

تأثیر درمان فتودینامیک به عنوان درمان جانبی پرپودنتال بر سطح $TNF-\alpha$ مایع شیار لثه ای

دکتر شیرین زهرا فرهاد^۱، دکتر احسان بیرنگ^۲، دکتر مهرداد برکتین^۳، دکتر میثم آریام^{۴*}، دکتر فرید محمدی^۲، دکتر الهام زارعی^۴

۱- استادیار، گروه پرپودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
 ۲- دستیار تخصصی، گروه پرپودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
 ۳- استادیار، گروه ترمیمی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
 ۴-دندانپزشک

خلاصه:

سابقه و هدف: پایه درمان های پرپودنتال، برداشت مکانیکال بیوفیلیم می باشد که در بیشتر موارد کافی نیست. امروزه نقش مدیاتورهای التهابی در پرپودنتیت نشان داده شده است. بنابراین هدف از این مطالعه تعیین تاثیر فتودینامیک تراپی (PDT) به عنوان درمان جانبی پرپودنتال بر سطح $TNF-\alpha$ مایع شیار لثه ای و وضعیت کلینیکی بیماری پرپودنتال می باشد.

مواد و روش ها: این کارآزمایی بالینی از نوع Split mouth بوده و روی تعداد ۱۲ نفر و یا ۲۴ نمونه انجام گرفت. افراد دارای پرپودنتیت مزمن جنرالیزه دارای حداقل ۴ سایت با عمق پاکت ۴ تا ۶ میلی متر توسط نمونه گیری آزمایشگاهی انتخاب شده و در هر بیمار دو کوادرانت به عنوان کوادرانت های مطالعه انتخاب شد. سپس پارامترهای کلینیکی (BOP PD, CAL) در تمام دندان های کوادرانت مورد مطالعه، ثبت شده و مایع شیار لثه ای جهت اندازه گیری $TNF-\alpha$ نمونه گیری شد. پس از درمان فاز یک پرپودنتال در دو گروه، یک کوادرانت بعنوان گروه کنترل انتخاب شد و در کوادرانت دیگر درمان PDT انجام شد و ۶ هفته پس از درمان، مجدداً پارامترهای فوق ثبت شد و پس از آنالیز نمونه ها با دستگاه الایزاریدر، داده ها با آزمون های آماری t زوجی، t مستقل مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته ها: تحقیق روی تعداد ۲۴ کوادرانت انجام گرفت میزان اولیه سطح $TNF-\alpha$ مایع شیار لثه ای و پارامترهای کلینیکی پرپودنتال اولیه مشابه بودند. ($P < 0/04$) میزان تغییرات سطح $TNF-\alpha$ در گروه شاهد $0/22 \pm 0/68$ و در گروه تجربی $1/74 \pm 1$ بود که در گروه تجربی میزان کاهش این سطح $2/5$ برابر گروه شاهد بود. ($P < 0/002$) سطح $TNF-\alpha$ و سایر شاخص های پارامترهای پرپودنتال در هر دو گروه کاهش یافت. ($P < 0/01$) و با این که میزان تغییرات شاخص های پرپودنتال در گروه تجربی بهتر از شاهد بود ولی این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبود. ($P < 0/02$)

نتیجه گیری: به نظر میرسد که استفاده از درمان فوتودینامیک به عنوان درمان جانبی پرپودنتال بر سطح $TNF-\alpha$ و سایر شاخص های پرپودنتال موثر است.

