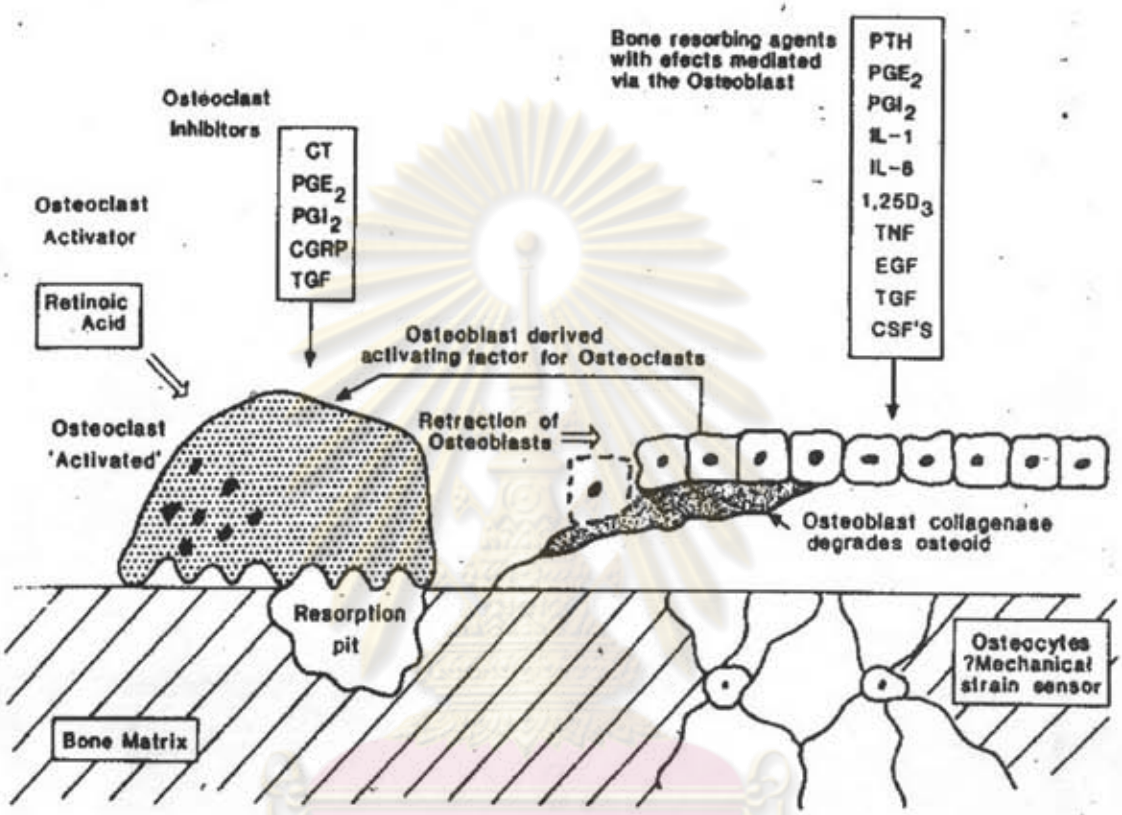
บทที่ 2

วรรณคดีที่เกี่ยวข้อง

การปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูก

Sandy, Farndale และ Meikle (1993) กล่าวว่า การปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูกมีเซลล์ที่เป็นรีเซปเตอร์ คือ ออสติโอบลาสท์ ซึ่งเป็นกลุ่มเป้าหมายสำหรับตัวกระตุ้น หรือสารตัวกลาง ที่จะชักนำทำให้เกิดการละลายของกระดูก ออสติโอบลาสท์จึงเป็นเซลล์ที่สำคัญ ในการควบคุมการตอบสนองของกระดูกต่อตัวกระตุ้นหรือสารตัวกลางต่าง ๆ เช่น ฮอร์โมน แรงเคลื่อนฟัน และ สาร-ชีวเคมี (biochemical substances) เป็นต้น ในขณะเดียวกันออสติโอบลาสท์สามารถที่จะสร้างกระดูก และสังเคราะห์โปรตีนหลายชนิด รวมทั้งปัจจัยสำหรับการเจริญเติบโต ต่าง ๆ ได้ด้วย Sandy (1992) ได้รวบรวมผลงานของผู้ที่ศึกษา เรื่อง ออสติโอคลาสท์ และสรุปผลว่า มีฮอร์โมนและสารที่มีผลต่อการเคลื่อนตัวของออสติโอคลาสท์ โดยตรง คือ แคลซิโทนิน (calcitonin) และพรอสตาแกลนดิน โดยทางอ้อม คือ ฮอร์โมนพาราไธรอยด์ และสารจากวิตามินดี Chumbers และ Dunn (1983) พบว่า สารดังกล่าวมีผลในการยับยั้งการเคลื่อนตัวของออสติโอคลาสท์ Oreffo (Sandy, 1992) ได้ศึกษา และพบหลักฐานเกี่ยวกับสารจากวิตามินเอ เช่น เรตินอล (retinol) และกรดเรติโนอิก (retinoic acid) มีผลกระตุ้นออสติโอคลาสท์โดยตรง และยังเป็นสารที่มีผลต่อการละลายของกระดูก การทดลองที่สำคัญอื่น ๆ ยังมีส่วนที่แสดงให้เห็นว่าเมื่อนำออสติโอคลาสท์มาเลี้ยงร่วมกับเซลล์ที่มีลักษณะคล้ายออสติโอบลาสท์ และกระตุ้นด้วยสารที่ทำให้เกิดการละลายของกระดูก เช่น ฮอร์โมนพาราไธรอยด์ , 1,25 ไดไฮดรอกซีวิตามินดี 3 (1,25 $(OH)_2D_3$) อินเตอร์ลูคิน หมายเลข 1 และทูเมอร์นิโครซิสแฟคเตอร์ (ทีเอนเอฟ) พบว่า มีการละลายของกระดูกมากขึ้น อีกทั้งมีหลักฐานเป็นจำนวนมากที่ทำให้เชื่อว่า ออสติโอบลาสต์จะหลั่งสารตัวกลางที่กระตุ้นออสติโอคลาสท์ได้โดยตรง ในระยะต้นของการศึกษามุ่งประเด็นไปที่การกำหนดลักษณะของสารเหล่านี้ และแยกโปรตีนที่หลั่งโดยเซลล์ที่มีลักษณะคล้ายออสติโอบลาสท์ เมื่อมีการกระตุ้นจากฮอร์โมนพาราไธรอยด์ และโปรตีนนี้ทำให้เกิดการละลายกระดูก ตามรูปที่ 1



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 1: แสดงการตอบสนองของเซลล์ในขณะที่มีการเกิดการปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูก ตามสมมติฐานข้างต้น

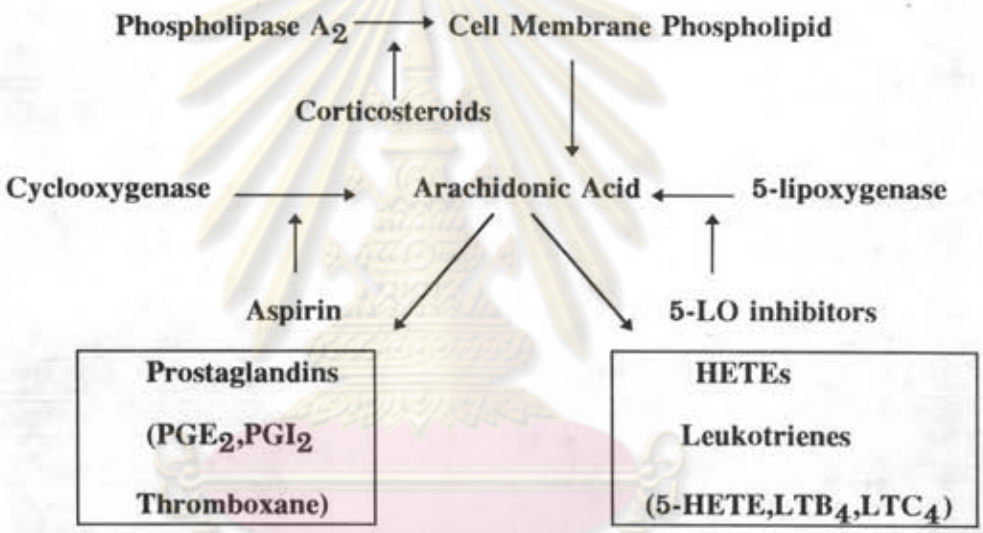
การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

