

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

# Chỉnh nha tăng tốc

Trọng tâm là phương pháp tạo vi lỗ trong xương



*Tác giả*

Mani Alikhani

Cuốn sách: “ **Hướng dẫn thực hành lâm sàng Chỉnh nha tăng tốc** ” được chuyển ngữ tiếng Anh sang tiếng Việt từ cuốn sách “**Clinical Guide to Accelerated Orthodontics**” của tác giả “ **Mani Alikhani** ” .

Với mục tiêu giới thiệu những cuốn sách nha khoa nổi tiếng trên thế giới, vừa đảm bảo nội hàm kiến thức chuyên môn cao vừa có giá trị áp dụng trên lâm sàng, chúng tôi đã nỗ lực hết mình trong quá trình tìm kiếm, lựa chọn đầu sách, đồng thời chuyển ngữ bám sát nội dung sách gốc với cách diễn đạt dễ hiểu nhất. Tuy vậy cũng không tránh khỏi sai sót trong quá trình biên soạn. Rất mong nhận được ý kiến đóng góp từ độc giả và quý đồng nghiệp để nhóm tiếp tục hoàn thiện hơn trong những lần sau và trong những tác phẩm sắp tới.

Mọi ý kiến đóng góp xin gửi vào địa chỉ mail: [ducta.bic@gmail.com](mailto:ducta.bic@gmail.com)

Fanpage: <https://www.facebook.com/yhocvn2>

Website : [E-bacsy.com](http://E-bacsy.com) / [Yhoc.pro](http://Yhoc.pro)

Chân thành cảm ơn sự ủng hộ của quý độc giả !

## LỜI NÓI ĐẦU

Trong khi các nhà khoa học và bác sĩ chỉnh nha đang nghiên cứu sự di chuyển răng, tôi sẽ kể một câu chuyện không hoàn chỉnh trong cuốn sách này nếu tôi không giới thiệu đến các độc giả của chúng ta một phong trào khác – phong trào CTOR.

Một vài năm về trước, cùng sát cánh với một nhóm gồm những cá nhân có chung lí tưởng, tôi đã bắt đầu Nhóm nghiên cứu Chỉnh nha ứng dụng (Consortium for Translational Orthodontic Research (CTOR, [www.orthodonticsci-entist.org](http://www.orthodonticsci-entist.org))), một trung tâm được dành cho việc chuyển đổi nghiên cứu ở động vật thành các liệu pháp chỉnh nha cải tiến và tân thời. Cách tiếp cận bằng việc thực hiện nghiên cứu khoa học cơ bản để giải quyết những vấn đề lâm sàng riêng biệt là yếu tố chủ chốt của phong trào CTOR. Phương pháp tạo vi lỗ trong xương (MOP), và những hiện tượng dị hóa và đồng hóa được mô tả trong cuốn sách này, là thành quả đầu tiên của nỗ lực nghiên cứu có trọng điểm này.

Vi điều trị MOP đã được cấp bằng sáng chế, phong trào CTOR đã nhận được động lực, các nhà nghiên cứu CTOR đang bận rộn phát triển những phương pháp chỉnh nha mới. Sự thực là hiện tại CTOR có 7 bằng sáng chế cho những cải tiến sẽ làm tiến hóa điều trị chỉnh nha và chỉnh hình sọ mặt. Chúng bao gồm các sản phẩm và phương pháp để tăng cường sự lành thương của xương ổ răng và duy trì, mở rộng ranh giới của những chỉnh sửa sọ mặt và chỉnh hình, và các mắc cài thích ứng hoàn toàn được tự động hóa.

Phong trào CTOR không thể tồn tại mà không có sự tiếp tục tham gia của các nhà khoa học- nhà lâm sàng nhiệt huyết, mỗi một người vừa là bác sĩ chỉnh nha tay nghề cao vừa là nhà nghiên cứu uyên thâm. Những nhà lâm sàng được thúc đẩy cố gắng cải thiện sự chuyên nghiệp của chỉnh nha nhưng lại cảm giác rằng kĩ năng nghiên cứu của họ không đủ đáp ứng nhiệm vụ được chào mừng tham gia vào Chương trình Học bổng CTOR. Ở đây, các bạn sẽ tìm thấy một môi trường thân thiện, học được cách kết hợp đam mê vào chỉnh nha lâm sàng với trí tưởng tượng của mình và những kĩ năng nghiên cứu vừa học được để trở thành nhà khoa học- nhà lâm sàng riêng biệt sẵn sàng đối đầu với những vấn đề hóc búa trong nghề nghiệp của chúng ta. Các học viên tốt nghiệp học bổng CTOR có thể đảm nhiệm một số vai trò, được chứng thực bởi nghề nghiệp của họ như nhà lâm sàng, nhà giáo dục, và người dẫn đầu trong nước.

