

# فهرست

پیش‌گفتار.....	۷
فصل ۱: آناتومی و مورفولوژی و سیستم کانال ریشه دندانها.....	۹
فصل ۲: ساختار و فعالیت کمپلکس عاج - پالپ.....	۲۱
فصل ۳: اتیولوژیهای میکروبی و غیر میکروبی بیماری‌های اندودنتیک.....	۳۱
فصل ۴: التهاب و پاسخهای ایمنولوژیک.....	۴۱
فصل ۵: بیماری پالپی.....	۵۹
فصل ۶: بیماری پری‌رادیکولار.....	۷۱
فصل ۷: عصب‌دهی دندان‌ی و درد با منشا پالپ.....	۸۱
فصل ۸: ارزیابی و تشخیص وضعیت‌های پالپ، کانال و پری‌اپیکال / پری‌رادیکولار.....	۸۷
فصل ۹: وسایل و تکنیک‌های تصویربرداری.....	۱۱۳
فصل ۱۰: تفسیر تصاویر.....	۱۳۵
فصل ۱۱: طرح درمان و انتخاب مورد.....	۱۳۹
فصل ۱۲: ملاحظات اندودنتیک در ترومای دندان‌ی.....	۱۴۵
فصل ۱۳: شکستگی‌های دندان‌ی با منشا تاج.....	۱۵۵
فصل ۱۴: شکستگی‌های عمودی ریشه.....	۱۶۱
فصل ۱۵: تحلیل پاتولوژیک دندان.....	۱۶۵
فصل ۱۶: رینوسینوزیت و بیماری‌های اندودنتیک.....	۱۷۳

- فصل ۱۷: درد دندان با منشا غیر دندانی و دردهای مزمن سر و گردن ..... ۱۷۹
- فصل ۱۸: مدیریت درد، ترس و اضطراب در بیماران اندودنتیک ..... ۲۰۱
- فصل ۱۹: آماده‌سازی جهت درمان ..... ۲۱۳
- فصل ۲۰: آماده‌سازی فضاهای کرونال و ریشه‌ای ..... ۲۳۱
- فصل ۲۱: شستشو دهنده‌ها و داروهای داخل کانال ..... ۲۶۵
- فصل ۲۲: پرکردن فضاهای ریشه‌ای ..... ۲۸۱
- فصل ۲۳: درمان مجدد ارتوگرید اندودنتیک و مدیریت حوادث ..... ۲۹۷
- فصل ۲۴: جراحی‌های اندودنتیک ..... ۳۲۱
- فصل ۲۵: ریپلنتیشن عمدی دندان‌هایی که درمان ریشه شده‌اند ..... ۳۳۹
- فصل ۲۶: درمان اندودنتیک در دندان‌های دارای تنوعات آناتومیکی ..... ۳۵۱
- فصل ۲۷: درمان پالپ زنده ..... ۳۶۱
- فصل ۲۸: درمان دندان‌های با اپکس نابالغ ..... ۳۷۳
- فصل ۲۹: Regenerative Endodontics ..... ۳۸۳
- فصل ۳۰: درمان آبسه/سلولیت، کیست و flare-up اندودنتیک ..... ۳۹۳
- فصل ۳۱: مدیریت بیماران اندودنتیک با شرایط پزشکی پیچیده ..... ۴۰۵
- فصل ۳۲: واکنش‌های دارویی و تست‌های آزمایشگاهی ..... ۴۲۵
- فصل ۳۳: نتایج درمان اندودنتیک ..... ۴۳۳
- فصل ۳۴: دستیابی به موفقیت طولانی مدت با درمان اندودنتیک ..... ۴۴۷
- فصل ۳۵: رستوریشن دندانهای درمان ریشه شده ..... ۴۵۳
- فصل ۳۶: روابط متقابل اندو-پریو ..... ۴۶۳
- فصل ۳۷: درمان اندودنتیک در بیماران سالخورده ..... ۴۷۱
- فصل ۳۸: درمان اندودنتیک در کودکان ..... ۴۸۱
- فصل ۳۹: ارتباطات متقابل اندودنتیکس و ارتودنتیکس در طرح‌ریزی و انجام درمان ..... ۵۰۱
- فصل ۴۰: تغییر رنگ دندان و سفیدکردن دندان‌های درمان ریشه شده ..... ۵۰۷



## التهاب و پاسخهای ایمنونولوژیک

### سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی

- سلول‌های دندریتیک، هم از رده میلوئید و هم لیمفوئید منشا می‌گیرند.

جدول ۱-۴: تعداد نرمال سلول‌های خونی سفید:

لکوسیت‌ها ← ۷۴۰۰ (میانگین در میکرولیتر) ← ۱۱۰۰۰-۴۵۰۰ (بازه نرمال)

نوتروفیل‌ها ← ۴۴۰۰ (میانگین در میکرولیتر) ← ۷۷۰۰-۱۸۰۰ (بازه نرمال)

اُتوزینوفیل‌ها ← ۲۰۰ (میانگین در میکرولیتر) ← ۴۵۰-۰ (بازه نرمال)

بازوفیل‌ها ← ۴۰ (میانگین در میکرولیتر) ← ۲۰۰-۰ (بازه نرمال)

لنفوسیت‌ها ← ۲۵۰۰ (میانگین در میکرولیتر) ← ۴۸۰۰-۱۰۰۰ (بازه نرمال)

مونوسیت‌ها ← ۳۰۰ (میانگین در میکرولیتر) ← ۸۰۰-۰ (بازه نرمال)

### سلول‌های ایمنی ذاتی

#### نوتروفیل‌ها:

به اسم polymorphonuclear leukocytes یا PMN هم شناخته می‌شوند. بیشترین در میان سلول‌های سفید خون هستند و حدود ۶۳-۵۴٪ لکوسیت‌های خون محیطی را تشکیل می‌دهند. نیمه عمر آنها کوتاه است و در حدود ۱-۲ روز می‌باشد. اگر به محل التهاب فراخوانده نشوند دچار آپوپتوز می‌شوند. PMN‌ها به عنوان خط اول دفاعی در مقابل محرک‌های میکروبی هستند و در التهاب‌های حاد، تحرک دارند. مکانیزم دفاع PMN‌ها شامل تولید آنزیم‌های لیزوزومی، سایتوکین‌ها، رادیکال‌های آزاد ناشی از اکسیژن و فاگوسیتوز است. پروتئین‌های دفاعی درون PMN‌ها در دو نوع granule که رنگ

پاتوزهای اندودنتیک به صورت اولیه توسط عوامل عفونی که مجموعه‌ای از پاسخهای التهابی و ایمنونولوژیک را در پالپ و بافت پری‌اپیکال به راه می‌اندازند ایجاد می‌شوند.