واژگان کلیدی: فتودینامیک تراپی، فاکتور التهابی، درمان پرپودنتال

وصول مقاله: ۹۳/۹/۲۵ اصلاح نهایی: ۹۳/۱۲/۱۴ پذیرش مقاله: ۹۴/۲/۲

مقدمه:

از نوتروفیل هاست که با ارتشاح مونوسیت ها و تکامل یک ضایعه ایمنی اکتسابی همراه می شود.^(۱) اگرچه بیماری های پرپودنتال با باکتری های پاتوژن خاص مرتبط اند، حداقل در دو دهه گذشته مطالعات بر روی پاتوژن های خاص مشخص کرده اند که بیشتر آسیب بافتی، ناشی از پاسخ میزبان به

پرپودنتیت، بیماری التهابی بافت های حمایت کننده دندان است، که توسط میکروارگانیسم های خاص یا گروهی از آنها ایجاد می شود و با تخریب وسیع لیگامان پرپودنتال و استخوان آلوئولار به همراه تشکیل پاکت، تحلیل لثه و یا هر دو مشخص می شود.^(۱) تخریب بافتی، به خاطر آسیب بافتی التهابی ناشی

عفونت بوده و مستقیماً ناشی از عوامل عفونی نمی‌باشند.^(۳) امروزه درمان تمام موارد بیماری‌های پریودنتال، شامل پاکسازی مکانیکی سطوح دندانی جهت برداشتن رسوبات باکتریایی مینرالیزه و غیر مینرالیزه (جرم و پلاک) می‌باشد^(۴) درمان تعدیل میزبان به عنوان یک مفهوم جدید برای درمان بیماری‌های پریودنتال ایجاد شده است.^(۵)

HMT (Host Modulatory Therapy) شامل کاربرد سیستمیک یا موضعی داروهایی است که به عنوان قسمتی از درمان پریودنتال تجویز می‌شوند و به عنوان درمان جانبی در کنار درمان متداول پریودنتال می‌باشند.^(۶)

داروهای متعددی به عنوان مواد تعدیل کننده میزبان ارزیابی شده‌اند که از این میان تجویز موضعی و سیستمیک آنتی بیوتیک‌ها متداول‌ترین است که می‌تواند معایبی داشته باشد جمله آن، مشکلات گوارشی و سایر عوارض وریدی، ایجاد مقاومت باکتریایی، وجود مشکلاتی در نگهداری غلظت درمانی این مواد در محیط دهان و اشکال در پذیرش بیمار است.^(۷، ۸)

اخیراً درمان فتودینامیک (Photodynamic Therapy) به عنوان جایگزینی برای مواد شیمیایی آنتی میکروبیال برای حذف باکتریهای زیر لثه‌ای و درمان پریودنتیت با عوارض جانبی کمتر پیشنهاد شده است.^(۱) درمان فتودینامیک براساس این ایده است که مواد حساس به نور غیرتوکسیک می‌توانند به صورت انتخابی با سلول‌های هدف باند شده و در بافت‌های خاص تجمع یابند و سپس نوری با طول موج مناسب فعال شده و طی این عمل اکسیژن تکی و رادیکال‌های آزاد تولید نمایند که برای سلول‌های هدف، شامل باکتری‌ها، محصولات آنها و یا مدياتورهای التهابی توکسیک هستند.^(۹) تأثیرات کلینیکی این روش‌های درمانی تا حدی مطالعه شده است ولی نتایج، بسیار ضد و نقیض می‌باشد.^(۴، ۷، ۸) مطالعات اندکی، اثرات موضعی این روش‌ها بر روی مدياتورهای التهابی مرتبط با بیماری‌های پریودنتال در انسان‌ها را بررسی کرده‌اند. یک راه مناسب ارزیابی این اثرات از طریق آنالیز محتویات مایع شیار لثه‌ای است.^(۱۰) TNF- α یک عامل دخیل در التهاب سیستمیک است و عضوی از گروه سیتوکاین‌هایی است که

واکنش فاز حاد را تحریک می‌کند.^(۱۱)

همچنین تحقیقات نشان داده است که میزان TNF- α در مایع شیار لثه‌ای در نواحی دچار بیماری پریودنتال به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر است و بعد از درمان پریودنتال کاهش می‌یابد.^(۱۲) لذا با توجه به اهمیت درمان‌های فاز اول پریودنتال و جدید بودن درمان فتودینامیک در زمینه درمان‌های پریودنتال، بر آن شدیم تا طی مطالعه‌ای به بررسی تأثیر درمان فتودینامیک بعنوان درمان جانبی پریودنتال بر سطح TNF- α مایع شیار لثه‌ای و پارامترهای کلینیکی مراجعین به بخش پریودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان بپردازیم.