Một khía cạnh khác của phong trào CTOR là số nhà hợp tác vô số kể của CTOR ở các trường đại học khắp thế giới. Những sự hợp tác phong phú này sẽ mang các nhà lâm sàng và nhà khoa học lại gần nhau cùng với các nhà khoa học CTOR để phát triển, thực hiện và kiểm chứng các phương pháp và các nguyên mẫu thiết bị trong các thử nghiệm chỉnh nha và chỉnh hình sọ mặt. Khía cạnh này của phong trào CTOR được tăng cường hơn nữa thông qua vô số những sự cộng tác công nghiệp mà CTOR nuôi dưỡng. Những mối quan hệ cộng tác này không chỉ mở rộng phạm vi của nghiên cứu và sự phát triển dựa trên CTOR, mà còn cho phép CTOR thiết lập quan hệ đối tác và mối quan hệ tham vấn với nhiều công ty sản xuất về chỉnh nha và y sinh học. Điều này cải thiện vượt bậc hiệu quả của việc đưa những ý tưởng nghiên cứu của chúng ta từ khái niệm ra đến thị trường.

*Phong trào CTOR đại diện cho một hướng tiếp cận mới về nghiên cứu ứng dụng, nhấn mạnh nghiên cứu nhằm vào những vấn đề lâm sàng đời thực riêng biệt mà các bác sĩ chỉnh nha đối mặt trong thực hành của họ. Với sự tồn tại ngắn, CTOR đã và đang làm động lực cho sự đổi mới trong chỉnh nha, dựa trên những nguyên tắc sinh học, đưa những lí thuyết mới về sự di chuyển của răng và sự phát triển của sọ mặt, thay đổi cách mà bác sĩ chỉnh nha sẽ thực hành trong thế kỉ này. Chúng tôi tin tưởng tương lai của chỉnh nha là đây và CTOR sẽ tạo hình nó trở thành một cải tiến ở thời đại đó.*

Boston, MA, USA  
Cambridge, MA, USA  
NJ, USA

*Mani Alikhani*

# MỤC LỤC

- **Chương 1** Giả thuyết Hai pha và sinh học của sự di chuyển răng.....1  
*Cristina C. Teixeira, Sarah Alansari, Chinapa Sangsuwon, Jeanne Nervina, and Mani Alikhani*
- **Chương 2** Các phương pháp di chuyển răng nhanh..... 20  
*Cristina C. Teixeira, Edmund Khoo, and Mani Alikhani*
- **Chương 3** Giới thiệu về phương pháp tạo vi lỗ trong xương (MOPs)..... 34  
*Sarah Alansari, Cristina C. Teixeira, Chinapa Sangsuwon, and Mani Alikhani*
- **Chương 4** Hiện tượng dị hóa của MOPs ở các giai đoạn điều trị khác nhau ..... 45  
*Mani Alikhani, Chinapa Sangsuwon, Sarah Alansari, Mohammed Al Jearah, and Cristina C. Teixeira*
- **Chương 5** Hiện tượng đồng hóa của MOPs: sự trôi dạt của xương vô ..... 81  
*Mani Alikhani, Sarah Alansari, Chinapa Sangsuwon, Miang Chneh Teo, Pornpan Hiranpradit, and Cristina C. Teixeira*
- **Chương 6** Hướng dẫn từng bước thực hiện phương pháp tạo vi lỗ trong xương ..... 100  
*Chinapa Sangsuwon, Sarah Alansari, Yoo bin Lee, Jeanne Nervina, and Mani Alikhani*
- **Chương 7** Lên kế hoạch MOPs trong thực hành hằng ngày ..... 118  
*Mani Alikhani, Chinapa Sangsuwon, Sarah Alansari, and Cristina C. Teixeira*
- **Hiệu đính** ..... 138

## XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

*Sự làm việc nguyên bản về tác dụng những vi lỗi trong xương trên sự di chuyển răng được cấp bằng sáng chế được thực hiện bởi Đại học New York, hai chủ biên/ tác giả được gọi là nhà sáng chế là: Mani Alikhani và Cristina Teixeira.*

*Các tác giả tuyên bố không có bất kì xung đột lợi ích nào với sự tôn trọng dành cho quyền tác giả và/hoặc xuất bản cuốn sách này.*

## CÁC TÁC GIẢ ĐÓNG GÓP

*Sarah Jassem Alansari Department of Applied Oral Sciences, The Forsyth Institute, Cambridge, MA, USA*

*Consortium for Translational Orthodontic Research, Hoboken, NJ, USA*

*Mani Alikhani Department of Developmental Biology, Harvard School of Dental Medicine, Boston, MA, USA*

*Department of Applied Oral Sciences, The Forsyth Institute, Cambridge, MA, USA*

*Consortium for Translational Orthodontic Research, Hoboken, NJ, USA*

*Pornpan Hiranpradit Consortium for Translational Orthodontic Research, Hoboken, NJ, USA*

*Mohammed Al Jearah Consortium for Translational Orthodontic Research, Hoboken, NJ, USA*