### سلول‌های سیستم ایمنی

سیستم ایمنی یک مجموعه از سلول‌ها، بافتها، اعضا و مدياتورهای مولکولی است که در هماهنگی با هم جهت برقراری سلامت و دفاع علیه بیماری‌ها فعالیت می‌کنند.

### سیستم ایمنی ذاتی

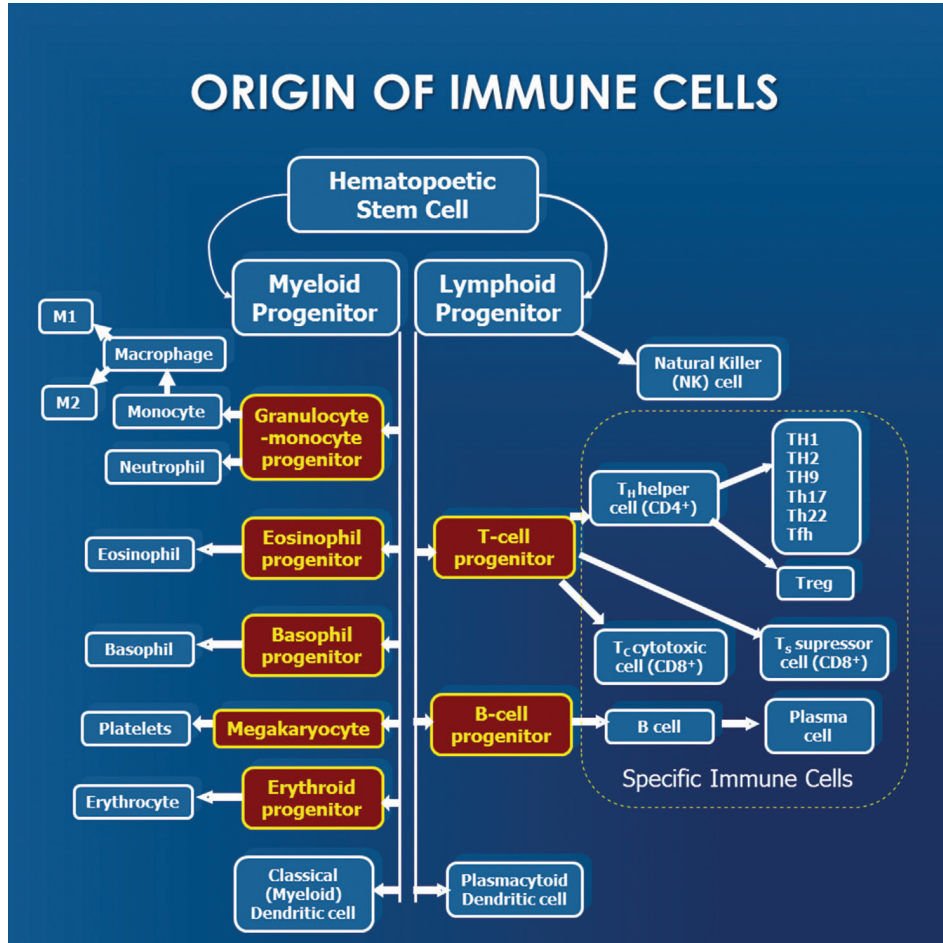
از سدهای طبیعی همچنین اجزاء سلولی و مولکولی تشکیل شده است که واکنش‌های پاسخ ایمنی اولیه غیر اختصاصی را از خود نشان می‌دهند.

سدها، اپتیلیالی یا به طور کلی با منشا اکتودرمال یا اکتومزانسیمال هستند. برای مثال پوست، مخاط دهان، اپیتلیوم سالکولار و جانکشنال، همینطور مینا و عاج سالم. این سدها از انتشار میکروارگانیزمها و محصولات آنها در بافت همبند زیرشان که باعث بیماری می‌شود جلوگیری می‌کنند.

- کمپلکس‌های اتصال بین ادنتوبلاستها در پالپ زنده در ممانعت از نشت محرک‌های میکروبی در پالپ نقش ایفا می‌کنند.

فاگوسیتوز یک جز مهم دیگر از سیستم ایمنی ذاتی است. همچنین حضور بعضی پروتئین‌ها مثل لیزوزیم یا کمپلمان یا گیرنده‌های TLR بر سطح سلول‌های ایمنی هم بخشی از سیستم ایمنی ذاتی را تشکیل می‌دهد.

ایمنی ذاتی نیازی به حساسیت اولیه یا priming ندارد، پاسخ یکسانی به همه آسیبها نشان می‌دهد، حافظه ندارد و هدف آن حذف سریع محرکها است و بافت‌های میزبان را دژنره می‌کند.



شکل ۱-۴: منشا سلول‌های ایمنی

کلی خون را شامل می‌شوند. ماکروفاژها درون بافت‌های همبند قرار می‌گیرند. بعضی ماکروفاژهای خاص برای عملکردهای خاص ایمونولوژیک در بعضی بافتها تطابق می‌یابند و به عنوان عضوی از mononuclear phagocyte system در نظر گرفته می‌شوند. برای مثال سلول‌های kupffer در کبد، microglia در سیستم اعصاب مرکزی و ماکروفاژهای آلوئولار که در ریه قرار می‌گیرند جز این دسته از ماکروفاژهای خاص هستند. به صورت کلی پذیرفته شده است که تولید ماکروفاژها و استئوکلاستها از یک منشا مشترک است. همینطور به نظر بعضی سلول‌هایی که در بیماری‌های granulomatous یا واکنش‌های التهابی دیده می‌شوند مثل epithelioid cells, foam cells یا giant cells هم دارای منشا یکسان با ماکروفاژها هستند. ماکروفاژها نیمه عمر نسبتاً طولانی دارند که به چندین ماه می‌رسد. این سلول‌ها دارای گیرنده MHC II هستند که به آنها ویژگی ارائه کنندگی آنتی‌ژن (antigen-presenting) را می‌دهد و در فاگوسیتوز هم نقش دارند. سلول‌های ماکروفاژ در بین تولیدکنندگان اصلی سایتوکین‌های التهابی مثل IL12, TNF $\alpha$ , IL6, IL1 قرار می‌گیرند.