แรงทางทันตกรรมจัดฟันที่ให้กับรากฟันและถ่ายทอดแรงผ่านไปยังเนื้อเยื่อรอบ ๆ อัน ได้แก่ กระดูกเบ้าฟัน และเอ็นยึดปริทันต์ ทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนรูปร่างซึ่งจะเอื้ออำนวยให้เกิดการเคลื่อนฟันผ่านกระดูกเบ้าฟัน กระดูกจะมีการละลายตัวในด้านกด และมีการพอกพูนหรือสร้างกระดูกในด้านตึง ตามสมมติฐานของ Oppenheim, Sandstedt และ Schwarz ซึ่งอ้างโดย Baumrind (1969) และสมมติฐานนี้ได้มีผู้นำมากล่าวถึง และศึกษาค้นคว้าต่ออย่างกว้างขวางจนถึงปัจจุบัน Collett และ Stewart (1991) ได้อ้างถึงข้อสรุปของ Bassett (1971), Storey (1981), Storey และ Feik (1982), Pollard และคณะ (1984) ที่เสริมกับสมมติฐานข้างต้นอีกว่า การสร้างกระดูกต้องมีสภาพของเอ็นยึดปริทันต์ที่ดีด้วย การศึกษาดังกล่าวนี้ยังไปถึงระดับเซลล์ โมเลกุลและเมตาบอลิซึ่มต่าง ๆ อย่างละเอียด รวมทั้งการสังเคราะห์เส้นใยต่าง ๆ สำหรับสังเคราะห์คอลลาเจน นอกจากนี้ความก้าวหน้ายังดำเนินไปไม่หยุดยั้ง จากความพยายามที่จะค้นคว้าหาคำตอบ ถึงเรื่องราวของสารที่มีผลทำให้การเคลื่อนฟันใช้เวลาน้อยลง โดยไม่มีผลเสียต่อฟันและเนื้อเยื่อข้างเคียง กว่าจะดำเนินไปถึงเป้าหมายนั้นได้จะต้องมีความเข้าใจถึงกลไกที่เกิดขึ้นต่อกระดูกเบ้าฟันที่เปลี่ยนแปลงเมื่อได้รับแรง และเข้าใจถึงสารที่มีผลต่อกลไกดังกล่าว Mostafa, Weaks-Dybvig และ Osdoby (1983) เสนอกลไกสำหรับการเคลื่อนฟันเป็น 2 แนวทาง คือ การตอบสนองทางด้านสรีระวิทยา ที่สัมพันธ์กับการเจริญเติบโตของกระดูกร่วมกับการปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูก และการตอบสนองในลักษณะการอักเสบของเนื้อเยื่อที่เกิดจากผลของการได้รับแรงจัดฟัน สารที่มีผลต่อการเคลื่อนฟันบางชนิดที่มีการศึกษาจำนวนมาก เช่น พรอสตาแกลนดิน วิตามินดี ฟลูออไรด์ เป็นต้น สำหรับไซโตไคน์และไอจีเอฟ-I เป็นสารใหม่ที่มีผู้กล่าวถึงอย่างน่าสนใจในการนำมาใช้ในการเคลื่อนฟัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมาก หรือ พ้นวัยการเจริญเติบโตแล้ว และต้องการจัดฟันภายหลังการรักษาโรคปริทันต์ เพื่อการใส่ฟันปลอม หรือ เพื่อการผ่าตัดขากรรไกร

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พรอสตาแกลนดินและลิวโคทรีอิน

บทบาทของพรอสตาแกลนดินต่อการเคลื่อนฟันได้มีการศึกษาค้นคว้าในสัตว์ทดลองหลายชนิด ปัจจุบันได้มีผู้นำมาใช้กับผู้ป่วยจัดฟัน เพื่อลดเวลาในการเคลื่อนฟัน พรอสตาแกลนดินพบครั้งแรกโดย Von Euler ปี ค.ศ. 1934 (Sandy, 1992) เป็นสารที่พบในน้ำอสุจิของผู้ชายและคิดว่าต่อมลูกหมากเป็นแหล่งสร้าง ในปัจจุบันพบว่า สารนี้มีอยู่ในเนื้อเยื่อทั่ว ๆ ไป เช่นเดียวกับลิวโคทรีอีน ซึ่งเป็นสารที่มีต้นกำเนิดจากกรดอแรคชิโดนิกเหมือนกัน พบครั้งแรกสร้างโดยลิวโคไซท์ (leukocyte) สารทั้งสองชนิดนี้อยู่ในระบบการย่อย หรือเปลี่ยนแปลงจากสารเดียวกัน ตามรูปที่ 2



รูปที่ 2 : แสดงสารและเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินและลิวโคทรีอีน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พรอสตาแกลนดิน

พรอสตาแกลนดินและไซคลิกเอเอ็มพี (Adenosine 3'5' CyclicMonophosphateC-AMP) มีความสัมพันธ์ต่อกัน ในการปรับเปลี่ยนรูปร่างของกระดูก โดยทำหน้าที่เป็นตัวนำสารลำดับที่หนึ่ง (first messenger) และตัวนำสารลำดับที่สอง (second messenger) ตามที่ Sutherland และ Roll ในปี ค.ศ. 1958 ได้ศึกษาไว้ (Sandy, Farndale, Meikle 1993) โดยสอดคล้องกับข้อสรุปของ Davidovitch และคณะ (1989)

Yamasaki, Miura และ Suda (1980) พบว่า การให้แรงเคลื่อนฟันกับหนูนั้น ชักนำให้เกิดการสังเคราะห์ และหลั่งพรอสตาแกลนดิน โดยเซลล์ที่ได้รับแรงนี้นำไปสู่การละลายกระดูกทำให้เกิดการเคลื่อนฟัน Davidovitch และ Shanfeld (1980) ศึกษาถึงบทบาทของ พรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 2 ในการปรับเปลี่ยนรูปร่างของกระดูกในแมวพบว่า มีปริมาณสารดังกล่าวสูงขึ้น เมื่อมีแรงจัดฟัน Chumbley และ Tuncay ในปี ค.ศ. 1981 ทำการศึกษาในแมวและได้ผลสอดคล้องกับ Yamasaki, Miura และ Suda (1980) ในปี ค.ศ. 1980 Yamasaki, Shibata, Fukuhara ทำการศึกษาในลิง โดยฉีดพรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 1 และ 2 ที่บริเวณด้านไกลกลางของฟันเขี้ยวอันจะมีผลทำให้มีการเคลื่อนฟันเร็วเป็นสองเท่า ต่อมา Yamasaki และคณะ (1984) ได้นำพรอสตาแกลนดิน หมายเลข 1 ฉีดให้กับผู้ป่วยจัดฟันในคลินิกพบว่า ให้ผลในการลดระยะเวลาการเคลื่อนฟันลงอย่างเห็นได้ชัด แต่การฉีดสารนี้จะทำให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวดได้ ร่วมกับผู้ป่วยอาจจะเกิดความรู้สึกไม่สบายในการที่จะต้องรับสารโดยการฉีด

ในกรณีที่พบว่า พรอสตาแกลนดินมีผลต่อระยะเวลาการเคลื่อนฟัน ถือว่าเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้ แต่อย่างไรก็ตามควรที่จะศึกษาค้นคว้าหารูปแบบที่เหมาะสมในการนำไปใช้กับผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 1984 Sandy และ Harris ได้ศึกษาถึงผลของพรอสตาแกลนดิน-อีต่อการละลายและการสร้างกระดูกเมื่อได้รับแรงเคลื่อนฟัน พบว่า พรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 2 และพรอสตาแกลนดิน-ไอ หมายเลข 2 เป็นสารที่ชักนำให้เกิดผลต่อการเกิดการละลายของกระดูก และการสร้างกระดูกในบริเวณที่ได้รับแรงสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Yeh,และ Rodan (1984), Binderman และ คณะ (1989) Collett และ Stewart (1991) สรุปว่า ไซคลิกเอเอ็มพีเป็นตัวนำสารลำดับที่สอง ที่เกิดในกระบวนการละลายกระดูก โดยเริ่มที่มีการกระตุ้นจากพรอสตาแกลนดิน Rodan, Yeh และ Thompson (1989) สรุปถึง ผลของพรอสตาแกลนดินที่มีบทบาทกระตุ้นการสร้าง และการทำลายกระดูก แม้จะเกิดจากเซลล์ต่างชนิดกันก็ตาม ซึ่งพบว่า มีจำนวนเซลล์ทั้งสองเพิ่มจำนวนขึ้น โดยไม่มีผลขัดแย้งกันระหว่างกระบวนการทั้งสอง ผลการศึกษาของ Binderman และคณะ (1988) พบว่า เซลล์กระดูกซึ่งได้รับแรง และเอนไซม์ฟอสฟอไลเปส เอ-2 พร้อมกับพบกรดอแรคชิโดนิกสามารถสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน-อี และไซคลิกเอเอ็มพี

Collett และ Stewart (1991) อ้างถึง ผลการศึกษาของ Raisz และ Koolemans-Beyan ปี ค.ศ. 1974 เลี้ยงเซลล์ออสติโอบลาสท์ ซึ่งพบว่า พรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 2 มีผลยับยั้งการทำงานของออสติโอบลาสท์ ทำให้เกิดมีการละลายกระดูกมากขึ้น และจากการอ้างของ Collett

และStewart (1991) อีกเช่นกัน ถึงข้อสรุปผลการศึกษาของ Chyun และ Raisz ในปี ค.ศ.1984 ว่า พรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 2 ซึ่งมีความเข้มข้นต่ำกว่าการทดลองที่ผ่านมามีผลกระตุ้นการสร้างกระดูกอีกด้วย