*Edmund Khoo Department of Orthodontics, New York University College of Dentistry, New York, NY, USA*

*Jeanne Nervina Department of Orthodontics, New York University College of Dentistry, New York, NY, USA*

*Chinapa Sangsuwon Consortium for Translational Orthodontic Research, Hoboken, NJ, USA*

*Cristina C. Teixeira Consortium for Translational Orthodontic Research, Hoboken, NJ, USA*

*Department of Orthodontics, New York University College of Dentistry, New York, NY, USA*

*Miang Chneh Teo Consortium for Translational Orthodontic Research, Hoboken, NJ, USA*





## Chương 1

# *Giả thuyết Hai pha và sinh học của sự di chuyển răng*

*Cristina C. Teixeira, Sarah Alansari, Chinapa Sangsuwon, Jeanne Nervina, and Mani Alikhani*

## 1.1 Giới thiệu

Răng di chuyển theo xương ổ răng thông qua sự dịch chuyển tự nhiên đáp ứng lại các lực chỉnh nha. Các bác sĩ chỉnh nha mong muốn tối ưu hóa chuyển động này trong khi giảm các yếu tố nguy cơ. Các nhà nghiên cứu chỉnh nha đã tiếp nhận thách thức lâm sàng này bằng việc giải mã các hiện tượng sinh học xảy ra trong sự di chuyển răng.

Có một đồng thuận chung rằng hầu hết các sự kiện sinh học cho phép sự di chuyển răng trong chỉnh nha là sự tiêu xương để lấy đi xương ổ trên hướng di chuyển, sau đó là sự tạo xương để duy trì sự toàn vẹn của xương ổ. Tốc độ của sự tiêu xương và sự di chuyển răng tỉ lệ thuận với nhau, trong khi tốc độ của sự tạo xương quyết định thành công của điều trị. Nhìn chung thì sự di chuyển răng trong chỉnh nha có thể chia làm hai pha: tiêu xương xảy ra trong pha dị hóa và sự tạo xương xảy ra trong pha đồng hóa.

Trong khi chúng ta đồng thuận về tổng thể các sự kiện tế bào và mô học cần thiết cho quá trình di chuyển răng, cơ học chi tiết điều hòa các sự kiện này vẫn chưa được thấu hiểu hoàn toàn. Các lực chỉnh nha kích hoạt sự tiêu xương và tạo xương bằng cách nào? Lực chỉnh nha cảm ứng cho sự di chuyển răng một cách trực tiếp hay gián tiếp? Dây chằng nha chu có ảnh hưởng đến tốc độ của sự di chuyển răng không? Để giải đáp những câu hỏi này, chúng ta sẽ bắt đầu bằng cách khám phá cách các tế bào xương thực hiện chức năng.

## 1.2 Các tế bào xương và vai trò của chúng trong sinh học di chuyển răng

Ba loại tế bào xương đóng một vai trò

quan trọng trong sinh học của sự di chuyển răng: tạo cốt bào, cốt bào và hủy cốt bào. Tạo cốt bào là các tế bào đơn nhân được tìm thấy ở dọc theo bề mặt xương. Chúng có nguồn gốc từ tế bào gốc trung mô trong tủy xương và tổng hợp các protein có collagen và không collagen tạo thành khuôn hữu cơ của xương, gọi là mô tiền cốt. Các tạo cốt bào đang bất hoạt, đặc biệt ở xương người trưởng thành, được gọi là các tế bào lót xương (bone-lining cells). Những tế bào này yên lặng cho đến khi các yếu tố phát triển hay các kích thích đồng hóa khác cảm ứng cho sự tăng sinh và biệt hóa của chúng thành các cốt bào hình khối. Cốt bào là các tế bào chính tham gia vào pha đồng hóa của sự di chuyển răng trong chỉnh nha với một vai trò giới hạn trong pha dị hóa.

Cốt bào là những tạo cốt bào trưởng thành vùi mình trong bề xương cùng với khuôn xương. Đáng chú ý có các nhú tinh xảo đi qua khuôn khoáng chất trong các đường hầm gọi là ống xương, các cốt bào tiếp xúc với nhau và với tạo cốt bào ngụ ở bề mặt xương. Là tế bào có số lượng nhiều nhất trong xương, cốt bào làm phức tạp mạng lưới gian bào ba chiều, đảm nhiệm vai trò là một nhận cảm quan trọng trong việc nhận ra tải lực cơ học và truyền tín hiệu cho hủy cốt bào và tạo cốt bào tạo lại dạng xương để phù hợp với yêu cầu cơ học.