اسیدی و بازی را به خود نمی‌پذیرند تجمع می‌یابند. (تفاوت این سلول‌ها از ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها) گرانول اول arzuophilic granules (گرانول‌هایی درشت) هستند که حاوی لیزوزیم، میلوپراکسیداز، دیفنسین، اسید هیدرولاز و هیدرولاز خنثی است همچنین کلاژناز، الاستاز، کاتپسین G و سایر پروتئینازها هم در این گرانول قرار می‌گیرند. گرانول دوم specific granules (گرانول‌های کوچک) می‌باشند که حاوی لاکتوفرین، لیزوزیم، کلاژناز، فعال کننده پلاسمینوزن، هیستامین، آلکالین فسفات و سیتوکرو-ب متصل به غشا هستند. تولید نوتروفیل‌ها با GCSF تحریک می‌شود. یک فرد بزرگسال روزانه بیش از ۱۰۱۱ نوتروفیل تولید می‌کند. این سلول‌ها همچنین دارای ذخایر گلیکوژن هستند که به آنها کمک می‌کند در مواقع نیاز با استفاده از گلیکوژن انرژی تولید کنند. (مثلا در ایجاد آبسه که شرایط بی‌هوازی است).

### مونوسیت/ماکروفاژ

لکوسیت‌های در گردش خون هستند که ۴٪-۸٪ از لکوسیت‌های

مثل FcγRIIA و FcγRIIB در بهبودی ضایعات پری اپیکال پس از درمان اندودنتیک نقش دارد ولی FcγRIIA در آن نقشی ندارد.

بعد از اتصال اولیه پاتوژن (به کمک اپسونین‌ها) جهت دربرگیری ارگانیزم پاتوژن، پاهای کاذب تشکیل می‌شوند که پس از دربرگیری پاتوژن فاگوزوم را ایجاد می‌کند. مرحله نهایی فاگوسیتوز توسط آنزیمهای لیزوزومال که به داخل فاگوزوم تخلیه می‌شوند پیش می‌رود و میکروارگانیزم یا هر قطعه خارجی دیگر تجزیه می‌شود.

مرگ میکروبی در فاگوزوم توسط مجموعه‌ای از واکنش‌های اکسیداتیو که از فرایندهای گلاکولیز و گلیکوزونولیز که رادیکالهای آزاد اکسیداتیو واکنش دهنده را تولید می‌کنند به پیش برده می‌شود.

- توسط فعالیت NADPH oxidase یونهای سوپراکسید و رادیکالهای هیدروکسیل تولید می‌شوند.

اتصال غشاهای فاگوزوم و گرانولهای لیزوزومال سلول‌ها سبب شروع واکنش‌های اکسیداتیو کنترل شده توسط اکسیدازهای متصل به غشا و اکسیدازهای متصل به سیتوپلاسم می‌شود.

لیزوزوم PMN‌ها حاوی میلوپراکسیداز (که می‌تواند سبب تولید رادیکالهای هیپوکلروس (HOCL<sup>°</sup>) شود هم می‌باشد.

HOCL<sup>°</sup> یک اکسیدان قوی و عامل ضد میکروبی است که با هالوژناسیون یا پراکسیداسیون پروتئین یا چربی باکتری‌ها را از بین می‌برد. مکانیزمهای دیگر کشتن باکتری‌ها در فاگوزوم شامل لیزوزیم (که اولیگوساکاریدهای پوشش باکتری‌ها را تجزیه می‌کند) و دیفنسین (که پپتیدهایی هستند که باکتری‌ها را با ایجاد سوراخ در غشای آنها از بین می‌برند) می‌باشند.

**نکته شکل ۴-۵:** واکنش‌های اکسیداتیوی که در فاگوزوم رخ

می‌دهند:

Nicotinamide adenin dinucleotide phosphate: NADP

Superoxide Radical: O<sub>2</sub><sup>°-</sup>

Myeloperoxidase: MPO

hydroxyl radical: OH<sup>°</sup>

hypochlorous radical: OCl<sup>°</sup>

زمانیکه پروسه فاگوسیتوز نتواند بیوفیلیم باکتری را از بین ببرد، معمولاً سلول‌های التهابی این کلونی‌ها را احاطه کرده و با تولید فاگوزومهای متعدد سعی در از بین بردن آنها می‌کنند ولی به جای نابودی این کلونی‌ها، ترشح رادیکالهای اکسیژن و آنزیمهای لیزوزومی به داخل بافتهای پری اپیکال اتفاق افتاده و سبب آسیب بافتی می‌شود.

ماکروفاژها می‌توانند توسط سلول‌های TH 1 فعال شده، و یا سلول‌های NK فعال شوند. دو نوع ماکروفاژ وجود دارد: M1 و M2. ماکروفاژهای M1 گیرنده‌های سطحی با عنوان (pattern recognition receptor) PRR دارند که خود بروز می‌دهند این گیرنده‌ها PAMP (pathogen-associated molecular pattern) مثل LPS باکتری‌های گرم منفی یا پپتیدوگلیکان و یا LTA باکتری‌های گرم مثبت را شناسایی می‌کنند. PRRها در دسته گیرنده‌های TLR یا NOD قرار می‌گیرند که یک جز داخل سیتوپلاسمی دارند که پیام را از طریق پروتئین‌های انتقالی مثل MyD88 و فاکتورهای ترنس کریپتاز مثل NF-κB و MAP-kinases منتقل می‌کنند. نهایتاً mRNA به داخل هسته جهت شروع تولید پروتئین‌های التهابی خاص مثل IL1, IL6, TNFα وارد می‌شوند.

در یک مطالعه روی موشهای فاقد MyD88 مشخص شد که ضایعه در آنها نسبت به گروه کنترل بزرگتر است و تعداد نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های موجود در ضایعه در آنها از گروه کنترل بیشتر و تخریب بافت هم بیشتر است.

- مولکول‌هایی مثل LPS می‌توانند شوک سپتیک ایجاد کنند و باعث مرگ میزبان شوند. علاوه بر TLRها، گروهی از مولکول‌های در گردش خون مثل CD14 وجود دارند که می‌توانند به LPS موجود در خون متصل شده و تاثیر بیولوژیک آن را کاهش دهند. این واکنش توسط یک پروتئین پلازما به اسم (LPS-binding protein) LBP واسطه‌گری می‌شود.