Lee (1990) ศึกษาผลของการให้พรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 1 ในหนูวิสตาร์ที่ได้รับแรงจัดฟันโดยเปรียบเทียบการให้ทางหลอดเลือดดำ (intravenous administration) และการฉีดใต้ผิวหนังเฉพาะที่ (local administration) โดยสรุปผลจากจำนวนช่องว่างฮาวชิพ และออสติโอคลาสท์ พบว่า การให้ทางหลอดเลือดดำมีจำนวนของช่องว่างฮาวชิพและออสติโอคลาสท์มากกว่าการฉีดเฉพาะที่ สำหรับข้อเสียของการฉีดเฉพาะที่คือ ความรู้สึกไม่สบายและเจ็บปวดเกิดขึ้นได้ Lee ได้นำข้อเสนอแนะของ Mizuchima, Yamagawa และ Hoshi (1983) ที่สามารถเตรียมพรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 1 ในรูปของไขมันที่อยู่ในอาหารรับประทานได้ และหากมีการพัฒนาในด้านนี้อาจนำพรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 1 มาใช้ในผู้ป่วยจัดฟันได้ Yamasaki, และคณะ (1984) ใช้ร่วมกับยาชา สำหรับการให้ทางหลอดเลือดดำ จะมีผลต่อเมตาบอลิซึ่มของฮอร์โมนในปอดด้วย

อินโดเมธาซิน เป็นสารที่มีคุณสมบัติเหมือนยาแอสไพรินที่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน เมื่อนำมาศึกษาในแมวมองเรล (Mongrel cat) ที่ได้รับการจัดฟันพบว่า มีการเคลื่อนฟันลดลงเป็นครึ่งหนึ่งของกลุ่มที่ไม่ได้รับอินโดเมธาซิน Chumbley และ Tuncay (1986) สรุปว่า ไม่ควรให้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยจัดฟัน ผลการศึกษานี้สนับสนุนบทบาทของพรอสแกลนดินต่อการเคลื่อนฟัน

Dividovitch และคณะ (1989) ทดลองฉีดฮอร์โมนพาราไธรอยด์ และอินโดเมธาซิน ในแมวเพศเมีย อายุ 11-12 เดือน เพื่อดูผลการเคลื่อนฟันเขี้ยวพบว่า ฟันเคลื่อนได้น้อยลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม จึงได้เสนอแนะว่า อินโดเมธาซินนอกจากจะทำให้ปริมาณของพรอสตาแกลนดิน-อี ลดลงแล้ว ไซคลิกเอเอ็มพีก็ลดลงด้วย Ngan และคณะ (1989) อ้างถึง การศึกษาในห้องทดลองของ Davidovitch และคณะ เรื่องการตอบสนองของไฟโบรบลาสท์ในเหงือกของคนที่ตอบสนองต่อแรงกระตุ้น โดยการเพิ่มของพรอสตาแกลนดิน-อี และไซคลิกเอเอ็มพี

Lasfargues และ Saffar (1992) ทำการศึกษา ผลการยับยั้งพรอสตาแกลนดินในการปรับเปลี่ยนรูปร่างของกระดูกที่เกิดขึ้น เมื่อมีการเคลื่อนของฟันกรามตามธรรมชาติในหนูวิสตาร์ โดยใช้อินโดเมธาซิน และใช้รูปร่างลักษณะที่ได้จากเนื้อเยื่อ (histomorphometry) ในการเก็บข้อมูล

ผลของการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า พรอสตาแกลนดินที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการเกิดการปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูกเฉพาะบริเวณที่มีการเคลื่อนของฟันตามธรรมชาติ การยับยั้งการละลายของกระดูกเกิดเป็นบางส่วน แสดงให้เห็นว่า มีปัจจัยอื่น ๆ ที่ทำหน้าที่ร่วมกับพรอสตาแกลนดินในการควบคุมการปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูกในบริเวณดังกล่าว และเมื่อสิ้นสุดการทดลองจะพบว่าปัจจัยเหล่านี้สามารถที่จะทำหน้าที่แทนพรอสตาแกลนดิน เพื่อให้มีการปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูกเบ้าฟัน

Wong, Reynold และ West (1992) พบว่า กรดอะเซทิลซาลิกไซลิก (acetylsalicylic acid) หรือ ยาแอสไพรินยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินในหนูที่ได้รับแรงเคลื่อนฟัน แต่แอสไพรินไม่ได้มีผลอย่างชัดเจนต่อการเคลื่อนฟัน จึงทำให้มีแนวคิดว่า พรอสตาแกลนดินไม่ได้เป็นสารตัวเดียวที่มีผลต่อการละลายกระดูกขณะที่มีการเคลื่อนฟัน

Raisz (1988) พบว่า กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) มีผลร่วมกับพรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 2 ในการสร้างกระดูก โดยกลูโคคอร์ติคอยด์สร้างกระดูก ในขณะที่การสร้างพรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 2 ลดลง Chyun และ Raisz ในปี ค.ศ. 1984 พบว่า เมื่อเพิ่มพรอสตาแกลนดี-อี หมายเลข 2 จะทำให้ผลการสร้างกระดูกที่ลดลงนั้นเพิ่มขึ้นได้ การที่กลูโคคอร์ติคอยด์ทำให้พรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 2 ลดลงนี้ Flower (1988) ได้สันนิษฐานว่า เกิดจากบทบาทของลิโปคอร์ติน (lipocortin) ที่ยับยั้งการสร้างเอนไซม์ฟอสฟอลิเปส-เอ$_2$ (Collett และ Stewart, 1991)

Sandy และ Harris (1984) ได้ศึกษาบทบาทของพรอสตาแกลนดินที่มีต่อการละลายของกระดูกที่ได้รับแรงเคลื่อนฟัน โดยการให้ฟลูไบโพรเฟน (flubiprofen) ผ่านทางท่อเข้าสู่กระเพาะอาหารของกระต่าย ซึ่งสารดังกล่าวนี้มีผลยับยั้ง เอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (cyclooxygenase inhibitor) และพบว่า มีการลดลงของออสติโอคลาสท์ แต่ก็ไม่สามารถแสดงผลความแตกต่างให้เห็นได้ชัดเจนในการเคลื่อนฟัน และDavidovitch และคณะ (1989) ไม่พบเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสในการเคลื่อนฟันในแมว แต่ Saito และคณะ (1991) เสนอแนะว่า จะพบเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสในเอ็นยึดปริทันต์ของแมว และมีการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน-อี เพื่อตอบสนองต่อแรงที่ได้รับร่วมกับอินเตอร์ลูคินหมายเลข 1 ชนิดเบต้า

ลิวโคทริอีน

มาจากกรดอแรคชิโดนิก เช่นเดียวกับพรอสตาแกลนดิน โดยการทำงานของเอนไซม์ 5-ไลปอกซิจีเนส (5-lipoxygenase) จากการศึกษาของ Offenbacher, Odle และ Van Dyke (1986) พบว่า เมื่อเลี้ยงเนื้อเยื่อกระดูกและให้เอนไซม์ 5-ไลปอกซิจีเนส ทำให้เกิดการหลั่งลิวโคทริอีนได้ Collins และคณะ (1987a, 1987b) ทดลองฉีดสารพิริพรอสท์ (Piriprost) ซึ่งมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไลปอกซิจีเนส พบว่า ทำให้เกิดการสร้างกระดูกในหนูที่ได้รับแรงเคลื่อนฟันอย่างเห็นได้ชัด

Mohammed, Tatakis และ Dziak (1989) ศึกษาผลของลิวโคทริอีนในหนูสปรากดอลีที่มีแรงเคลื่อนฟัน เมื่อให้อินโดเมธาซิน และAA861 ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ไลปอกซิจีเนส พบว่าหนูที่ได้รับสารแต่ละชนิดให้ผลไม่ต่างกัน คือ มีการเคลื่อนที่ของฟันลดลงในทั้งสองกลุ่ม และเมื่อนำสารทั้งสองมาให้ร่วมกัน มีผลเท่ากับหนูในสองกลุ่มแรก จึงเสนอแนะว่า บทบาทของลิวโคทริอีน และพรอสตาแกลนดินในการเคลื่อนฟันน่าจะอยู่ในขั้นตอนที่ต่างกัน โดยที่พรอสตาแกลนดินอาจมีผลเพิ่มการผ่านเข้าออกของแคลเซี่ยมอิออน (Ca^{2+}) มากขึ้น ในขณะที่ลิวโคทริอีนมีบทบาทต่อแคลเซียมอิออนภายในเซลล์ ทำให้แคลเซียมอิออนมีการเคลื่อนตัวมากขึ้น และมีโอกาสเคลื่อนตัวออกนอกเซลล์ได้ง่าย โดยบทบาทของสารทั้งสองร่วมกัน นอกจากนี้การเพิ่มประมาณของกรดอแรคชิโดนิกน่าจะมีผลต่อการเคลื่อนฟัน และจากผลการศึกษานี้ Mohammed, Tatakis และ Dziak (1989) สรุปว่า พรอสตาแกลนดินและลิวโคทริอีนมีผลต่อการเคลื่อนฟัน และหากถูกยับยั้งการสังเคราะห์ทั้งสอง หรือสารใดสารหนึ่งจะมีผลให้การเคลื่อนฟันลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้ Davidovitch และคณะ (1988) ได้เสนอแนะ สารพี (substance-P) ที่มีผลในการกระตุ้นเซลล์ เนื่องจากสารนี้มีผลต่อการขยายตัวของหลอดเลือดในเอ็นยึดปริทันต์ นำไปสู่การเพิ่มของพรอสตาแกลนดิน การเคลื่อนตัวของลิวโคไซท์ และมีการหลั่งของลิมโฟไคน์ (lymphokine) ซึ่งพรอสตาแกลนดินและลิมโฟไคน์ มีผลต่อการเพิ่มไซคลิกเอเอ็มพี