Cơ chế mà kích thích cơ học hoạt hóa cốt bào chưa rõ ràng. Kết quả của việc tải lực lên xương dưới điều kiện sinh lý là sức căng hay biến dạng trong khuôn xương và bề xương và ống xương. Một số nhà nghiên cứu cho rằng chính độ lớn của sức căng nằm ở trong khuôn xương hơn là trong bề hay trong ống xương, đã kích thích sự tái tạo xương [1]. Ngược lại, có người cho rằng tải lực không phải là yếu tố kích thích tạo xương chủ yếu. Thay vào đó họ thừa nhận rằng chính các sản phẩm phụ của tải

lực, bao gồm độ lớn của sức căng [2], sự phân phối sức căng [3], hoặc dòng chảy chất dịch [4] là những yếu tố khởi phát sự tái tạo nguyên phát. Trong khi tranh cãi này vẫn còn đang được xem xét, có đồng thuận rằng cốt bào nhân ra kích thích cơ học cùng với ứng suất cắt của chất dịch do sự gia tăng dòng chảy dịch trong hệ thống bè-ống xương và điện thế biến dạng (electrical strain potentials). Những đáp ứng với tải lực cơ học hoạt hóa cốt bào tiết ra các yếu tố chính như là prostaglandins, nitric oxide, hoặc yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGFs), những yếu tố này sau đó sẽ hoạt hóa hủy cốt bào và tạo cốt bào trong một hiện tượng sinh học đồng điều chặt chẽ gọi là sự tái tạo xương.

Trong khi một điều rõ ràng là cốt bào đóng vai trò thiết yếu cho sự tái tạo xương bình thường, vai trò chính xác của chúng trong sinh học của sự di chuyển răng vẫn chưa rõ. Chúng có thể đóng vai trò trong pha dị hóa của sự di chuyển bằng cách hoạt hóa các hủy cốt bào. Tuy nhiên có khả năng hơn là chúng đóng vai trò trong pha đồng hóa bằng cách điều phối sự hoạt hóa tạo cốt bào.

Hủy cốt bào là các tế bào xương thực hiện nhiệm vụ quan trọng là hấp thu xương trong quá trình di chuyển răng trong chỉnh nha. Không giống với tạo cốt bào và cốt bào, hủy cốt bào là thành viên gia đình của đại thực bào/ tế bào đơn nhân được biệt hóa, đáng chú ý là quá trình sáp nhập nhiều tế bào đơn nhân tiền thân để tạo tế bào đa nhân khổng lồ. Sự biệt hóa cuối cùng trong dòng này đặc trưng bởi sự thu nhận các marker kiểu hình trưởng thành như calcitonin receptor và acid phosphatase kháng tartrate (TRAP) và sự xuất hiện các viền gợn sóng giàu bơm proton acid hóa bề mặt xương để các tế bào bám vào, kết quả là tạo ra các hốc tiêu xương.

Các hủy cốt bào kiểm soát tốc độ tiêu xương trong quá trình chỉnh nha và do đó chúng kiểm soát tốc độ di chuyển răng. Tuy nhiên, các hủy cốt bào không thực hiện chức năng một cách độc lập. Thực chất, chúng yêu cầu tín hiệu từ một vài tế bào khác để trưởng thành, hoạt hóa và có khả năng thực hiện sự tiêu xương có đích, đặc hiệu vùng. Kết quả của việc hoạt hóa hủy cốt bào mà không được điều hòa sẽ là thảm họa vì sự tiêu xương sẽ diễn ra không kiểm soát tạo ra xương yếu và gãy. Do đó, hủy cốt bào không phải là mục tiêu trực tiếp của lực chỉnh nha. Thay vào đó, các sự kiện ngược dòng kiểm soát sự hình thành và hoạt hóa hủy cốt bào mới là mục tiêu chính. Những sự kiện ngược dòng này là gì thì vẫn còn đang tranh cãi, nhưng chúng có thể là nền móng cho việc phát triển các giả thuyết mới trong sinh học của sự di chuyển răng. Chúng tôi đã biên soạn bằng chứng khoa học để ủng hộ cho một giả thuyết mới là Giả thuyết Hai pha của sự di chuyển răng.

## 1.3 Pha dị hóa của sự di chuyển răng trong chỉnh nha

### 1.3.1 Những giả thuyết về khởi đầu của sự di chuyển răng

Lực chỉnh nha tạo ra các kiểu di chuyển răng khác nhau phụ thuộc vào cường độ của các lực và cặp lực đặt lên răng. Mỗi kiểu di chuyển răng gây nên một cách phân phối ứng suất dọc theo dây chằng nha chu và xương ổ. Một điều được chấp nhận rộng rãi là những vùng chịu ứng suất nén cao nhất trải qua sự tiêu xương do hủy cốt bào nhiều nhất. Nhiều giả thuyết được đặt ra để giải thích các sự kiện khởi đầu dẫn đến sự hoạt hóa hủy cốt bào trong những vùng chịu nén này. Nhìn chung, những giả thuyết

này chia thành hai phái: một phái cho rằng các tế bào xương (đặc biệt các cốt bào) là mục tiêu trực tiếp của lực chỉnh nha (phái trực tiếp), trong khi phái kia cho rằng dây chằng nha chu mới là mục tiêu chính của điều trị chỉnh nha (phái gián tiếp) (**Hình 1.1**). Quan trọng là cả hai giả thuyết đều đồng thuận rằng hủy cốt bào là tế bào hấp thu xương và do đó chúng kiểm soát tốc độ của sự di chuyển răng.