برعکس TLRها، مولکول‌های CD14 جز داخل سیتوپلاسمی ندارند و نمی‌توانند تولید سایتوکین در داخل سلول را شروع کنند. ماکروفاژهای M2 عموماً توسط IL4, IL13 فعال می‌شوند و در ترمیم بافت و کنترل پاسخ التهابی دخیل هستند اخیراً نقش آنها در ترمیم پالپ پس از درمان پالپ زنده (vital pulp tx) مشخص شده است.

**فاگوسیتوز:** PMN‌ها و ماکروفاژها سلول‌های اصلی دخیل در فاگوسیتوز هستند. سطح فاگوسیت به کمک مولکول‌های سطحی لکتین، کمپلمانهای C۳b یا C۵b یا بخش متصل شونده Fc یک آنتی‌بادی اپسونیزه کننده (از طریق گیرنده‌های FcγR) به پاتوژن متصل می‌شود.

- گیرنده I FcγR در ماکروفاژها و PMN یافت می‌شود.
- گیرنده FcγRIIB و FcγRIIA در B-cell‌ها سلول‌های NK را فعال می‌کنند (فعال شدن آن گیرنده‌ها در سطح B-cell).
- پلی مرفیسم در بعضی آلل‌های بعضی ژنهای گیرنده‌های FcγR

(Atopic) یا سیستمیک (anaphylactic) را پدید می‌آورد. نتایج اولیه این واکنش‌ها گشادی عروق و تنگی برنش هاست. واکنش‌های آنافیلاکتیک می‌توانند با ایجاد آینه و کاهش تون گردش خون محیطی (که فشار خون را می‌کاهند) حیات را به خطر بیندازند. این واکنش‌ها با ترشح محتویات گرانولها مثل: هیستامین، متابولیت‌های اسید آراشیدونیک (LTD4, LTB4), PAF (PGE2, PGL1), فاکتور کموتاکتیک A ائوزینوفیل و تعدادی از آنزیمها که باعث آسیب بافتی می‌شوند، واسطه‌گری می‌شود.

**سلول‌های دندریتیک:** مهم‌ترین سلول‌های بروزدهنده آنتی‌ژن برای فعال‌سازی T-cell‌های اولیه هستند.

- نقش مهمی در پیوند دادن سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی دارند. این سلول‌ها به شکل ستاره هستند و در بافتهای مختلف مثل بافت خونی، لنف، اپی‌درم، درم و ارگانهای لنفوئید ثانویه یافت می‌شوند.

در فاگوسیتوز نقشی ندارند و به صورت طولانی مدت به مولکول‌ها یا سلول‌های ایمنی متصل نمی‌شوند.

مثل باقی سلول‌های APC (ماکروفاژها، سلول‌های لانگرهانس، B-cell، سلول‌های اندوتلیال) آنها هم گیرنده MHCII را بروز می‌دهند. سلول‌های دندریتیک گردش خون دو منشا اصلی دارند: کلاسیک (myeloid) و پلاسماسیتوئید.

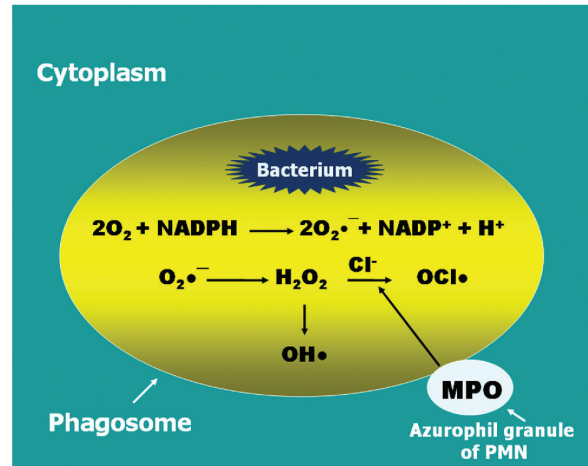
در دسته مشتق از منشا myeloid، مارکر CD11c+ وجود دارد در حالیکه در دسته دیگر CD11c وجود ندارد و به جای آن مارکر CD123+ یافت می‌شود.

CD11c+‌های کلاسیک مثل ماکروفاژها، تعداد زیادی از TLRها را در پاسخ به مولکول‌های باکتریال و ویروسی بروز می‌دهند در حالیکه سلول‌های دندریتیک با منشا پلاسماسیتوئید TLR4, TLR2, را بروز نمی‌دهند در نتیجه در برابر مولکول‌های باکتریال پاسخی ندارند.

سلول‌های دندریتیک (DC) همچنین در پالپ دندان یافت می‌شوند (در بین سلول‌های لایه ادنتوبلاستیک و در اطراف دیواره عروق خونی) حضور آنها در PDL و ضایعات پری‌اپیکال هم مشخص شده است.

در موشها DC‌های CD11b (مشابه CD11c در انسان) در پاسخ به آسیب دندان از پالپ به گره‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند.

**سلول‌های NK:** لنفوسیت‌هایی هستند که به مانند سلول‌های لنفوسیت CD4 یا CD8 نیاز به فعال‌سازی ندارند. جزئی از پاسخ سیستم ایمنی ذاتی محسوب می‌شوند. حدود ۴٪-۲۰٪ از



**ائوزینوفیل‌ها:** بخشی از لکوسیت‌ها هستند و در طی رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین قرمز می‌شوند. تعدادشان از PMN‌ها کمتر است (۳٪-۷٪) از لکوسیت‌های در گردش خون را شامل می‌شوند) در آلرژی‌ها و بعضی واکنش‌ها علیه انگل‌ها نقش دارند. فعالیت آنها توسط گیرنده سطحی Fcε RII که به بخش Fc مولکول‌های IgE می‌چسبد کنترل می‌شود.

ائوزینوفیل‌ها تعدادی از مدياتورهای التهابی و بهبودی را ترشح می‌کنند که شاخص‌ترین آنها TGFβ1, TGFα می‌باشد. ائوزینوفیل‌ها در کیست‌های پری‌اپیکال انسان، TGFα ترشح می‌کنند و آنهایی که در هر دو کیست و گرانول‌های پری‌اپیکال یافت می‌شوند علاوه بر TGFβ, TGFα را هم می‌سازند. (در سطح mRNA و پروتئین).