วิตามินดี

สารที่ได้จากวิตามินดี เป็นสารประกอบที่มีคุณสมบัติ เหมือนสเตอรอยด์ (steroid) ซึ่งสกัดได้จากพืช น้ำมันปลาและถูกย่อยไปพร้อม ๆ กับอาหารหรือสังเคราะห์ได้ในผิวหนัง โดยการรับแสงอุลตร้าไวโอแลตที่พบในร่างกาย คือ โคลิแคลซิเฟอรอล (cholecalciferol) ซึ่งจะผ่านไปที่ไตและตับ เพื่อให้ได้เป็นฮอร์โมนในสภาพที่พร้อมจะทำงาน (active hormone) เมื่อผ่านไตและตับแล้วจะได้สาร คือ 1, 25 ไดไฮดรอกซีโคลิแคลซิเฟอรัล (1,25 Dihydroxycholecalciferol) มีบทบาทต่อการสร้างกระดูก และเป็นสาเหตุให้เกิดการละลายกระดูกตามการศึกษาของ Raisz, Trunnel, Wemer ในปี ค.ศ. 1972 (Meghji, 1992) ซึ่งมีผลในส่วนของการละลายกระดูก โดยเพิ่มเซลล์ต้นกำเนิดจนพัฒนาเป็นเซลล์ที่สมบูรณ์

Boskey (1989) พบว่า วิตามินดีมีบทบาทในการควบคุมสะสมแร่ธาตุหรือแคลเซี่ยมของกระดูก โดยเริ่มตั้งแต่การสังเคราะห์โครงสร้าง (Matrix) วิตามินดีจะเปลี่ยนรูปเป็นสารที่มีคุณสมบัติเหมือนสเตอรอยด์ ได้แก่ 1,25 ไดไฮดรอกซีโคลิแคลซิเฟอรัล และ 24, 25-ไดไฮดรอกซีโคลิแคลซิเฟอรัล ซึ่ง24, 25 $(OH)_2D_3$ มีผลโดยตรงต่อการสะสมแร่ธาตุ และเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนเซลล์และการสร้างโครงสร้างของกระดูกอ่อน ขณะที่ 1,25 $(OH)_2D_3$ มีผลต่อการสะสมแร่ธาตุในออสติออยด์สารเหล่านี้ จะถูกเผาผลาญในกระดูก ไต และลำไส้ ซึ่งมีรีเซปเตอร์ที่เซลล์ของเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย หน้าที่หลัก คือ การเพิ่มความเข้มข้นหรือปริมาณของแคลเซี่ยมอิออน (Ca^{2+}) ในกระแสเลือด โดยการดูดซึม นอกจากนี้ วิตามินดียังมีหน้าที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสะสมแร่ธาตุ พบว่า การขาดวิตามินดีในสัตว์จะมีผลต่อโปรตีนชนิดหนึ่ง คือ ออสติโอแคลซิน (Osteocalcin) ซึ่งสังเคราะห์โดยออสติโอคลาสท์เป็นการตอบสนองต่อวิตามินดี ยังไม่มีการยืนยันว่าออสติโอแคลซินมีหน้าที่อะไร แต่จะเป็นตัวชักนำออสติโอคลาสท์ ดังนั้นวิตามินดีซึ่งมีผลต่อการละลายของกระดูก มีความสัมพันธ์คล้ายกับว่า มีผลต่อปัจจัยอื่น ๆ ที่มีอิทธิพลต่อเซลล์กระดูก และการสร้างเซลล์กระดูก การศึกษาของ Mohan, Linkhart, Farley และ Baylink (1984) ได้สรุปถึง หลักการของการสร้างกระดูกโดยออสติโอบลาสท์ และการละลายกระดูกโดยออสติโอคลาสท์ (coupling concept) รวมทั้งปัจจัยอื่น ๆ ที่สร้างและหลั่งโดยกระดูกหรือเซลล์กระดูก ในการเลี้ยงเนื้อเยื่อ เพื่อจะประเมินถึงสิ่งที่เกี่ยวข้องกับการสร้างหรือซ่อมแซมกระดูก (osteogenic หรือ chemotactic)

ในด้านการเคลื่อนฟัน Collin และ Sinclair (1988) ทำการศึกษาในแมว และ Tanaka-Yamamoto, และคณะ (1992) ได้ทำการศึกษาในหนูวิสตาร์โดยการฉีด 1,25 $(OH)_2D_3$ เฉพาะที่ พบว่า เพิ่มอัตราการเคลื่อนฟันโดยมีการเพิ่มปริมาณ ออสติโอคลาสท์ขณะที่มีแรงจัดฟัน โดยความเข้มข้นที่ให้ปริมาณออสติโอคลาสท์สูงสุดคือ 10^{-10} โมล/ลิตร ปริมาตร 20 ไมโครลิตร และพบว่า วันที่ 3 จะมีปริมาณออสติโอคลาสท์สูงสุด และเมื่อ Tanaka-Yamamoto, Kawakami, Yamoshiro (1992) ฉีด 1,25 $(OH)_2D_3$ ในหนูวิสตาร์ เพศผู้ที่เข้าสู่การเจริญเติบโตเต็มที่แล้ว มีอายุประมาณ 7 เดือน และได้รับการจัดฟันพบว่า ให้ผลสอดคล้องกับการทดลองที่กล่าวข้างต้น แต่ความเข้มข้นต้องมากขึ้นคือ 10^{-6} โมล/ลิตร จึงจะให้ฟันมีการเคลื่อนฟันมากที่สุด

จากการศึกษาการเคลื่อนฟันที่ใช้สารจากวิตามินดีนี้มีผลดีที่ชัดเจน คือ เพิ่มจำนวนเซลล์ที่มีผลในการปรับเปลี่ยนรูปร่างของกระดูก และเพิ่มอัตราการเคลื่อนฟัน แม้ในสัตว์ทดลองที่มีอายุมากแล้วก็ตาม เนื่องจากในสัตว์ทดลองหรือคนที่มีอายุมากแล้วนั้น การปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูกโดยเซลล์กระดูกจะแตกต่างจากสัตว์ทดลองหรือคนที่มีอายุอยู่ในวัยเจริญเติบโต

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฟลูออไรด์

ฟลูออไรด์นับเป็นสารตัวหนึ่งที่เข้ามามีบทบาททางทันตกรรมป้องกัน และมีการแนะนำให้ใช้อย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่แรกเกิดถึงอายุ 14 ปี เพื่อป้องกันฟันผุ (ยุพิน ส่งไพศาล ประทีป พันธุมวนิช และน้ำทิพย์ รัตนพันธุ์, 2526) โดยที่เด็กในยุคปัจจุบันมักมีปัญหาการสบฟันผิดปกติและจำเป็นต้องจัดฟัน

ฟลูออไรด์มีบทบาทช่วยป้องกันฟันผุ (Mc Clenden และ Foster, 1942 , McClure, 1948, Limbasuta, 1971) โดยเมื่อเข้าสู่กระแสเลือดแล้วไปรวมกับกระดูกและเนื้อฟัน และเปลี่ยนโครงสร้างของกระดูกและฟันจากไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) ไปเป็นฟลูออ-อะพาไทต์ (fluorapatite) ทำให้กระดูกและฟันแข็งแรงขึ้น เพราะเป็นการเพิ่มเนื้อของผลึกอะพาไทต์ กระดูกจะมีความหนาแน่นมากขึ้น (Yamamoto, Wergedal, และ Baylink, 1974) และช่วยลดปฏิกิริยาเคมีต่าง ๆ ที่กระทำต่อกระดูก (Singer , Dale และ Armstrong, 1965) โดยการได้รับฟลูออไรด์ในน้ำดื่ม ทำให้กระดูกมีฟลูออไรด์เพิ่มขึ้น และทนทานต่อการละลายของกรดอ่อน