Dựa vào nghiên cứu về đáp ứng với ứng suất trong vùng xương chịu tải lực, những người thuộc phái nhìn trực tiếp cho rằng có hai cơ chế mà tải lực trực tiếp sẽ hoạt

hóa cốt bào. Đầu tiên là khi kích thích cơ học ở mức sinh học, các cốt bào “đo lường” các thành phần của kích thích cơ học (như sự phá hủy khuôn xương) và định hướng bộ máy tái tạo xương bằng cách kích hoạt các hủy cốt bào để lấy đi xương cũ yếu và tạo mới xương chịu được tải lực bằng cách hoạt hóa tạo cốt bào. Bằng cơ chế này, sự di chuyển răng trong chỉnh nha được xem là đáp ứng sinh lí với kích thích cơ học tạo ra bởi lực chỉnh nha. Thứ hai là khi tải lực cao hơn (bệnh lí) tạo ra các vi nứt gãy trong khuôn xương thì các cốt bào sẽ phát hiện ra và gia tăng tái tạo xương ở vùng bị phá hủy.

| CÁC TRƯỜNG PHÁI VỀ KHỞI ĐẦU CỦA SỰ DI CHUYỂN RĂNG |  |              |  |            |  |
|---|--|--------------|--|------------|--|
| PHÁI TRỰC TIẾP                                    | PHÁI GIÁN TIẾP                         | PHÁI HAI PHA |  |            |  |
| Mục tiêu  | Các tế bào xương                       | Mục tiêu     | PDL/ các tế bào xương  | Mục tiêu   | PDL ( dây chằng nha chu )                              |
| Trung gian  | Sự phá hủy khuôn gian                  | Trung gian   | Sức căng/ ép   | Trung gian | Marker gây viêm gian                                   |
| Thi hành  | Cốt bào/tạo cốt bào                    | Thi hành     | Hoạt động của cốt bào ở vùng nhất định                                   | Thi hành   | Hoạt động của hủy cốt bào sau đó tới tạo cốt bào       |
| Kết quả   | Tải lực sinh lí/ bệnh lí và sự tái tạo | Kết quả      | Dị hóa vùng chịu sức ép diễn ra đồng thời và đồng hóa vùng chịu sức căng | Kết quả    | Pha dị hóa diễn ra trước và chông lấp với pha đồng hóa |

**Hình. 1.1** Những giả thuyết về khởi đầu của sự di chuyển răng. Các nghiên cứu mô học ủng hộ giả thuyết cổ điển về cơ chế sinh học chịu trách nhiệm cho sự di chuyển răng. Sơ đồ này tóm tắt những sự khác nhau chính của những giả thuyết được chấp nhận hiện thời, mô tả về mục tiêu, trung gian, thi hành, kết quả. Phái trực tiếp và gián tiếp có những mục tiêu khác nhau cho lực chỉnh nha khởi đầu. Tuy nhiên họ đều cho rằng đáp ứng dị hóa và đồng hóa trong xương là độc lập, đồng thời và giới hạn ở những vùng chịu ứng suất nén và căng tương ứng. Giả thuyết hai pha kết hợp chặt chẽ bằng chứng mới nhất về sinh học của sự di chuyển răng và cho rằng pha khởi đầu của là sự dị hóa đáp ứng với chấn thương và viêm sau đó đến lượt nó hoạt hóa pha đồng hóa. Về vị trí, những đáp ứng dị hóa và đồng hóa có thể chông lên nhau do sự hoạt hóa rộng rãi của bộ đôi hủy cốt bào và tạo cốt bào.

Bằng cơ chế này, sự di chuyển răng do chỉnh nha được xem là đáp ứng với chấn thương gây ra bởi lực chỉnh nha.

Trong khi sự tái tạo xương được định hướng theo cốt bào đáp ứng với lực ở mức sinh lí hay bệnh lí được ủng hộ bởi các dữ liệu từ các nghiên cứu trên xương chịu sức nặng, việc áp dụng giả thuyết về sự tái tạo xương đáp ứng lại lực chỉnh nha vẫn còn đáng nghi ngờ. Các thí nghiệm ở các xương dài và xương ổ răng chứng minh rằng ở mức độ sinh lí, cốt bào không nhận ra những lực không đối [5,6]. Điều này đã chống lại việc xem sự di chuyển răng trong chỉnh nha là một thích ứng sinh lí với kích thích cơ học, bởi vì các lực chỉnh nha hầu hết là lực không đối hơn là lực ngắt quãng như ở xương dài. Xa hơn là bác bỏ quan điểm cho rằng lực được đặt lên implant nha khoa được dùng làm neo chặn trong điều trị chỉnh nha không tạo ra sự di chuyển của implant.