**بازوفیل‌ها:** از بعضی ابعاد شبیه نوتروفیل و ائوزینوفیل هستند. اکثراً در کنترل واکنش‌های آلرژیک نقش دارند. آنها همچنین در بعضی موارد مشابه ماست سل‌های بافت همبند می‌باشند.

جدول ۲-۴: مقایسه ماست سل و بازوفیل

	Mast Cells	Basophils
Size	10–15 μm	5–7 μm
Location	Connective tissue	Blood
Life span	Weeks or months	Days
Terminally differentiated	No	Yes
Granule content	Histamine, heparin, PAF	Histamine, heparin, PAF
High-affinity FcεRI	Yes	Yes

**ماست سل‌ها:** برای چندین هفته یا ماه در بافت همبند قرار می‌گیرند. تا زمانیکه به IgE در طی واکنش تیپ I افزایش حساسیت فعال نشوند، فعالیتی نمی‌کنند.

- C5a, C3a هر دو به عنوان آنافیلاتوکسین شناخته می‌شوند و پاسخ سریع ماست سل‌ها به پروسه دگرانولاسیون را به همراه می‌آورند. دگرانولاسیون ماست سل‌ها واکنش‌های موضعی



**T-cell**: در پالپ سالم پیدا می‌شوند و حدود ۳۰٪ از سلول‌های CD45+ موجود در پالپ را شامل می‌شوند. از سلول‌های بنیادی خون‌ساز مغز استخوان منشا می‌گیرند. پیش‌ساز T-cell از مغز استخوان به تیموس مهاجرت کرده و بالغ می‌شود و مارکرهای سطح سلولی مختلفی را بروز می‌دهد (مثل CD25, CD8, CD44, CD3, CD4) در تیموس تحت پروسه‌های انتخاب مثبت و منفی غربال می‌شوند. حدود ۹۷٪ از T-cell ها تحت آپوپتوز قرار می‌گیرند و تنها درصد اندکی از این سلول‌ها به بافت‌های دیگر انتقال می‌یابند. در طی انتخاب مثبت T-cell های CD4+ CD8+ (دارای هر دو) که دارای TCR های هستند که با پپتیدهای خودی واکنش نمی‌دهند. از آپاپتوز نجات می‌یابند و در طی انتخاب منفی T-cell های CD4+ CD8+ که با پپتیدهای خودی درگیر می‌شوند، دچار آپاپتوز می‌گردند.

• انتخاب مثبت از اینکه T-cell های بالغ بتوانند آنتی‌ژن‌های بیگانه را به کمک مولکول‌های MHC شناسایی کنند، اطمینان حاصل می‌کند در حالیکه انتخاب منفی گروه‌های T-cell که علیه آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نشان می‌دهند را حذف می‌کند. پیش از خروج از تیموس T-cell ها به صورت CD4+ یا CD8+ به همراه سایر مارکرهای سطحی مثل CD25 تبدیل می‌شوند. (در تیموس هر دو را دارند ولی از تیموس که خارج شدند تنها یکی از مارکرهای CD4+ یا CD8+ را با خود خواهند داشت) این T-cell های naive در جابجایی بین سیستم لنفاتیک و خون باقی می‌مانند تا زمانی که با آنتی‌ژن‌های بیگانه‌ای که توسط سلول‌های APC بروز می‌یابند مواجه شوند. این اتفاق باعث ایجاد IL2 (فاکتور رشد T-cell) و گیرنده آن و تقسیم شدن Tcell ها می‌شود و پس از آن این سلول‌های تقسیم شده به Tcell های تاثیرگذار و سلول‌های حافظه تبدیل می‌شوند.

چهار زیر گروه Tcell ها: (cytoytic) T-cytotoxic

T-suppressor, T-Regulatory (T-reg) T-helper

**سلول‌های T-helper (Th cells):** Tcell های CD4+ اولیه در تحریک با آنتی‌ژن‌ها تقسیم شده و به زیرگروه‌های زیر تبدیل می‌شوند:

T-follicular helper cells Th1, Th2, Th9, Th17, Th22

و زیرگروه‌های T-reg

• Th0 به سلول‌های Th1, Th2 تبدیل می‌شود. و سلول‌های کلاسیک DC (رده میلوئید) پاسخ‌های سلول‌های Th1 را برمی‌انگیزانند و سلول‌های DC رده پلاسما سیتوتوئید پاسخ‌های Th2 را به صورت اختصاصی برمی‌انگیزانند.

سلول‌های مونونوکلئار موجود در گردش خون را تشکیل می‌دهند. IFN  $\gamma$  (اینترفرون گاما) تولید می‌کنند، به همین دلیل می‌توانند ماکروفاژها را جهت تولید سایتوکین‌های التهابی بدون نیاز به فعال شدن لنفوسیت‌های T، فعال کنند.

NKها به خصوص در نابود کردن سلول‌های میزبان که به ویروسها یا سایر میکروارگانیسم‌های داخل سلولی آلوده شده‌اند، تاثیر دارند.

**ادنتوبلاستها و ایمنی ذاتی:** ادنتوبلاستها اولین سلول‌هایی هستند که پس از تخریب مینا و عاج با آنتی‌ژن‌های خارجی مواجه می‌شوند. ادنتوبلاست‌ها می‌توانند سایتوکین‌های التهابی و پپتیدهای ضد میکروبی  $\beta$ -defensin تولید کنند (به همین دلیل می‌توانند جز سیستم ایمنی ذاتی به حساب آیند). ادنتوبلاستها می‌توانند IL-8, CCR6, CCL20 و بتادیفنسنین ۱ و ۲ و ۳ را از خود ترشح کنند. همچنین ادنتوبلاست‌ها TLR 2,4, 3,7,8,9 (جهت شناسایی ویروسها) را بروز می‌دهند که نشان‌دهنده نقش مهم آنها در ایمنی ذاتی پالپ می‌باشد.

#### سلول‌های ایمنی اکتسابی

ایمنی اکتسابی به کمک مولکول‌های گیرنده‌ای که توسط لنفوسیت‌ها جهت اتصال به آنتی‌ژن‌های خودی یا خارجی ساخته می‌شود فعالیت می‌کند. این گیرنده‌های مخصوص در Tcell ها، TCR و در B-cell ها، BCR یا ایمونوگلوبولین نامیده می‌شوند. TCR قرار گرفته بر T-cell ها با آنتی‌ژن‌های بروز داده شده به کمک مولکول‌های MHC و سایر مولکول‌های کمکی اتصال پیدا می‌کند. در حالیکه BCR موجود بر سطح B-cell و یا نوع ترشح شده آن که ایمونوگلوبولین می‌باشد به صورت مستقیم به آنتی‌ژن متصل می‌شود.

**سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC):** هم نقش مهمی در رشد و نمو بافت‌های لنفوئیدی و شروع التهاب در پاسخ عفونت موجود در سطوح سدکننده بازی می‌کنند و هم نقش مهمی در طی پاسخ‌های ایمنی و شرکت در تبدیل ایمنی ذاتی به اکتسابی ایفا می‌کنند و به التهاب مزمن کمک می‌کنند. خانواده ILCها شامل سه گروه سلول می‌شود. که سایتوکین‌های خاصی را بروز می‌دهند.

ILC1: IFN  $\gamma$  - ILC 2: IL-5, IL-9, IL-13 - ILC3: IL22

و یا IL17

گروه ILC2 در به راه انداختن پاسخ‌های ایمنی تیپ ۲ (Th2) اهمیت دارند در حالیکه سایر اعضای خانواده ILC در پاسخ‌های تیپ ۱ (Th1) و ایمنی و بیماری ایجاد شده با Th17 نقش ایفا می‌کنند.

TABLE 4-3 Subpopulations of T Cells

Subtype	Main CD	Key cytokine profile	Transcriptional factors*	Main function
Th0	CD4			Challenged naive T cells
Th1	CD4	IFN- $\gamma$ , IL-2	T-bet	Pro-inflammatory
Th2	CD4	IL-4, 5, 10, 13	GATA-3	Anti-inflammatory
Th9	CD4	IL-9	PU.1, IRF4	Allergy
Th17	CD4	IL-17	PORC2	Pro-inflammatory
Th22	CD4	IL-22	-	Promote healing
Tfh	CD4	IL-21	Bcl-6, c-Maf	Helper to B cells
Tr	CD4, CD25	IL-10	Foxp3	Anti-inflammatory
Tr-1	CD4, CD25	TGF $\beta$ , IL-10	-	Anti-inflammatory
Th3	CD4, CD25	TGF	-	Anti-inflammatory
Ts	CD8		-	Anti-inflammatory
Tc	CD8		-	Kill virus-infected cells

\*Transcriptional factors are identified as important markers for the respective T cell subsets.

• IL17، التهاب را تقویت می‌کند و IL22 در بهبودی و رزتراسیون نقش ایفا می‌کند.

**سلول‌های T-follicular Helper (Tfh):** این سلول‌ها ترکیب ویژه‌ای از مولکول‌های موثر شامل سطوح بالایی از گیرنده‌های سطح، CD40L، CD40، BTLA، PD-1، OX40، CD84، IL21، ICOS و SAP و فاکتورهای ترنس کریپتاز 6، c-Maf، Bcl و بروز می‌دهند. این مولکول‌ها نقش حیاتی در فعال‌سازی، تمایز و ماندگاری B-cell ها و یا CD4+ T-cell ها دارند.

#### سلول‌های T-reg

مارکرهای سطح سلولی CD4، CD25 را دارند به صورت کلی CD4+CD25+T-reg نامیده می‌شوند. نقش مهمی در immunosuppression و برقراری tolerance دارند.

• رده‌های T-cell که به آنتی‌ژن‌های خودی واکنش نشان می‌دهند ولی طی انتخاب منفی در تیموس از بین نمی‌روند، پس از ورود به گردش خون توسط T-reg کنترل و خنثی می‌شوند.

به هم خوردن فعالیت T-reg باعث بروز بیماری‌های خود ایمنی می‌شود. زیررده‌هایی از سلول‌های T-reg بر اساس منشأ و مکانیزم عملشان ایجاد می‌شود:

T-reg cells یا Natural occurring (Tr): این سلول‌ها یا می‌توانند در تیموس ایجاد شده و وارد جریان خون شوند و یا در گردش خون محیطی در اثر برخورد با آنتی‌ژن‌ها بوجود می‌آیند.

این سلول‌ها تقسیم شدن و فعالیت سلول‌ها را به روش وابسته به تماس (contact-dependent manner) یا با اثر بر سلول‌های APC، متوقف می‌کنند.

فاکتور ترانس کریپتاز FoxP3 جهت تمایز آنها مهم است و همچنین یک مارکر هم به حساب می‌آید.

سلول‌های Tr به دو زیر گروه با فعالیت‌های متمایز بر پایه بروز اینتگرین‌های مختلف تقسیم می‌شوند:

۱. گروه Tr بروز دهنده اینتگرین  $\alpha 4\beta 7$  که تمایز سلول‌های Tr1

جدول ۳-۴

Th1 به طور کلی تولیدکننده IL2، IFN  $\gamma$  است و ماکروفاژها را فعال کرده و B-cell ها را تحریک کرده تا آنتی‌بادی‌های اپسونین تولید کنند.

Th2 تولیدکننده IL4-5-10-13 است و تاثیرات متعددی روی ماکروفاژها دارد و B-cell ها را وادار به تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده می‌کند.

به طور کلی Th1، Th2، تاثیر متقابل تعدیل کننده دارند.

**سلول‌های Th9:** به‌تازگی به‌عنوان زیرمجموعه جدیدی از Thها شناخته می‌شوند و سایتوکین اصلی آنها IL-9 (بدون IL4) می‌باشد.

Th9 ارتباط نگاننگی با سلول‌های Th2 دارد (Th2 هر دو سایتوکین IL9 و IL4 را ترشح می‌کند)

سلول‌های Th9 در التهاب آلرژیک ریه و دسته خاصی از بیماری‌های خود ایمنی نقش دارند.

**سلول‌های Th17 و Th22:** آنها پاسخهای ایمنی را به التهاب بافت مرتبط می‌سازند و سایتوکین‌های اصلی تولید شده توسط آنها IL17A، IL7F، IL22 می‌باشند.

سلول‌های Th17 در بافتهای بیمار در ارتباط نزدیک با سلول‌های Th1 قرار می‌گیرند و ممکن است به صورت مستقیم از سلول‌های اولیه CD4+ T-cell بوجود آیند. سلول‌های IL17، Th17 تولید می‌کنند و تمایز آنها می‌تواند تحت تاثیر IL23 هم اتفاق بیفتد.

IL23 همچنین تولید IL17A توسط Th1 را تحریک کرده که این سایتوکین (IL17A) با بیماری‌های خود ایمنی و التهابی مثل آرتریت روماتوئید و لوپوس مرتبط است.