มีผู้ทำการวิจัยจำนวนมาก โดยทำการศึกษาในหนูที่ได้รับแรงเคลื่อนฟันด้วยแรงขนาดที่เหมาะสม การตอบสนองของกระดูกเบ้าฟันจะเหมือนกับการเคลื่อนฟันตามธรรมชาติ มีการ-ละลายกระดูกโดยออสติโอคลาสท์ และการสร้างกระดูกโดยออสติโอบลาสท์บนผิวกระดูกเบ้า-ฟัน ได้ผลการศึกษาต่าง ๆ กัน คือ ฟลูออไรด์ทำให้เกิดการละลายกระดูกเพิ่มขึ้น และ/หรือ ช่วยส่งเสริมการสร้างกระดูก และ/หรือ ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงกระดูก โดยที่ระดับความเข้มข้นของฟลูออไรด์ที่ใช้ในแต่ละการวิจัยแตกต่างกัน สัตว์ทดลองที่มีอายุต่างกัน รวมทั้งระยะเวลาต่างกันด้วย หากผลของการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ฟลูออไรด์มีผลในการสร้างและการละลายกระดูกเบ้าฟันมากกว่าสภาพที่ไม่มีฟลูออไรด์

Allmann, Miller และ Kleiner (1978) , Kleiner, Miller และ Allmann, (1979), Kleiner และ Allmann, (1982) พบว่า ฟลูออไรด์มีผลเพิ่มไซคลิกเอเอ็มพี เช่นเดียวกับฮอร์โมนพาราไธ-รอยด์ และพรอสตาแกลนดิน (Rodan และ Rodan, 1974 , Dziak, Hansmann และ Chang, 1979) แสดงว่า ฟลูออไรด์อาจมีผลโดยตรงต่อไซคลิกเอเอ็มพี หรือ อาจไปมีผลต่อฮอร์โมนพาราไธรอยด์ และพรอสตาแกลนดินก่อน แล้วอาศัยฮอร์โมนและสารเคมีเป็นตัวกลางไปกระตุ้นการทำงานออสติโอคลาสท์ ให้เกิดการละลายของกระดูกเบ้าฟัน ความสัมพันธ์ของฟลูออไรด์ต่อการละลายของกระดูกเมื่อประมวลจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงได้ตามรูปที่ 3:

รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างฟลูออไรด์ ฮอร์โมน และสารเคมีซึ่งมีผลต่อการละลายกระดูก

จากการศึกษาของ ไชยรัตน์ เฉลิมรัตนโรจน์, 2535 พบว่า ฟลูออไรด์ร่วมกับแรงเคลื่อนฟันมีผลให้จำนวนของออสติโอบลาสท์ และออสติโอคลาสท์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีผลขัดแย้งกับงานวิจัยของ Hillblom (1956), Singer และคณะ (1967) , Hellsing และ Hammarstrom (1991) หากสอดคล้องกับผลการวิจัยของ Drazek (1968), Gianelly และ Schnur(1969) ที่ทำการศึกษาผลของฮอร์โมนพาราไธรอยด์ หรือพรอสตาแกลนดิน ซึ่งฟลูออไรด์มีผลต่อการเพิ่มปริมาณฮอร์โมน และสารเหล่านี้มีผลต่อการเคลื่อนฟัน รวมทั้งสอดคล้องกับการศึกษาของ Yamasaki, Miura และ Suda (1980), Yamasaki (1983), Chao และคณะ (1988) ที่ทำการศึกษาในหนู พบว่า ผลของพรอสตาแกลนดินเพิ่มจำนวนของออสติโอคลาสต์เมื่อมีแรงเคลื่อนฟันอย่างมีนัยสำคัญ จึงมีความเป็นไปได้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างฟลูออไรด์ ฮอร์โมนพาราไธรอยด์ และพรอสตาแกลนดินต่อกระดูกเบ้าฟัน รวมทั้งผลต่อการเคลื่อนฟัน

บทบาทของฟลูออไรด์ต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเอ็นยึดปริทันต์ ทำให้การเคลื่อนฟันตามธรรมชาติ หรือโดยแรงเคลื่อนฟันเปลี่ยนแปลงไป เนื่องจากฟลูออไรด์มีผลลดการสังเคราะห์คอลลาเจน (Golub และ Chow, 1971) Nagai (1989) พบว่าพรอสตาแกลนดินมีผลลดการสังเคราะห์เช่นกัน จึงอาจสรุปได้ว่า ฟลูออไรด์มีผลลดการสังเคราะห์คอลลาเจนโดยตรง หรือ ฟลูออไรด์อาจอาศัยพรอสตาแกลนดินเป็นตัวกลางในการลดการสังเคราะห์สารคอลลาเจน การศึกษาของ Sicher และ Weinmann (1944) แสดงให้เห็นว่า ฟลูออไรด์มีผลทำให้เอ็นยึดปริทันต์อ่อนแอ ส่งผลให้เกิดฟันโยก และพบปริมาณของออสติโอคลาสท์บนผิวกระดูกเบ้า

ฟันเพิ่มจำนวนมากขึ้นแม้จะไม่มีแรงเคลื่อนฟัน สำหรับกลุ่มที่ไม่มีทั้งแรงเคลื่อนฟันและฟลูออไรด์จะพบออสติโอคลาสท์จำนวนน้อยที่สุด จากการศึกษาของ Van, Vignery และ Baron (1982) ,ไชยรัตน์ เฉลิมรัตนโรจน์ (2535) พบว่า ทางด้านตึงที่มีการยืดของเอ็นยึดปริทันต์ในกลุ่มที่ได้รับฟลูออไรด์จะมีออสติโอบลาสท์มาบุเป็นจำนวนมากโดยตลอด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับฟลูออไรด์ ซึ่งแสดงว่ามีการสร้างกระดูกมากกว่าในบริเวณผิวกระดูกเบ้าฟันด้านตึง

Rygh และคณะ (1986) พบว่า การสร้างและการละลายกระดูกจากแรงเคลื่อนฟันอาศัยการทำงานของระบบโลหิตโดยเป็นทางลำเลียงฮอร์โมนและสารเคมี ซึ่งมีผลต่อการสร้างและละลายกระดูกมายังบริเวณที่ได้รับแรงเคลื่อนฟัน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไซโตไคน์และปัจจัยการเจริญเติบโต

ไซโตไคน์และปัจจัยการเจริญเติบโตเป็นสิ่งที่สำคัญต่อเนื้อเยื่อกระดูก ในฐานะสื่อกลางระหว่างเซลล์กับเซลล์ และโครงร่าง (matrix) กับเซลล์ ไซโตไคน์เป็นตัวกลางเฉพาะที่ของผลของฮอร์โมนหลายชนิดในเซลล์กระดูก สำหรับฮอร์โมนต่างๆบนผิวของเซลล์กระดูก ไซโตไคน์ส่วนใหญ่อยู่ในสภาพที่พร้อมจะทำงานในกระดูก แต่นอกเหนือจากนี้ยังไม่ทราบแน่นอน เมื่อไม่นานมานี้มีการค้นคว้าถึง เอสตร้าไดออล (estradiol) ที่ทำหน้าที่กระตุ้นไซโตไคน์ของออสติโอบลาสท์ ตอบสนองต่อการเพิ่มการละลายของกระดูกเกิดขึ้น ภายหลังที่มีการตัดรังไข่แล้ว อินเตอร์ลูคิน หมายเลข 6 (IL-6) สามารถเป็นทั้งสารที่มีผลต่อตัวเองต่อเซลล์ข้างเคียงและอื่นๆ เนื่องจากไปตามกระแสเลือดได้ (autocrine, paracine, endocrine) โดยเฉพาะในสภาพที่มีพยาธิภาพ ในสภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) และการเปลี่ยนแปลงของกระดูกที่สัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น ได้มีการพัฒนาผลิตสารที่เป็นปัจจัยการเจริญเติบโตชนิดต่าง ๆ รวมทั้งไซโตไคน์ หรือโปรตีนชนิดอื่น ๆ ที่จะสามารถตอบสนองการสร้างกระดูกที่น้อยลง ความสัมพันธ์ระหว่างไซโตไคน์ และฮอร์โมนสามารถให้ผลการทำงานของฮอร์โมนพาราไธรอยด์ ซึ่งสัมพันธ์กับเปปไทด์ที่อยู่บนเซลล์กระดูก และในขณะนี้ยังมีการพัฒนาในเรื่องของไซโตไคน์และปัจจัยการเจริญเติบโตอีกมาก (de Vernejoul, Cohen-Solal และ Orcel, 1993)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไซโตไคน์

ไซโตไคน์ ในบทบาทของการทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนรูปร่างของกระดูก เมื่อได้รับแรง Matfin (1993) อ้างถึง Meager ในปี ค.ศ. 1990 ที่กล่าวถึง ลักษณะของไซโตไคน์ว่า เป็นโปรตีนขนาดเล็กที่มีคุณสมบัติในการเป็นตัวกลาง สามารถชักนำได้ ละลายน้ำได้ ไม่เป็นเนื้อเดียวกัน (heterogenous) และจะมีผลต่อรีเซปเตอร์เฉพาะตำแหน่ง โดยอาจจะมีผลต่อเซลล์ตัวเอง เซลล์ข้างเคียง และเซลล์ หรืออวัยวะที่อยู่ไกล โดยไปพร้อมกับกระแสเลือด ไซโตไคน์และปัจจัยสำหรับการเจริญเติบโตที่มีความสำคัญต่อการปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูก ตามตาราง ที่ 1 (de Vernejoul, Cohen-Solal และ Orcel, 1993) สร้างโดยแมคโครฝาจในไขกระดูก เซลล์ต้นกำเนิดของออสติโอบลาสท์ และออสติโอบลาสท์ซึ่งจะสร้างไซโตไคน์ต่าง ๆ และไปมีผลต่อเซลล์อื่น ๆ หรือต่อตัวเอง ตามรูปที่ 3 (de Vernejoul, Cohen-Solal และ Orcel, 1993)