Liệu lực chỉnh nha có thể kích thích sự di chuyển răng bằng cách gây ra các vi nứt trong xương? Trong khi các vi nứt xảy ra khi đáp ứng với lực chỉnh nha [7], khả năng rằng đây là cơ chế chính thúc đẩy sự di chuyển răng rất thấp bởi vì lực chỉnh nha không thể di chuyển răng dính khớp. Hơn nữa, mối quan hệ giữa cường độ của lực và sự di chuyển của răng là không tuyến tính, và ngay sau khi đặt lực chỉnh nha, tốc độ tái tạo xương đạt đến điểm bão hòa. Nếu các vi nứt là sự kích phát cho di chuyển răng, lực mạnh hơn sẽ phải tiếp tục gia tăng tốc độ của sự di chuyển mà không đạt đến điểm bão hòa [8]. Cần nhấn mạnh rằng trong khi dùng lực cường độ cao (ở mức bệnh lí) có thể phá hủy xương xung quanh một implant một cách đáng kể tới mức làm implant thất bại, lực cường độ cao không gây di chuyển implant trong xương. Cùng với một sự thật rằng lực cường độ thấp (ở mức sinh lí) được dùng trong chỉnh nha

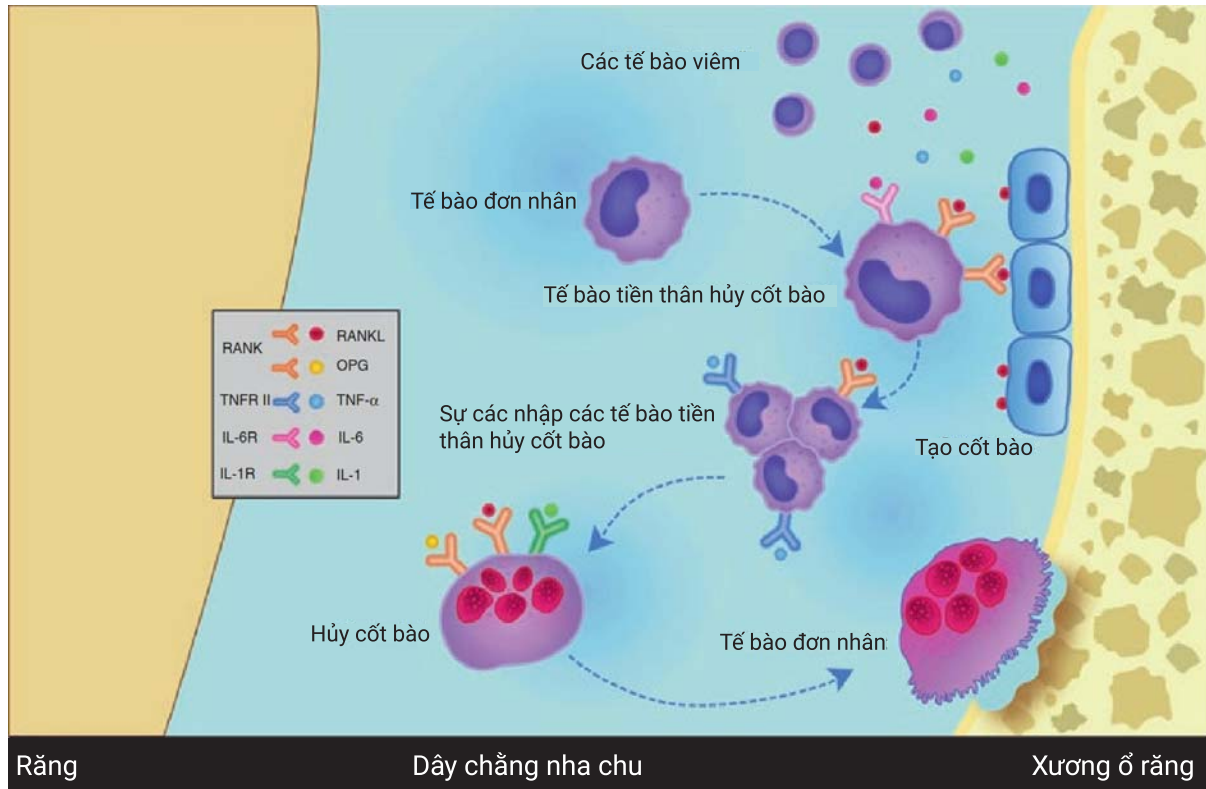
lâm sàng, những dữ liệu này khẳng định mạnh mẽ rằng vi nứt không phải là yếu tố kích phát của sự di chuyển răng trong chỉnh nha.