مواد و روش‌ها:

تحقیق به روش کار آزمایی بالینی از نوع mouth Spilit انجام شد. تعداد ۱۲ بیمار بر اساس معیارهای ورود به مطالعه، انتخاب شدند، برای هر بیمار پس از تکمیل فرم رضایت نامه، معاینات اولیه و تکمیل پرونده پریودنتال انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلای افراد به پریودنتیت مزمن ژنرالیزه متوسط تا شدید دارای حداقل ۴ سایت با عمق پاکت ۴ تا ۶ میلیمتر در هر کوادرانت، عدم دریافت هر گونه درمان پریودنتال در ۶ ماه اخیر، محدوده سنی ۳۰ تا ۶۰ سال، پلاک ایندکس زیر ۴۰ درصد بود و معیارهای خروج از مطالعه شامل: ابتلای افراد به بیماری‌های سیستمیک، مصرف کنندگان داروهای خاص، افرادی که در ۶ ماه گذشته آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف دریافت کرده بودند، زنان باردار یا زنان شیرده، مصرف کنندگان دخانیات و الکل، افرادی که در ۶ ماه گذشته تحت درمان‌های پریودنتال قرار گرفته بودند و یا جراحی پریودنتال داشتند. در هر بیمار، دو کوادرانت که حداقل دارای ۵ دندان بود جهت کوادرانت‌های مورد مطالعه انتخاب گردید، به طوری که بین دندان‌های انتخاب شده در این کوادرانت‌ها حداقل یک دندان جهت اجتناب از نفوذ ماده فوتوسنسیتایزر فاصله بود. دو کوادرانت انتخاب شده به یکی از روش‌های جرم‌گیری تنها و یا جرم‌گیری به همراه درمان فتودینامیک تحت

آزمون های t زوجی، t مستقل، مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته ها:

تحقیق روی ۱۲ نفر و با توجه به نوع مطالعه ۲۴ نمونه انجام شد. افراد مورد بررسی ۷ نفر (۵۸/۳ درصد) زن و تعداد ۵ نفر (۴۱/۷ درصد) مرد بودند. سن افراد مورد بررسی 47.7 ± 4.6 سال و حداقل ۳۸ و حداکثر ۵۳ سال بود.

میزان $TNF-\alpha$ شیار لثه ای افراد مورد بررسی بر حسب زمان های مطالعه و به تفکیک با و بدون استفاده از فتودینامیک در جدول ۱ ارایه گردید که نشان می‌دهد، در ابتدای مطالعه میزان $TNF-\alpha$ شیار لثه دو گروه مشابه بود ($P < 0.04$) بعد از ۶ هفته درمان میزان $TNF-\alpha$ شیار لثه در گروه شاهد 4.37 و در گروه تجربی 3.67 بود اما این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبود. ($P < 0.04$)

میزان تغییرات سطح $TNF-\alpha$ شیار لثه ای در گروه شاهد 0.68 و در گروه تجربی 1.74 بود که در گروه تجربی بمیزان 1.06 واحد و یا $2/5$ برابر کمتر از گروه شاهد بود و آزمون نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار است. ($P < 0.002$)

میزان کاهش $TNF-\alpha$ شیار لثه ای در گروه شاهد $13/5$ درصد بود ($P < 0.001$) و در گروه تجربی این میزان کاهش $31/7$ درصد بود. ($P < 0.0001$)