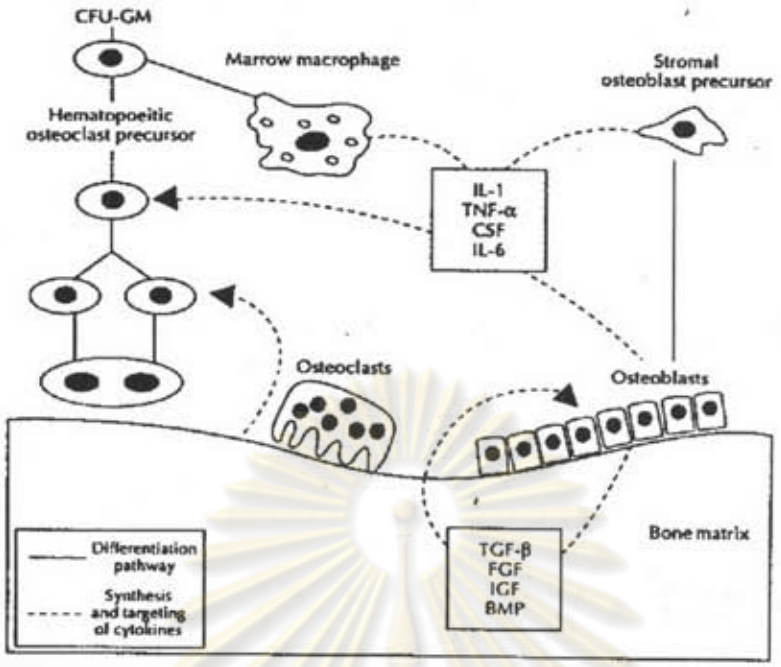
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

	Bone resorption		Bone formation		Presence in
	Differentiation	Activity	Proliferation	Matrix synthesis	bone matrix
Interleukin-1	+	0	+	-	No
Tumor necrosis factor	+	0	+	-	No
Interleukin-6	+	0	0	0	No
Interferon gamma	-	0	0	0	No
GM-CSF	+	0	+	0	Yes
M-CSF	+	0	0	0	No
Transforming growth factor	-	0	+	+	Yes
Insulin-like growth factor I	+	0	+	+	Yes
Fibroblast growth factor	0	0	+	+	Yes

GM-CSF-granulocyte macrophage colony-stimulating factor; M-CSF-macrophage colony-stimulating factor;
+, stimulatiory action; -,inhibitory action; 0,absence of effect.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

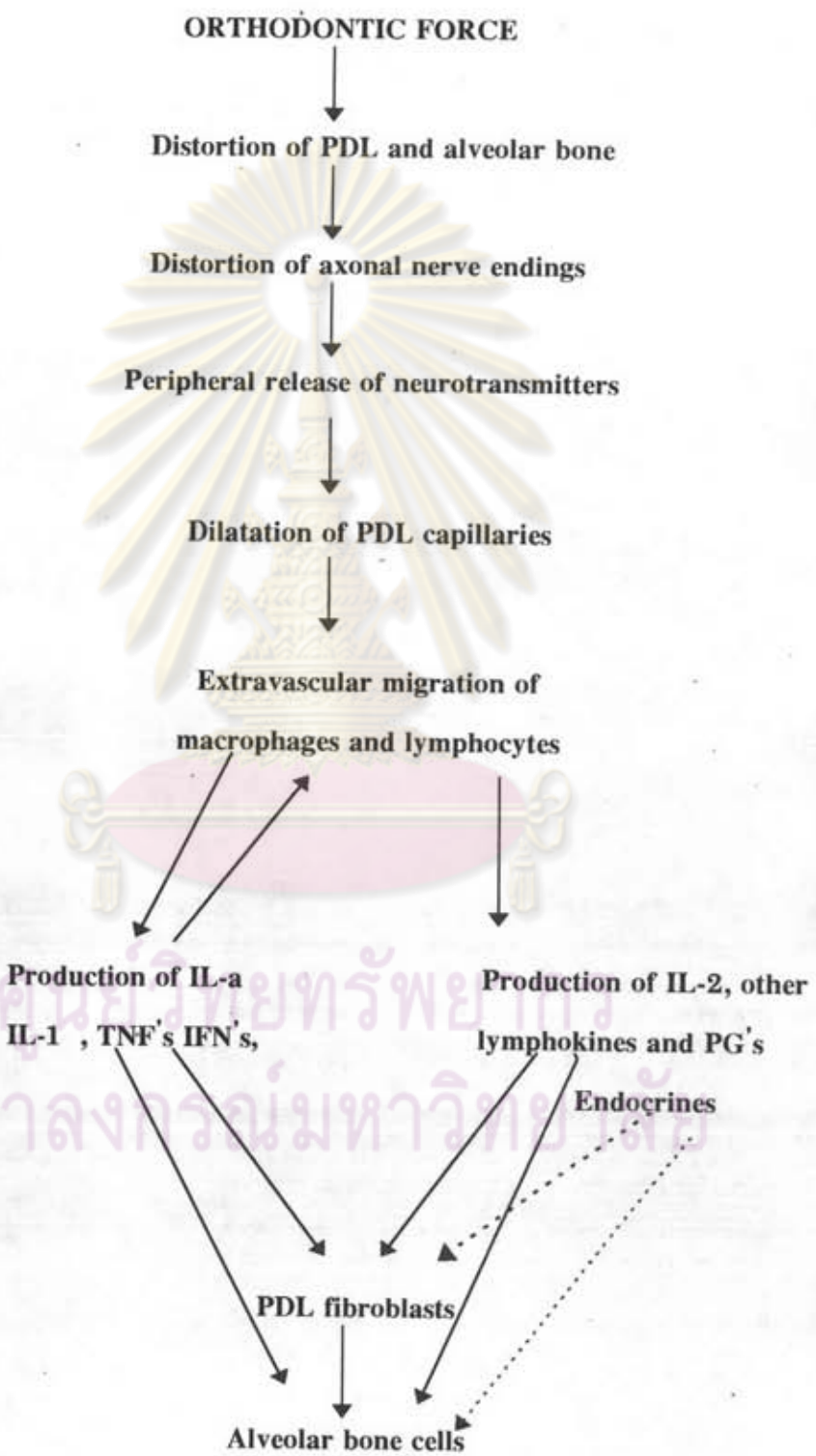
ตารางที่ 1 บทบาทของไซโตไคน์และปัจจัยสำหรับการเจริญเติบโต ที่มีผลต่อการปรับเปลี่ยน
รูปร่างกระดูก



รูปที่ 4 : แสดงการทำงานของไซโตไคน์ และปัจจัยการเจริญเติบโต

จากรูปที่ 4 แมคโครฝาจจากไขกระดูก เซลล์ต้นกำเนิดออสติโอบลาสท์ และออสติโอบลาสท์จะสร้างอินเตอร์ลูคินหมายเลข 1 อินเตอร์ลูคินหมายเลข 6 ทีเอ็นเอฟชนิดอัลฟ่า ซีเอสเอฟ (colony-stimulating factor, CSF) และไปมีผลต่อโคโลนีฟอร์มมิ่งยูนิตแกรนูโลไซต์แมคโครฝาจ สำหรับทีจีเอฟชนิดเบต้า เอฟจีเอฟ ไอจีเอฟ-I และกลุ่มโปรตีนที่มีผลในการสร้างกระดูกหรือบีเอมพี (bone morphogenic protein, BMP) โดยที่จะไปมีผลต่อออสติโอบลาสท์เอง

หน้าที่ของไซโตไคน์และเกี่ยวข้องกับการเกิดการอักเสบเฉพาะที่ หรือในระบบอิมมูน (Sandy, 1992) ในกรณีที่ได้แรงเคลื่อนฟัน จะทำให้เซลล์กระดูกและเอ็นยึดปริทันต์ได้รับการกระตุ้น และมีผลการเปลี่ยนแปลงต่อระบบอินมูน ตามรูปที่ 5 (Davidovitch, และคณะ, 1988)



รูปที่ 5: การเปลี่ยนแปลงต่อระบบอินนูน เมื่อมีแรงเคลื่อนฟัน (Davidovitch และคณะ, 1988)