Những người ủng hộ trường phái gián tiếp của sự di chuyển răng cho rằng dây chằng nha chu là mục tiêu chủ yếu của lực chỉnh nha. Xem xét việc răng dính khớp không thể di chuyển, nó không có dây chằng nha chu. Dựa trên quan điểm này, các lực chỉnh nha khác nhau tạo ra các kiểu hình sức nén và sức căng đặc trưng cùng với dây chằng nha chu và những kiểu hình này phụ thuộc vào thời gian. Ví dụ nếu lực nén được đặt lên chỉ vài giây (nghĩa là ngắt quãng), chất dịch lấp đầy khe dây chằng nha chu ngăn chặn sự dịch chuyển nhanh của răng bởi vì dịch không nén được. Tuy nhiên nếu một lực nén được duy trì (nghĩa là lực không đối, như trong điều trị chỉnh nha), chất dịch được ép ra khỏi dây chằng nha chu, tạo khoảng cho sự di chuyển răng trong ổ răng và xa hơn là sự nén dây chằng nha chu. Kết quả tức thì của sự di lệch này là sự co mạch máu ở vùng chịu nén gây ra sự giảm lưu lượng máu và chất dinh dưỡng và mức oxy (hiện tượng thiếu oxy) ở vùng chịu nén. Tùy vào cường độ của lực ép và sự thiếu hụt lưu thông máu, một số tế bào trải qua sự tự hủy theo chương trình trong khi các tế bào khác chết một cách không đặc hiệu, gây ra sự hoại tử được xác định ở mức độ mô học là vùng không tế bào. Sự chết theo chương trình hay sự hoại tử không giới hạn ở các tế bào trong dây chằng nha chu, các tạo cốt bào và cốt bào ở xương ổ bên cạnh cũng có thể chết khi đáp ứng với lực chỉnh nha.

Những đáp ứng sinh lí và bệnh lí với lực chỉnh nha có thể có kết quả khác nhau, nhưng ban đầu thì cả hai đều tạo ra đáp ứng viêm cấp, vô khuẩn với sự giải phóng sớm các chất trung gian hóa học (chemokines) từ các tế bào tại chỗ (*Hình 1.2*). Các

chất trung gian hóa học là các phân tử protein nhỏ được giải phóng từ các tế bào tại chỗ giúp thu hút các tế bào ở xa đến vùng bằng cách cho phép bộc lộ các phân tử bám dính trong mạch máu và kích thích sự tập hợp các tế bào gây viêm và tế bào tiền

thân từ các vi mạch vào ngoại bào. Với ảnh hưởng sinh học mạnh mẽ lên hoạt động tế bào tại chỗ, cần bàn luận về các chất trung gian hóa học trong ngữ cảnh của sinh học di chuyển răng và để minh chứng cho vai trò của chúng trong Giả thuyết Hai pha của sự di chuyển răng.



**Hình. 1.2** Các cytokine điều hòa hoạt động tạo hủy cốt bào (Osteoclastogenesis). Các cytokine là các chất trung gian quan trọng của hoạt động tạo hủy cốt bào, chúng thực hiện nhiều vai trò trong suốt quá trình biệt hóa của các tế bào tiền thân của tế bào đơn nhân- đại thực bào trở thành các hủy cốt bào trưởng thành. Các tế bào viêm (di cư từ dòng máu vào trong dây chằng nha chu để đáp ứng với lực chỉnh nha) và các tế bào tại chỗ (ví dụ như tạo cốt bào) bộc lộ các receptor hoạt hóa yếu tố nhân factor  $\kappa B$  ligand (RANKL), sau đó chúng sẽ gắn vào receptor của nó (RANK) trên bề mặt của tế bào tiền thân hủy cốt bào (ví dụ như tế bào đơn nhân). Liên kết RANK-RANKL khởi đầu cho sự bám dính của những tế bào này với nhau để tạo các hủy cốt bào đa nhân. Trong khi một số cytokine cảm ứng các tế bào tiền thân hủy cốt bào để biệt hóa thành hủy cốt bào (RANKL, TNF- $\alpha$ ), một số khác trực tiếp kích thích sự hoạt hóa hủy cốt bào (RANKL, IL-1). Bên cạnh đó, các tế bào tại chỗ cũng có thể điều hòa hoạt động sinh hủy cốt bào bằng cách tạo receptor bắt giữ RANKL, osteoprotegerin (OPG).

### 1.3.2 Đáp ứng viêm vô khuẩn ban đầu

Các chất trung gian hóa học được giải phóng sớm trong sự di chuyển răng trong chỉnh nha rất quan trọng trong việc kích thích sự tiêu xương. Protein hóa hướng động tế bào đơn nhân (MCP-1/CCL2) tập hợp các tế bào đơn nhân từ dòng máu đến mô xung quanh nơi chúng trở thành mô bào hay quan trọng với chúng ta là hủy cốt bào [9]. Tương tự, CCL3 và [10] và CCL5 (RANTES) [11] được giải phóng trong quá trình di chuyển trong chỉnh nha dẫn đến sự tập hợp hủy cốt bào và hoạt hóa.