معالجه قرار گرفتند. در ابتدا هر کوادرانت برای ثبت مقادیر اولیه عمق پاکت، حد چسبندگی کلینیکی، خونریزی حین پروب کردن با استفاده از پروب ویلیامز در شش نقطه هر دندان پروب شد. پس از ۴ منطقه، از عمیق ترین پاکت های هر کوادرانت نمونه مایع شیار لثه ای توسط کن کاغذی شماره ۲۵ گرفته شد و نمونه ها در محیط ترانسپورت مخصوص قرار گرفتند و تمام نمونه ها بر روی یخ و در محفظه های مخصوص در دمای ۲ تا ۵ درجه سانتیگراد به سرعت به آزمایشگاه منتقل و در دمای -70 درجه سانتیگراد نگهداری شدند. دندانها با کمک دستگاه اولتراسونیک تحت جرم گیری فوق لثه ای و زیر لثه ای (فاز اول درمان پریودنتال) قرار گرفتند. سپس دندان های یکی از این کوادرانت ها به صورت تصادفی با روش فتودینامیک درمان شد؛ به این صورت که پاکت این دندان ها در ابتدا شست و شو داده شد و خشک گردید؛ ایزوله کردن به وسیله ی رول پنبه انجام شد؛ ماده ی حساس به نور با کمک سرنگ مخصوص به داخل پاکت ها تزریق گردید و توسط پریودنتال شماره ۱۵ به مدت ۱۰ ثانیه مورد تابش قرار گرفت.

درمان فتودینامیک با استفاده از دستگاه فوتوسان (CMS dental company, SN: lof 1683/CH&612) که به وسیله آن می توان باکتری های موجود در سالکوس را کاهش داد و ماده حساس به نور از نوع تولوئیدن بلو انجام شد. هر سرنگ حاوی $1/2$ میلی لیتر ماده حساس به نور بوده و از ویسکوزیته متوسط و بالا ماده در درمان های پریودنتال استفاده شد. منبع نور از نوع ال-ای-دی برای تابش به منطقه مورد نظر بوده و نور منبع مورد استفاده در محدوده نور قرمز با طول موج 630 نانومتر بود.

یک هفته پس از جرم گیری اولیه، مجدداً جرم گیری انجام شد و شش هفته بعد از درمان اولیه، مجدداً پارامترهای کلینیکی (CAL, PD, BOP) ثبت شد و نمونه گیری مایع شیار لثه ای به شکل جلسه اول انجام شد. اطلاعات به دست آمده در جداول مخصوص دسته بندی شده و تحت آنالیزهای آماری از

جدول ۱- میزان $TNF-\alpha$ شیار لثه ای بیماران مورد بررسی بر حسب زمان های مورد مطالعه و به تفکیک گروه های مورد بررسی

میزان $TNF-\alpha$			
نتیجه آزمون	تغییرات	بعد	قبل
درمان فتودینامیک			
ندارد (شاهد $N=12$)	0.68 ± 0.22	4.37 ± 0.27	5.05 ± 0.38
دارد (مورد $N=12$)	1.74 ± 1	3.67 ± 0.94	5.48 ± 1.67
نتیجه آزمون بین دو گروه	$P < 0.002$	$P < 0.04$	$P < 0.04$

شاخص های پریودنتال بر حسب زمان های بررسی و به تفکیک گروه های مورد مطالعه در جدول ۲ ارایه گردید و نشان می دهد، که میزان CAL، BOP، PD اولیه در دو گروه مشابه بود. ($P < 0.06$) میزان این شاخص ها بعد از درمان نیز مشابه بود و اختلاف آماری نداشتند. ($P < 0.02$) میزان تغییرات CAL، BOP، PD در داخل هر گروه معنی دار بود ($P < 0.01$) در مقایسه میزان تغییرات شاخص های فوق در گروه مورد، بهتر از گروه شاهد بود ولی این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبود. ($P < 0.04$)

جدول ۲- میزان شاخص های پریودنتال بر حسب زمان های مورد مطالعه و به تفکیک گروه های مورد بررسی