Davidovitch และคณะ (1988) ศึกษาเนื้อเยื่อปริทันต์บริเวณฟันเขี้ยวของแมวที่ได้รับแรงเคลื่อนฟัน โดยใช้วิธีการทางด้านอิมมูโนฮีสโตเคมี (immunohistochemical localization) เพื่อวัดปริมาณของอินเตอร์ลูคินที่บริเวณร่องเหงือกร่วมกับการใช้วิธีเลี้ยงเนื้อเยื่อของเอ็นยึดปริทันต์จากคน พบว่า ปริมาณอินเตอร์ลูคินหมายเลข 1 ชนิดเบต้า พบในส่วนไขกระดูกของกระดูกเบ้าฟัน ซึ่ง Davidovitch และคณะ (1988) ได้เสนอข้อคิดเห็นว่า อาจเป็นแหล่งสำคัญสำหรับการเพิ่มปริมาณของสารนี้ในบริเวณเอ็นยึดปริทันต์ และการกระตุ้นให้เกิดการสร้างสารนี้มาจากการที่กระดูกเบ้าฟันได้รับแรงที่ใช้เคลื่อนฟัน นอกจากนี้ยังพบกลุ่มออสติโอบลาสท์ในส่วนของกระดูกเบ้าฟันโดยที่เซลล์เหล่านี้สามารถจะจับกับโมโนไคน์ได้ และเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสร้างและการทำลายกระดูก การศึกษาทดลองของ Davidovitch และคณะ แสดงให้เห็นว่า ไฟโบรบลาสท์ของเอ็นยึดปริทันต์เป็นการตอบสนองต่ออินเตอร์ลูคิน หมายเลข 1 ชนิดเบต้า ในลักษณะของการสังเคราะห์ไซคลิกนิวคลีโอไทด์ และพรอสตาแกลนดิน หมายเลข 2 และถ้าแรงจากการจัดฟันมีผล ทำให้มีปริมาณของอินเตอร์ลูคิน ในลักษณะของการสังเคราะห์ไซคลิกนิวคลีโอไทด์ และพรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 2 และถ้าแรงจากการจัดฟันได้รับการกระตุ้นจากเซลล์กระดูกและเซลล์ของเอ็นยึดปริทันต์ โดยที่อาจจะร่วมทำงานกับปัจจัยตัวอื่น ๆ ด้วยได้ตามระบบสรีระของร่างกาย เช่น ฮอร์โมนพาราไธรอยด์ ที่มีบทบาทในการทำให้มีการเพิ่มการปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูกถึงแม้ว่าจะมีปริมาณความเข้มข้นต่ำ

อย่างไรก็ตาม Davidovitch และคณะ (1988) สรุปแต่เพียงว่า อินเตอร์ลูคินหมายเลข 1 อาจจะมีบทบาทก้ำกึ่งระหว่างเป็นตัวควบคุม หรือ เป็นตัวกลางของผลที่เกิดจากแรงจัดฟันต่อเซลล์กระดูกเบ้าฟันและเอ็นยึดปริทันต์ เพราะ อินเตอร์ลูคิน หมายเลข 1 เป็นเพียงไซโตไคน์ตัวหนึ่งที่ลิวโคไซท์และเซลล์อื่น ๆ เป็นผู้สร้าง ปัจจัยหรือสารตัวอื่น ๆ อีกหลายชนิดที่มีบทบาทในการชักนำการเกิดการทำงานออสติโอบลาสท์และออสติโอคลาสท์ โดยการกระตุ้นให้เกิดการสร้างพรอสตาแกลนดินและแมคโครฝาจ ดังนั้นการกำหนดบทบาทของไซโตไคน์ต่อการเคลื่อนฟัน ควรที่จะติดตามผลการศึกษาต่อไปอีก

ในปี ค.ศ. 1994 Grieve III และคณะ ได้ทำการศึกษาในคน 10 คน ที่ได้รับการจัดฟันเพื่อหาปริมาณของสารจีซีเอฟ (gingival crevicular fluid, GCF) ที่มีผลต่อการเกิดการละลายของกระดูกในของเหลวที่อยู่บริเวณร่องเหงือก ซึ่งได้แก่ พรอสตาแกลนดิน-อี และอินเตอร์ลูคิน หมายเลข 1 ชนิดเบต้า พบว่า สารทั้งสองที่หลั่งจากเนื้อเยื่อปริทันต์ จะพบได้ในจีซีเอฟระหว่างที่มีการเคลื่อนฟันในช่วงแรก และลดลงเข้าสู่ภาวะปกติภายในเวลา 7 วัน

สารที่เป็นปัจจัยการเจริญเติบโตที่มีลักษณะคล้ายอินซูลิน, ไอจีเอฟ

จากที่ประชุมสถาบันสุขภาพแห่งชาติ (National Institute of Health) วันที่ 24 กุมภาพันธ์ 2536 ณ รัฐแมรี่แลนด์ สรุปว่า ไอจีเอฟ เป็นสารที่มีโครงสร้างเหมือนกับอินซูลิน โดยออกฤทธิ์ผ่านทางไอจีเอฟ-I รีเซปเตอร์ ซึ่งมีโครงสร้างเหมือนอินซูลินรีเซปเตอร์ เช่นกัน หากพบว่ามีผลทางด้านสรีระต่างกัน โดยอาจเกิดจากรีเซปเตอร์ทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถแสดงผลได้หลายลักษณะ นอกจากนี้การควบคุมการหลั่งและการหมุนเวียนในเลือดก็แตกต่างกัน ระดับของไอจีเอฟ-I ในร่างกายมักจะคงที่ เพราะมีการจับกับโปรตีน (IGF-binding protiens, IGFBPs) ซึ่งทำให้ไอจีเอฟอยู่ในเลือดได้นานมากขึ้น

Joseph และคณะ (1993) อ้างถึง การศึกษาจำนวนมากที่เกี่ยวข้องกับไอจีเอฟ กล่าวคือ Salmon และDaughaday (1957) พบว่าปัจจัยการเจริญเติบโต ซึ่งมีชื่อว่า โซมาโตมิดิน (somatomedins) เป็นสารตัวกลางในเลือดของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และจะถูกกระตุ้นจากฮอร์โมนการเจริญเติบโต somatomedin นี้ ประกอบด้วย ไอจีเอฟ-I หรือโซมาโตมิดิน-ซี (somatomedins-C) ซึ่งถูกควบคุมโดยฮอร์โมนการเจริญเติบโต และไอจีเอฟ-II (somato medins-A) หากไม่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนการเจริญเติบโต (Sussenbach, 1989, Recher, และ Nissley, 1990,) ไอจีเอฟ-I ในเลือดหรือของเหลวภายในร่างกายส่วนต่าง ๆ จะปรากฏในการจับกับโปรตีน (IGFBPs) มีประโยชน์ในการนำมาศึกษาถึงปริมาณไอจีเอฟ ที่ปรากฏในเนื้อเยื่อที่ต้องการหลังจากให้ยาแล้ว (bioavailability) การตรวจไอจีเอฟ-I ในน้ำลาย พบว่า มีความสัมพันธ์กับระดับของฮอร์โมนการเจริญเติบโตในเลือด

เดิมพบว่า ไอจีเอฟ-I สร้างจากตับ แต่ขณะนี้พบว่า ไอจีเอฟ-I สามารถสร้างได้จากเนื้อเยื่ออื่น ๆ ได้ด้วย (Lund, และคณะ, 1986, Roberts, และคณะ, 1987, Soares, และคณะ, 1985, Daughaday และ Rotwein, 1989) และนอกจากฮอร์โมนการเจริญเติบโตและอินซูลินจะมีผลต่อการหลั่งไอจีเอฟ-I แล้ว บางรายงานพบว่า มีสารซึ่งอยู่ในกลุ่มเดียวกับไอจีเอฟ-I อาจมีผลควบคุมได้เช่นกัน ไอจีเอฟ มีคุณสมบัติในการควบคุมการเจริญเติบโต การเพิ่มจำนวนของเซลล์ และการเปลี่ยนแปลง ทำให้เซลล์มีหน้าที่ต่าง ๆ กัน (Isaksson, และคณะ, 1987) Bondy, 1990 พบว่า ระดับของไอจีเอฟในเลือดมีผลต่อการเจริญเติบโตภายหลังคลอด และมีบทบาทสำคัญตั้งแต่ช่วงแรก ๆ ของการเจริญเติบโต (Joseph และคณะ, 1993)

de Vernejoul, Cohen-Solal, Orcel (1993) พบว่า ไอจีเอฟสร้างโดยออสติโอบลาสท์ และในขณะเดียวกัน สารนี้ยังมีผลต่อตัวเซลล์ที่สร้างเอง (autocrine) คือ ทำให้มีการเพิ่มจำนวน และการเปลี่ยนแปลงลักษณะของออสติโอบลาสท์ โดยถือเป็นสารที่มีบท-

บาทในการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้น ปริมาณของไอจีเอฟในกระแสเลือดยังมีผลในการเพิ่มหรือลดลงของสารจากวิตามินดีในคนสูงอายุ คือ 1, 25 $(OH)_2$ D_3การลดลงของไอจีเอฟ มีผลในการสูญเสียกระดูก เนื่องจากปริมาณ 1,25 $(OH)_2$ D_3จะลดลงด้วย