ویژگی سلول‌های Th22 تولید سایتوکین IL22 به میزان بالا است.

• IL22، ۲۲/۸٪ به IL10 شبیه است.



**T suppressor (CD8+ T suppressor Cells or Ts)**

در این که سلول‌ها را به عنوان یک زیر گروه مجزا از CD8+ T cell بنامند بحث وجود دارد.

T cell های CD8+ CD28- یک زیر گروه از Ts cell ها در نظر گرفته می‌شوند که از گروه MHC-class I می‌باشند که روی APC ها در روش وابسته به تماس فعالیت می‌کنند و آنها را برای Th cell ها قابل تحمل می‌کنند. این سلول‌ها از تقسیم Th cell ها با مسدود کردن فعال شدن APC، ممانعت به عمل می‌آورند.

Treg های CD8+CD28- می‌توانند upregulation مولکول‌های کمکی در تحریک روی APC ها مثل CD86, CD54, CD58, CD80 را مسدود کنند و نهایتاً با تداخل مستقیم با DC ها، می‌توانند آنها را tolerogenic کنند.

**T-cytotoxic-cells (Tc یا CD8+ Tc):**

T cell ها که سلول‌هایی را که آنتی‌ژن‌های وابسته به MHC را بروز داده‌اند از بین می‌برند و به عنوان CTL ها هم شناخته می‌شوند. TC ها از پیش‌سازهایشان که فعالیت سایتولیتیک ندارند بوجود می‌آیند. دو گونه مختلف از سیگنال‌ها جهت تمایز سلول‌های پیش‌ساز TC مورد نیاز است. اولی شناخت آنتی‌ژن روی سلول هدف است و دیگری شناخت تحریک کننده‌های کمکی بروز یافته روی APC ها یا سایتوکین‌های تولید شده توسط Th cell است. Tc های فعال گرانولهای خاصی حاوی پروتئین‌های سوراخ کننده غشای پرفورین یا سایتولیزین و آنزیم‌هایی به نام گرانزیم دارند. Tc همچنین FasL را بروز داده که می‌تواند به سلول‌های دارای پروتئین Fas، سیگنال شروع آپوپتوز را ارسال کند.

- کشتن سلول‌های هدف نیازمند تماس سلولی است و به حضور آنتی‌ژن‌های خاص نیاز دارد. (یعنی سلول هدف باید آنتی‌ژن مرتبط با MHC I که سلول‌های پیش‌ساز Tc را جهت تمایز فعال کرده، داشته باشد).

**B cells:** به ندرت در پالپ سالم دیده می‌شوند. نقش آنها در ایمنی اکتسابی با تولید آنتی‌بادی است که پاسخ ایمنی هومورال را ایجاد می‌کند. سیر تکاملی B cell ها در مغز استخوان اتفاق می‌افتد جایی که سلول‌های پیش‌ساز آنها طرح ژنی ایمونوگلوبولین‌ها (Ig) را تغییر داده و به B cell های نابالغ با گیرنده آنتی‌ژنی (BCR) در فرم IgM در سطح، تبدیل می‌شوند.

B cell ها تحت پروسه انتخاب منفی قرار می‌گیرند و تنها B-cell هایی که به آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ ندهند با IgD, IgM موجود بر سطح‌شان وارد گردش خون می‌شوند.

B cell های بالغ در برخورد با آنتی‌ژن‌های بیگانه تحت پروسه

تولید کننده IL10 را تحریک می‌کند.

۲. گروه Tr بروزدهنده اینترگرین  $\alpha 4\beta 1$  که تمایز سلول‌های Th3 تولید کننده TGF $\beta$  را باعث می‌شود.

- نسبت Th17 به Fox p3+ T-reg در طی مراحل اول ایجاد ضایعات پری‌اپیکال افزایش می‌یابد و در مراحل بعدی کاهش می‌یابد.

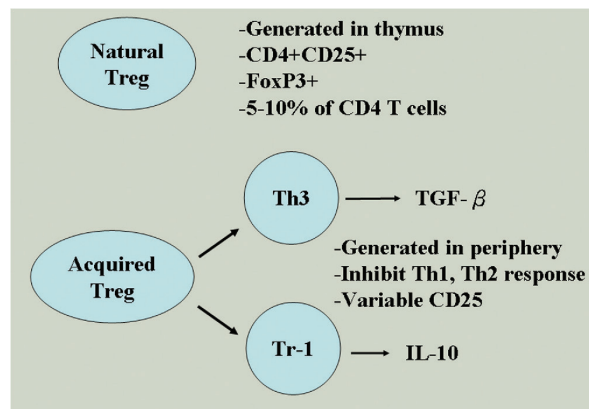
- متیلاسیون ژن پروموتور Foxp3 با کاهش فعالیت در ضایعات پری‌اپیکال انسان ارتباط دارد.

سلول‌های (Tr1 CD4+ type1 T-reg): این سلول‌ها در گردش خون محیطی در مواجهه با آنتی‌ژن بوجود می‌آیند و میزان زیادی از IL10 تولید کرده و توقف پاسخ T-cell وابسته به IL10 را واسطه‌گری می‌کند.

- سلول‌های Tr امکان تولید IL10 را ندارند. اما سلول‌های Tr1 می‌توانند IL10 تولید کنند (IL4 تولید نمی‌کنند)

- سلول‌های Tr1 پاسخ T cell های اولیه و خاطره را کنترل کرده و می‌توانند پاتولوژی‌های تحت واسطه سلول‌های Th1, Th2 را سرکوب کنند. سلول‌های Tr1 تولید ایمونوگلوبولین توسط B-cell ها را هم سرکوب می‌کنند. فعالیت اصلی سلول‌های Tr1، کنترل هومئوستاز پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه در بافتها است.

**سلول‌های Th3:** با وجود اینکه تحت نام Thelper نامگذاری شده است ولی به دلیل شباهت فعالیتشان به سلول‌های Tr-1، در گروه بندی سلول‌های Tr قرار می‌گیرند. از سلول‌ها CD4+ هستند که TGF $\beta$  تولید می‌کنند. مانند سلول‌های Tr1 در محیط و در برخورد با آنتی‌ژن دهانی در غدد لنفاوی مزانتریک، تولید می‌شوند. آنها CD25 را بروز می‌دهند و در کنار TGF $\beta$ ، مقادیر متفاوتی از IL4, IL10 را هم تولید می‌کنند. این سلول‌ها پاسخ‌های ایمنی اکتسابی با واسطه Th1, Th2 را مهار می‌کنند به نظر می‌آید که سلول‌های Tr1, Th3 از یک جمعیت سلولی یکسان ناشی می‌شوند.