CAL				BOP				P.D				شاخص ها
نتیجه	تغییرات	بعد	قبل	نتیجه	تغییرات	بعد	قبل	نتیجه	تغییرات	بعد	قبل	زمان بررسی
آزمون				آزمون داخل				آزمون داخل				فتودینامیک
داخل گروه				گروه				گروه				
$P < 0.001$	0.5 ± 0.3	2.92 ± 0.13	3.42 ± 0.41	$P < 0.01$	0.42 ± 0.51	1.42 ± 0.51	1 ± 0	$P < 0.001$	1.75 ± 0.75	3 ± 0	4.75 ± 0.75	ندارد (شاهد $N=12$)
$P < 0.001$	0.67 ± 0.44	2.83 ± 0.65	3.5 ± 0.77	$P < 0.001$	0.58 ± 0.51	1.58 ± 0.51	1 ± 0	$P < 0.001$	2.03 ± 0.99	2.82 ± 0.39	4.92 ± 1	دارد (مورد $N=12$)
-	$P < 0.04$	$P < 0.08$	$P < 0.09$	-	$P < 0.06$	$P < 0.06$	$P < 0.09$	-	$P < 0.06$	$P < 0.03$	$P < 0.06$	

بحث

این تحقیق نشان داد که درمان فتودینامیک به عنوان درمان جانبی پریودنتال تغییرات بیشتری بر سطح $TNF-\alpha$ مایع شیار لثه ای داشت و نیز تغییرات بهتری روی شاخص های بیماری پریودنتال داشت. نتایج این مطالعات در رابطه با اثر درمان PDT بر روی سطح $TNF-\alpha$ مایع شیار لثه ای با مطالعات متعددی هم راستا می باشد. (۱۳-۱۵)

از طرفی نظرات مخالفی در رابطه با نتایج مطالعه ما وجود دارد که از جمله مطالعه Calderin و همکاران، Braham و همکاران (۱۷) و مطالعه پورعباس و همکاران است. (۱۶-۱۸) عدم همخوانی مطالعه حاضر با مطالعه Calderin و

همکاران می تواند به علت متفاوت بودن زمان تابش، دوز اشعه تابیده شده، زمان اندازه گیری $TNF-\alpha$ پس از انجام درمان و تعداد دفعات کاربرد PDT باشد.

تعداد دفعات کاربرد PDT، یکی از عوامل موثر علیه مدیاتورهای التهابی می باشد که مورد توافق محققین نبوده و در این مورد نظرات ضد و نقیض است. (۱۸، ۱۹) بعضی از تحقیقات نشان داده اند که PDT باید در طول هفته های نخست درمان جهت افزایش اثر التهابی چندین مرتبه تکرار شود. (۱۹) کاربرد تک دوز PDT در مطالعه حاضر در توافق با مطالعات متعددی (۱۹-۲۲) می باشد و سبب کاهش مدیاتورهای التهابی شده است. عدم هم خوانی نتایج مطالعه ما با مطالعه

پور عباس و همکاران می تواند به دلیل نوع ماده‌ی رنگی به کار رفته باشد که در مطالعه فوق با مطالعه حاضر، متفاوت بوده، چرا که مطالعات نشان داده‌اند که کاربرد بعضی مواد رنگی ممکن است سبب کاهش مدیاتورهای التهابی خاص گردد و مواد رنگی می‌توانند به صورت اختصاصی با بعضی مدیاتورها واکنش نشان داده و آن مدیاتور را بیشتر در معرض اشعه کاربردی قرار دهند که با کاربرد مواد رنگی دیگر اتفاق نمی‌افتد.^(۱۸)

دلیل دیگر عدم همخوانی می‌تواند ناشی از این مورد باشد که فاکتورهای التهابی مستقیماً اندازه‌گیری نشده است و E- Selection که در نتیجه مدیاتورهای التهابی تولید می‌شود، اندازه‌گیری شده است که این اندازه‌گیری غیر مستقیم فاکتورهای التهابی در بعضی مطالعات که نتایج متفاوتی با مطالعه ما داشته است، مشاهد گردید.