Spencer, และคณะ, (1991) สรุปว่า ไอจีเอฟ เป็นโพลีเปปไทด์ที่เสริมการทำงานของฮอร์โมนสำหรับการเจริญเติบโต และเป็นสารที่ถูกควบคุมโดยฮอร์โมนการเจริญเติบโตอีกด้วย หากปริมาณของไอจีเอฟลดลง จะทำให้การเจริญเติบโตของกระดูกลดลง และถ้าปริมาณมากเกินไปในช่วงก่อน หรือหลังการเจริญเติบโตจะมีผลให้เกิดอะโครเมกาลี (acromegaly) โดยทำการฉีดไอจีเอฟ-I เข้าไปในหนูที่มีอายุมากพบว่า มีผลในการสร้างกระดูกทึบอย่างชัดเจน สำหรับหนูที่กำลังเจริญเติบโตอยู่ไม่มีผลแตกต่าง ดังนั้นไอจีเอฟ-I เปรียบเสมือนฮอร์โมนที่เสริมการสร้างกระดูก เพราะกระตุ้นการทำงานของออสติโอบลาสท์ ในขณะที่ลดจำนวนออสติโอคลาสท์ลง

จากที่ประชุม ณ รัฐแมรี่แลนด์ ปีค.ศ.1993รุปบทบาทหน้าที่ของ ไอจีเอฟ-I ดังนี้;

1. การเจริญเติบโตหลังคลอด (postnatal growth)

2. ไอจีเอฟ-I มีผลต่อระบบการเผาผลาญภายในร่างกาย และคงสภาพของส่วนกล้ามเนื้อ รวมทั้งโครงสร้างของร่างกาย

3. ในสภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemria) ไอจีเอฟ-I มีผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด รวมทั้งลดระดับของกรดไขมันอิ่มตัว พบในสภาวะอ้วน และโรคเบาหวานชนิดที่ไม่ขึ้นกับอินซูลิน (NIDDM) จะมีผลในการลดฮอร์โมนการเจริญเติบโตและอินซูลิน หากไม่พบในผู้ป่วยเบาหวานทุกราย

4. มีบทบาทในการสร้างเม็ดเลือดแดง (David, 1992)

และนำไอจีเอฟ-I มาใช้ทางคลินิก (Bondy, 1994) ในสภาวะต่าง ๆ คือ

1. ใช้รักษาสภาวะตัวเตี้ย จากสาเหตุบางอย่าง เช่น ลารอน ซินโดรม (Laron syndrome)

2. ใช้รักษาผู้ป่วยภาวะไตวาย ภาวะทุพโภชนา ภาวะการสูญเสียน้ำจากไฟไหม้ น้ำร้อนลวก

3. ใช้รักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งชนิดขึ้นกับอินซูลิน และไม่ขึ้นกับอินซูลิน รวมทั้งผู้ป่วยที่ดื้อต่ออินซูลิน

นอกจากนี้กำลังมีการศึกษา การใช้ไอจีเอฟ-I ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ผู้ป่วยขาดระบบภูมิคุ้มกัน โรคระบบประสาทส่วนปลาย และผู้ป่วยสภาวะไตล้มเหลวฉับพลัน หากผลในการศึกษายังไม่สามารถสรุปมารายงานได้ในขณะนี้

ผลข้างเคียงของไอจีเอฟ-I ได้แก่;

1. ในเด็ก พบว่า มีสภาพต่อมอดีนอยด์ขยายใหญ่ และมีรายงานเกิดการปิดกั้นทาง-เดินหายใจได้ และม้ามอาจมีขนาดโต

2. เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ในช่วงแรกหลังฉีด

3. การปวดข้อต่อขากรรไกร หากยังไม่มีสาเหตุแน่ชัด อาจเกิดจากการอักเสบของต่อมพาโรติก

4. การบวมที่ใบหน้า

5. การบวมบริเวณกล้ามเนื้อ

6. ปวดหลัง

7. ปัญหาการยืน

ผลของไอจีเอฟ-I ต่อเซลล์กระดูกต่าง ๆ

1. ไอจีเอฟ-I มีผลกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มจำนวนเซลล์ และการสร้างสารภายนอกเซลล์ (extracellular matrix) (Trippel, และคณะ, 1993, Pfeilschifter, และคณะ, 1990)

2. ไอจีเอฟ-I มีผลช่วยในการเสริมสร้างการผลิตแคลซิทริออล ในหนูที่ได้ยากลุ่มสเตอรอยด์เป็นเวลานาน แต่ไม่มีผลต่อหน้าที่ และบทบาทของออสติโอบลาสท์ รวมทั้งการตอบสนองของแคลซิทริออล (Binz, และคณะ, 1994)

3. ไอจีเอฟ-I เพิ่มการสร้างกระดูกทึบ โดยกระตุ้นให้ออสติโอบลาสท์มีจำนวนเพิ่มขึ้น และลดจำนวนออสติโอคลาสท์ (Spencer, และคณะ1991)

สารซึ่งมีผลต่อเซลล์กระดูก เช่นเดียวกันกับไอจีเอฟ-I

1. ออสติโออินดักทิฟแฟคเตอร์ หรือ โอไอเอฟ (osteoinductive fator, OIF) มีผลในการลดการละลายกระดูก (Oreffo, และคณะ, 1990)

2. ทรานส์ฟอร์มมิ่งชนิดเบต้า หรือ ทีจีเอฟชนิดเบต้า ลดการละลายกระดูก (Oreffo, และคณะ, 1990, Dursler, และคณะ, 1992) และกระตุ้นการสร้างกระดูกในการหายของกระดูกที่หัก (Lind, และคณะ, 1993)

ในด้านทันตกรรมมีผู้นำมาใช้งานด้านปริทันตวิทยา แต่มักจะใช้ร่วมกับไซโต-ไคน์ และปัจจัยการเจริญเติบโตตัวอื่น ๆ เมื่อนำมาศึกษาในลิงที่เป็นโรคปริทันต์ Rutherford และคณะ (1992) พบว่า มีผลต่อการสร้างซีเมนตัม เอ็นยึดปริทันต์และกระดูกเบ้าฟัน รวมถึงการยึดเกาะใหม่ของเนื้อเยื่อปริทันต์อีกด้วย โดยที่เขาเลือกใช้ปัจจัย-การเจริญเติบโตที่ได้จากเกล็ดเลือด หรือพีดีจีเอฟ ร่วมกับไอจีเอฟ พบว่า มีผลการสร้างและซ่อมแซม ร้อยละ 50 ของการสูญเสียภายในเวลา 4 สัปดาห์

Lynch และคณะ (1991) พบว่า สุนัข (beagle dog) ที่ได้รับพีดีจีเอฟร่วมกับไอจี-เอฟ มีการหายของแผลบริเวณเหงือกอย่างชัดเจนในเวลาอันสั้น

ในปี ค.ศ. 1993 Joseph, และคณะ ศึกษาผลของไอจีเอฟ-I ต่อการพัฒนาหน่อฟันตัดหน้าของหนู และได้ผลว่า ไอจีเอฟ-I อาจมีผลในตัวเซลล์เอง หรือเซลล์ข้างเคียง โดยอยู่ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนการเจริญเติบโต การเพิ่มจำนวนเซลล์และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ในส่วนของเยื่อบุผิวเคลือบฟันส่วนใน (inner enamel epithelium) นอกจากนี้ยังเสนอความคิดเห็นว่า ไอจีเอฟ-I มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการพัฒนาของฟัน โดยสอดคล้องกับ Martineau-Doize, และคณะ (1986) ที่กล่าวถึง บทบาทของฮอร์โมน และปัจจัยการเจริญเติบโตต่อกลุ่มเซลล์ในฟัน และกระดูกเบ้าฟัน

Mc Carthy และคณะ ปี ค.ศ. 1989 ทำการศึกษาเรื่องของไอจีเอฟเป็นจำนวนมาก โดยทำการเลี้ยงออสติโอบลาสท์ และนำมาศึกษาดูผลต่าง ๆ ของไอจีเอฟ พบว่า ออสติโอบลาสท์จะหลั่งไอจีเอฟ-I และ II รวมทั้งควบคุมการสร้างกระดูก นอกจากนี้ยังพบว่าเพิ่มการสังเคราะห์คอลลาเจน และลดการเสื่อมสลายของคอลลาเจน

ปี ค.ศ. 1990 Mc Carthy และคณะ พบว่า การที่มีระดับคอร์ติคอลสูง จะทำให้มีการสร้างไอจีเอฟ-I ลดลง ปี ค.ศ. 1991 พบว่า พรอสตาแกลนดิน-อี หมายเลข 2 เป็นสารที่ทำให้เกิดการละลายของกระดูก และนำไปสู่การเกิดการปรับเปลี่ยนรูปร่างกระดูก คือ มีทั้งการละลาย และการสร้างในลักษณะควบคู่กันไป ในทิศทางของการเพิ่มไซคลิกเอเอ็มพี และการสังเคราะห์ไอจีเอฟ-I โดยออสติโอบลาสท์

Linkhart และ Keffer (1991) สรุปผลของ 1,25 $(OH)_2D_3$ ทำให้เกิดการผลิต และหลั่งไอจีเอฟ-I และ II ในเซลล์ของกระดูกกระโหลกศีรษะของหนูตัวอ่อน และพบว่า แตกต่างกับการควบคุมของฮอร์โมนพาราไธรอยด์ และทีจีเอฟชนิดเบต้า

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย