisawa H, Ida H, Jafari S, Takano-Yamamoto T. Effect of interleukin-4 on orthodontic tooth movement and associated root resorption. *Eur J Orthod.* 2015; 37(1):87-94.
63. Vandevska-Radunovic V, Murison R. Emotional stress and orthodontic tooth movement: effects on apical root resorption, tooth movement, and dental tissue expression of interleukin-1 alpha and calcitonin gene-related peptide immunoreactive nerve fibres in rats. *Eur J Orthod.* 2010; 32(3):329-35.
64. Gulden N, Eggermann T, Zerres K, Beer M, Meinelt A, Diedrich P. Interleukin-1 polymorphisms in relation to external apical root resorption (EARR). *J Orofac Orthop.* 2009; 70(1):20-38.
65. Harris EF, Kineret SE, Tolley EA. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1997; 111:301-309.
66. Pociot F, Molvig J, Wogensen L, Worsaae H, Nerup J. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 beta (IL-1 beta) gene correlates with IL-1 beta secretion in vitro. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:396-402.
67. Wu FL, Wang LY, Huang YQ, Guo WB, Liu CD, Li SG. Interleukin-1 β +3954 polymorphisms and risk of external apical root resorption in orthodontic treatment: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2013; 12(4):4678-86.
68. Bastos Lages EM, Drummond AF, Pretti H, Costa FO, Lages EJ, Gontijo AI, Miranda Cota LO, Brito RB Jr. Association of functional gene polymorphism IL-1beta in patients with external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009; 136(4):542-6.
69. Iglesias-Linares A, Yañez-Vico RM, Ballesta S, Ortiz-Ariza E, Mendoza-Mendoza A, Perea E, Solano-Reina E. Interleukin 1 gene cluster SNPs (rs1800587, rs1143634) influences post-orthodontic root resorption in endodontic and their contralateral vital control teeth differently. *Int Endod J.* 2012; 45(11):1018-26.
70. Iglesias-Linares A, Yanez-Vico RM, Ortiz-Ariza E, Ballesta S, Mendoza-Mendoza A, Perea E, Solano-Reina E. Postorthodontic external root resorption in root-filled teeth is influenced by interleukin-1 β polymorphism. *J Endod.* 2012; 38(3):283-7.
71. Li Y, Zhang ZT. Inflammation-related cytokines expression in periodontal ligament fibroblasts under mechanical stress. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2011 Feb; 46(2):94-8.
72. Grant M, Wilson J, Rock P, Chapple I. Induction of cytokines, MMP9, TIMPs, RANKL and OPG during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod.* 2013 Oct; 35(5):644-51.
73. He D, Kou X, Luo Q, Yang R, Liu D, Wang X, Song Y, Cao H, Zeng M, Gan Y, Zhou Y. Enhanced M1/M2 macrophage ratio promotes orthodontic root resorption. *J Dent Res.* 2015 Jan; 94(1):129-39.
74. Kurihara N, Bertolini D, Suda T, Akiyama Y, Roodman GD. IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol.* 1990 Jun 1; 144(11):4226-30.
75. Adebajo OA, Moonga BS, Yamate T, Sun L, Minkin C, Abe E, Zaidi M. Mode of action of interleukin-6 on mature osteoclasts. Novel interactions with extracellular Ca $^{2+}$ sensing in the regulation of osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol.* 1998 Sep 7; 142(5):1347-56.
76. Hayashi N, Yamaguchi M, Nakajima R, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. T-helper 17 cells mediate the osteo/odontoclastogenesis induced by excessive orthodontic forces. *Oral Dis.* 2012 May; 18(4):375-88.
77. Yamaguchi M, Ozawa Y, Mishima H, Aihara N, Kojima T, Kasai K. Substance P increases production of proinflammatory cytokines and formation of osteoclasts in dental pulp fibroblasts in patients with severe orthodontic root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008 May; 133(5):690-8.
78. Chae HS, Park HJ, Hwang HR, Kwon A, Lim WH, Yi WJ, Han DH, Kim YH, Baek JH. The effect of antioxidants on the production of pro-inflammatory cytokines and orthodontic tooth movement. *Mol Cells.* 2011 Aug; 32(2):189-96.
79. Hamamci N, Acun Kaya F, Uysal E, Yokus B. Identification of interleukin 2, 6, and 8 levels around miniscrews during orthodontic tooth movement. *Eur J Orthod* 2012 Jun; 34(3):357-61.
80. Han GL, He H, Hua XM, Wang SZ, Zeng XL. Expression of cathepsin K and IL-6 mRNA in root-resorbing tissue during tooth movement in rats. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2004 Jul; 39(4):320-3.
81. Asano M, Yamaguchi M, Nakajima R, Fujita S, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. IL-8 and MCP-1 induced by excessive orthodontic force mediates odontoclastogenesis in periodontal tissues. *Oral Dis.* 2011; 17(5):489-98.
82. Tuncer BB, Ozmeric N, Tuncer C, Teoman I, Cakilci B, Yucler A, Alpar R, Balos K. Levels of interleukin-8 during tooth movement. *Angle Orthod* 2005 Jul; 75(4):631-6.
83. Yamada K, Yamaguchi M, Asano M, Fujita S, Kobayashi R, Kasai K. Th17-cells in atopic dermatitis stimulate orthodontic root resorption. *Oral Dis.* 2013 Oct; 19(7):683-93.
84. Nakano Y, Yamaguchi M, Shimizu M, Kikuta J, Yoshino T, Tanimoto Y, Kasai K. Interleukin-17 is involved in orthodontically induced inflammatory root resorption in dental pulp cells. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015 Aug; 148(2):302-9.