در رابطه با نتایج پارامترهای کلینیکی در کاربرد PDT نتایج مطالعه‌ی حاضر، بیانگر بهبود علائم کلینیکی (BOP, PD, CAL) در طی دوره درمان ۶ هفته می باشد که این کاهش در مورد پارامتر BOP معنی دار بوده است. این نتایج موافق با نتایج مطالعات متعددی از جمله مطالعات De Oliveira و همکاران در سال ۲۰۰۷^(۲۱) و مطالعاتی از جمله Sorkhdini و همکاران در سال ۲۰۱۳ بوده است.^(۱۴،۲۱) چنانچه Lulic و همکاران نشان دادند، تأثیر درمان های PDT تکرار شونده، بعد از ۶ ماه بیشتر است.^(۲۳) عدم بررسی پارامتر CAL یکی دیگر از دلایل عدم همخوانی می باشد که در بسیاری از مطالعات مشاهده شده است.^(۲۴،۲۵) چون CAL پارامتری است که جهت ثبت تغییرات آن زمان زیادی نیاز بوده و جزء آخرین پارامترهایی است که دچار کاهش می شود، در مطالعه ی حاضر نیز علی رغم بهبود نتایج CAL، کاهش معنی داری مشاهده نشد.

از جمله دلایل دیگر نتایج متفاوت مطالعات، می توان به تکرار دوزهای درمانی PDT در برخی مطالعات علی رغم درمان تک جلسه‌ای PDT در مطالعه حاضر اشاره نمود که تکرار دوزهای

درمانی PDT در مطالعاتی از جمله مطالعات مسلمی و همکاران^(۲۴) و Lulic و همکاران^(۲۳) مشاهده گردید.^(۲۴،۲۵)

از جمله محدودیت‌های این مطالعه تعداد کم نمونه‌ها در هر گروه بود که با وجود مشاهده تأثیر بهتر کلینیکی درمان فتودینامیک اما این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. شاید بهترین جنبه مثبت این تحقیق، استفاده از هر کوادرانت در هر فرد به عنوان شاهد بود که بهترین روش مشابه سازی انجام گرفت و بعلاوه در این تحقیق سوگیری به هیچ وجه وجود نداشت. از جمله دلایل تأثیر مثبت فتودینامیک به شرح زیر است:

نقش اولیه $TNF-\alpha$ ، تنظیم سلول‌های ایمنی است. اختلال در تولید $TNF-\alpha$ باعث بیماری‌های مختلفی از جمله آلزایمر^(۲۵)، سرطان^(۲۶)، افسردگی مازور^(۲۷) و بیماری های التهابی می‌شود.^(۲۵-۲۸)

به نظر می‌رسد که سیتوکین پیش التهابی $TNF-\alpha$ نقش عمده ای در تخریب بافتی پرپودنتیم داشته باشد. TNF به دو فرم فعال $TNF-\alpha$ و $TNF-\beta$ وجود دارد. $TNF-\alpha$ در بسیاری از فعالیت‌های بیولوژیک مشابه IL-1 بوده که از این میان می توان به تحریک تخریب استخوان اشاره کرد. $TNF-\alpha$ به وسیله ماکروفاژ فعال شده و خصوصاً در پاسخ به لیپوپلی ساکراید باکتریها ایجاد می‌شود.^(۲۹) همانطور که Gümüş و همکاران^(۳۰) و Ahn و همکاران^(۳۱) عنوان نمودند که افزایش $TNF-\alpha$ سبب ایجاد التهاب در انساج پرپودنتال می گردند.^(۳۰-۳۱)

$TNF-\alpha$ از طریق تحلیل استخوان و القای پروتئین‌های تجزیه کننده بافتی سبب تخریب بافتی می‌شود و یکی از محرک‌های توانای پرولیفراسیون، تمایز و فعال‌سازی استئوکلاست‌ها می‌باشد.^(۲۹) اطلاعات به دست آمده از تحقیقات انجام شده روی موجودات زنده نشان می‌دهد که $TNF-\alpha$ یکی از مولکول‌های کلیدی در ایجاد پرپودنتیت می‌باشد.^(۳۰) غلظت‌های قابل توجهی از $TNF-\alpha$ در نواحی مبتلا به بیماری پرپودنتال وجود دارد و با انجام درمان موفق، غلظت آن کاهش می‌یابد.^(۳۲)