شکل ۴-۶

کموکین‌ها به صورت اولیه در جذب سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی به سمت محل پاسخ التهابی یا در حین تکامل ارگان لنفاوی و رگ‌زایی شرکت می‌کنند. همچنین در تجمع سلول‌های بنیادی به سمت ناحیه رتراسیون بافتی، دخیل هستند.

• IL8 (CXCL8) جز اولین و شناخته‌شده‌ترین کموکین‌ها است.

### مولکول‌های اتصال

وظیفه آنها متوقف کردن سلول‌های التهابی در حال گردش در مویرگها است و سپس به کمک کموکینها آنها را به سمت محل مورد نیاز روانه می‌کنند. این وظیفه آنها به صورت پله‌ای انجام می‌شود: ابتدا حرکت سلول‌ها آهسته می‌شود سپس سلول‌ها روی دیواره اندوتلیالی غلت می‌زنند و بعد شروع به اتصال به اندوتلیوم می‌کنند. نهایتاً از طریق دیپدز از فضای عروقی خارج شده و به ناحیه التهاب مهاجرت می‌کنند. کند شدن حرکت لکوسیت‌های در گردش توسط selectin اتفاق می‌افتد سپس integrin و پروتئین‌های Ig خاصی اتصال سلول‌ها به سلول‌های اندوتلیال را واسطه‌گری می‌کنند. بروز این مولکول‌های اتصال توسط مدیاتورهای التهابی مثل  $TNF-\alpha$ , IL1 واسطه‌گری می‌شود. جهت اطلاعات بیشتر جدول ۴-۵ مطالعه شود.

### فاکتور فعال سازی پلاکت (PAF)

این فاکتور توسط پلاکتها، بازوفیل‌ها، مونوسیتها/ ماکروفاژها، PMN‌ها و سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود و به صورت اولیه در اتصال پلاکتها به سلول‌های اندوتلیال، تولید پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان و در کموکاسی نقش دارند. در میزان کم PAF ممکن است باعث گشادی عروق شود. هر چند در مقادیر معمول، باعث تنگی عروق می‌شود.

### پروتئاز پلازما

تغییرات آنزیمی زیادی اتفاق می‌افتد که هدفشان حذف آنتی‌ژنها و مواد خارجی، کشتن سلول‌های میکروبی، کنترل خونریزی و شروع و پیش برد پروسه بهبودی پس از وقوع آسیب است. این پروسه‌های آنزیمی طوری کنترل می‌شوند که پاسخ حاصله در تناسب با آسیب ایجاد شده باشد. اما اغلب نتیجه آنها باعث عوارض جانبی می‌شود که به سبب آن بافتهای میزبان در طی پاسخ التهابی تخریب می‌شوند. جهت اطلاعات بیشتر شکل ۸-۴ مطالعه شود.

### سیستم کینین برادی کینین

فاکتور هاگمن فعال شده باعث ایجاد کینین‌ها از کینینوژن می‌شود که توسط کالیکرین‌ها واسطه‌گری می‌شود. مهمترین

switch recombination قرار می‌گیرند که باعث می‌شود کلاسهای دیگر Ig مثل IgA, IgE, IgG در کنار IgM ایجاد شوند.

**B- reg B-regulatory cells**: وظیفه آنها کاهش down (regulate) ایمنی ذاتی و اکتسابی، التهاب و خود ایمنی است. این سلول‌ها IL10 تولید می‌کنند و به آنها B-10 cell هم گفته می‌شود که توانایی کاهش پاسخ ایمنی و بیماریهای التهابی را دارند.

### MHC, Antigen presenting cells (APC)

**CD8+ Tcells, MHC I**: مولکول MHC I دارای دو زنجیره  $\alpha$  (سنگین) و  $\beta$  (بتا) و میکروگلوبولین که در بیرون سلول قرار گرفته است) می‌باشد. تقریباً کلیه سلول‌هایی که آنتی‌ژنها را به CD8+ TCR ها بروز می‌دهند MHC I را نیز دارند.

مولکول‌های دخیل در تداخل با آنتی‌ژن شامل: TCR, MHC I می‌شود. TCR شامل: CD28, CD8 LFA-1, CD3/  $\zeta$ , CD2 (بر Tcell ها) و ICAM-1, B7-1 / B7-2, LFA-3 موجود بر APC می‌باشند.

**CD4+ T cells, MHC II**: مولکول MHC II از دو زنجیره پلی‌پپتیدی  $\alpha$  و  $\beta$  که هر دو محل اتصال پپتید، محل مشابه ایمونوگلوبولین، محل transmembrane و نواحی سایتوپلاستیک دارند، ساخته شده است. برعکس MHC I تنها گروه محدودی از سلول‌ها، MHC II را بروز می‌دهند که شامل APC ها: DC (۱) (۲) ماکروفاژها، (۳) B cell (۴) سلول‌های اندوتلیال عروقی و (۵) سلول‌های اپیتلیال، می‌باشند.

DC ها و ماکروفاژها آنتی‌ژنها را فاگوسیت می‌کنند در حالیکه B cell ها از ایمونوگلوبولین غشا جهت اتصال و وارد کردن آنتی‌ژن به خود استفاده می‌کنند. سایر APC های غیر تخصصی، آنتی‌ژنها را جهت ارزیابی آن‌ها، اندوسیتوز می‌کنند. این آنتی‌ژنهای وارد شده به سلول در اندوزومها قرار می‌گیرند و در همانجا تجزیه شده و بعد در لیزوزومها مورد ارزیابی قرار می‌گیرند.

### مدیاتورهای مولکولی در پاسخ التهابی

#### کموکین‌ها

شامل گروهی از حدود ۵۰ سایتوکین جاذب شیمیایی هستند. دو نوع اصلی از کموکین‌ها وجود دارد: (۱) کموکین‌های MCP: CC-14 (جذب کننده ماکروفاژ/ مونوسیت)، RANTES, Eotaxin, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  (۲) کموکین‌های IL8/ CXCL8, MIG, IP10: CXC جهت اطلاعات بیشتر جدول ۴-۴ مطالعه شود.