در حقیقت $TNF-\alpha$ با تحریک آزاد سازی سایتوکین‌هایی نظیر $IL-1\beta$ از نوتروفیل‌ها، نقش عمده‌ای در ظهور آماس دارد^(۱) و هر عاملی که بتواند میزان آن را کاهش دهد می‌تواند از تخریب بافتی جلوگیری کند.^(۱۲،۱۴)

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که استفاده از درمان فوتودینامیک به عنوان درمان جانبی پریودنتال بر سطح $TNF-\alpha$ و سایر شاخص‌های پریودنتال موثر می‌باشد.

تولید پروتئیناز و واسطه‌ها و همچنین مهار کننده‌های آنها به وسیله سلول‌های میزبان تحت تأثیر باکتری و ملکول‌های تنظیم کننده تولید شده از سلول‌های میزبان است که این سلول‌ها می‌توانند مقیم بوده یا به انساج وارد شده باشند.^(۲۹،۳۰) در جایگزینی و تجدید ساختار طبیعی بافتها نوعی تعادل وجود دارد که باعث می‌شود که تخریب بافتی صورت نگیرد. در زمان بیماری، تخریب بافتی ایجاد می‌شود که نشانه به هم خوردن تعادل است. به نظر می‌رسد بخشی از تخریب استخوان در بیماری‌های پریودنتال ناشی از فعالیت ملکول‌های تنظیم کننده $TNF-\alpha$ می‌باشد.^(۳۳)

References:

- 1- Newman MG, Takei HE, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 10nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2012.
- 2- Kantarci A, Van Dyke TE, Lipoxin Signaling in neutrophils and their role in Periodontal disease. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005;73(3-4):289-99.
- 3- Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation. A new paradigm for the Pathogenesis of Periodontal Disease. J dent Res 2003;82:82-90.
- 4- Giannopoulou CI, Cappuyns I, Cancela J, Cionca N, Mombelli A. Effect of Photodynamic therapy, Diode laser, and deep Scaling on Cytokine and Acute-phase Protein Levels in Gingival Crevicular Fluid of Residual Periodontal Pockets. J Periodontol 2012;83(8):1018-27
- 5- Bhatavadekar NB, Williams RC. New Direction in host modulations for the Management of Periodontal Disease. J Clin Periodontal 2009;36(2): 124-6.
- 6- Salvi GE, Lang NP. Host Response Modulation In the management of Periodontal Disease. J clin Periodontal 2005; 32(6): 108-29.
- 7- Wilson M. Lethal Photosensitization of Oral Bacteria and its Potential Application in the Photodynamic Therapy of Oral Infection. Photochem Photobiol Sci 2004; 3: 412-8.
- 8- Sigusch BW, Engelbrecht M, Völpe A, Holletschke A, Pfister W, Schütze J. Full-Mouth Antimicrobial Photodynamic Therapy in Fusobacterium nucleatum-Infected Periodontitis Patients. J Periodontol 2010;81(7):975-8
- 9- Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. J Natl Cancer Inst 1998 17;90(12):889-905
- 10- Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers Related to Soft Tissue Destruction and bone Degradation in Periodontitis. J Clin Periodontol 2011; 38(11): 85-105.
- 11- Wikipedia. 2014. Tumor necrosis factor alpha. [5 screen] [cited 2014 May 24]. available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Tumor_necrosis_factor_alpha
- 12- Macuch PJ, Tanner AC. Campylobacter apesies in health, gingivitis and periodontitis. J Dent Res 2000;79(2):785-92.
- 13- de Oliveira RR1, Schwartz-Filho HO, Novaes AB, Garlet GP, de Souza RF, Taba M, et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. J Periodontol 2009; 80(1): 98-105.
- 14- Sorkhdini P, Moslemi N, Jamshidi S, Jamali R, Amirzargar AA, Fekrazad R. Effect of Hydrosoluble Chlorine-Mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy on Clinical Parameters and Cytokine Profile in Ligature-Induced Periodontitis in dogs. J Periodontol 2013; 84(6): 793-800.
- 15- de Oliveira RR1, Novaes AB Jr, Garlet GP, de Souza RF, Taba M Jr, Sato S, et al. The effect of a single episode of antimicrobial photodynamic therapy

- in the treatment of experimental periodontitis. Microbiological profile and cytokine pattern in the dog mandible. *Lasers Med Sci* 2011;26(3):359-67.
- 16- Calderin S, Garcia-Nunez JA, Gomez C. Short-term clinical and osteoimmunological effects of scaling and root planing complemented by simple or repeated laser phototherapy in chronic periodontitis. *Lasers Med Sci* 2013;28(1):157-66.
- 17-Braham P, Herrom C, Strect C, Darveau R. Antimicrobial photodynamic Therapy May Promote periodontal Healing Through Multiple Mechanisms. *J Periodontol* 2009;80(11):1790-8.
- 18- Pourabbas R, Kashefimehr A, Rahmanpour N, Babaloo Z, Kishen A, Tenenbaum HC, et al. Effects of Photodynamic Therapy on the Clinical and Gingival Crevicular Fluid Inflammatory Biomarkers in Chronic Periodontitis: A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *J Periodontol* 2014;85(9):1222-9
- 19- Malik R, Manocha A, Suresh DK. Photodynamic Therapy-a Strategic Review. *Indian J Dent Res* 2010; 21(2):258-91.
- 20- Polansky R, Haas M, Heschl A, Wimmer G. Clinical Effectiveness of Photodynamic Therapy in the Treatment of Periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009;36(7):575-80
- 21- de Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB, Taba M. Antimicrobial Photodynamic Therapy in The Non-Surgical Treatment of Aggressive Periodontitis: a preliminary Randomized Controlled Clinical Study. *J periodontal* 2007;78(6):965-73.
- 22- Anderson R, Loebel N, Hammond D, Wilson M. Treatment of periodontal Disease by Photodisinfection Compared to Scaling and Root Planing. *J Clin Dent* 2007;18(2):34-8.
- 23- Lulic M, Leiggener Gorog I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP. One-year Outcomes of Repeated Adjunctive Photodynamic Therapy during Periodontal Maintenance: a Proof-of-Principle Randomized-Controlled Clinical Trial. *J Clin Periodontol* 2009; 36(8): 661-6.
- 24-Sigusch B W, Engelbecht M, Volpel A, Hollestsche A, Pfister W, Schutze J. Full- Mouth antimicrobial Photodynamic therapy in Fusobacterium nucleatum- infected Periodontitis patients. *J Periodontol* 2010 ;81(7):975-81.
- 25- Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokine in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2010;68(10):930-41
- 26- Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001 23;104(4):487-501.
- 27- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67(5):446-57
- 28- Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A, et al. Tumour necrosis factor alpha converting enzyme(TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;51(1):37-43.
- 29- Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimers disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4(5):865-76..
- 30- Gümüş P, Nizam N, Lappin DF, Buduneli N. Saliva and serum levels of B-cell Activating Factors and Tumor Necrosis factor- Alpha in periodontitis patient. *J Periodontol* 2014;85(2):270-80
- 31- Ahn SJ, Rhim EM, Kim JY, Kim KH, Lee HW, Kim EC, et al. Tumor Necrosis factor- Alpha induces matrix metalloproteinases-3,-10 and-13 in Human periodontal ligament cells. *J Periodontol*. 2014;85(3):490-7.
- 32- Scheff SW, Price DA. Synaptic pathology in Alzheimers disease: a review of ultra structural studies. *Neurobiol Aging* 2003; 24(8): 1029 -46
- 33- Stein P, Sheffn S, Dawson DR. Alzheimers Disease and periodontal Disease: Mechanisms underlying a potential Bi -directional Relationship. *Grand Rounds Oral- sys med* 2006; 3: 14- 24.