Ngay sau khi đặt lực chỉnh nha, một phổ rộng các chất trung gian được giải phóng từ các tế bào gây viêm và tế bào tại chỗ. Những chất trung gian gây viêm này là các cytokine, protein ngoại bào cảm ứng cả quá trình gây viêm và kháng viêm. Các cytokine gây viêm giúp khuếch đại hay duy trì phản ứng viêm và sự tiêu xương. Các cytokine gây viêm nguyên phát được giải phóng trong sự di chuyển răng trong chỉnh nha là IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and IL-6 [12]. Quan trọng là các cytokine này cũng có tác dụng kháng viêm, theo đó chúng ngăn chặn sự viêm mất kiểm soát. Các tế bào viêm như đại thực bào, và các tế bào tại chỗ như tạo cốt bào, nguyên bào sợi và tế bào nội mô, giải phóng hỗn hợp các chất điều hòa viêm.

Hai loại chất trung gian gây viêm khác được giải phóng trong quá trình di chuyển răng trong chỉnh nha xứng đáng được nhắc riêng. Đầu tiên là prostaglandin (PGs), có từ quá trình trao đổi chất của acid arachidonic và thực tế có thể điều hòa mỗi bước của quá trình viêm như giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch và bám dính tế bào. Trong quá trình di chuyển răng trong chỉnh nha, PGs được tạo ra trực tiếp (bởi

các tế bào tại chỗ hoặc bởi các tế bào viêm khi đáp ứng với kích thích cơ học) hay gián tiếp (bởi cytokine). Ví dụ, TNF- $\alpha$  có hiệu quả kích thích sự tạo thành PGE2 [13]. PGs hoạt động tại chỗ nơi chúng được tạo ra và sau đó chúng phân rã ngẫu nhiên hoặc bị phá hủy bởi enzyme [14,15]. Thứ hai là các neuropeptide tham gia vào nhiều giai đoạn của sự viêm do lực chỉnh nha. Neuropeptide là các protein nhỏ như chất P truyền tín hiệu đau, điều hòa trương lực mạch máu và điều chỉnh tính thấm thành mạch.[16]

Tầm quan trọng của tất cả những marker gây viêm khi thảo luận về sự di chuyển răng trong chỉnh nha được làm nổi bật bởi vai trò của chúng trong quá trình tạo hủy cốt bào. Hãy nhớ rằng, sự hoạt hóa hủy cốt bào là bước đầu tiên và có giới hạn tốc độ trong sự di chuyển răng trong chỉnh nha. Nếu không có các chất trung gian hóa học và cytokine gây viêm kích thích sự tạo thành và hoạt hóa hủy cốt bào thì chúng ta không thể di chuyển răng. Do vậy, chúng ta hãy chuyển sự chú ý sang cơ chế mà các chất trung gian gây viêm ảnh hưởng đến bước quan trọng trong điều trị chỉnh nha.

### 1.3.3 Chất trung gian điều hòa viêm kiểm soát hoạt động tạo hủy cốt bào

Như đã thảo luận, hủy cốt bào là các tế bào đa nhân khổng lồ xuất phát từ các tế bào gốc tạo máu trong dòng tế bào đơn nhân- đại thực bào. Nói về chức năng, hủy cốt bào được biệt hóa cao để tiêu xương. Sau khi tập hợp ở vùng bị nén, các tế bào tiền thân như tế bào đơn nhân- đại thực bào bắt đầu biệt hóa thành hủy cốt bào. Các tế bào đáp ứng với lực chỉnh nha tiết ra các cytokine vào môi trường ngoại bào, sau đó bám vào các receptor trên các tế bào tiền thân để kích thích hoạt động

sinh hủy cốt bào và hoạt hóa. Ví dụ, TNF- $\alpha$  and IL-1 gắn với các receptor của chúng, TNFR1[17] và IL-1R [18], lần lượt và trực tiếp kích thích sự tạo thành hủy cốt bào từ các tế bào tiền thân và hoạt hóa hủy cốt bào (*hình 1.2*). Ngoài ra, IL-1 và IL-6 [19] gián tiếp kích thích các tế bào tại chỗ hoặc các tế bào gây viêm bộc lộ các yếu tố kích thích dòng đại thực bào (M-CSF) và chất hoạt hóa receptor của yếu tố nhân  $\kappa$ B ligand (RANKL), sau đó lại cảm ứng tương tác giữa các tế bào lần lượt thông qua các receptor của nó c-Fms và RANK, trên bề mặt của các tế bào tiền thân (*Hình. 1.2*).

RANKL là một yếu tố hoạt hóa hủy cốt bào mạnh mẽ, do đó không ngạc nhiên khi các chất trung gian viêm khác tăng cường sự tạo hủy cốt bào thông qua tăng bộc lộ RANKL. PGs, đặc biệt là PGE2, được giải phóng bởi các tế bào đệm (stromal cell), đã được nghiên cứu rộng rãi về vai trò của chúng trong việc điều hòa sự di chuyển răng trong chỉnh nha [20]. Như đã đề cập trước đó, các tế bào tại chỗ tạo ra PGs trực tiếp khi đáp ứng với lực chỉnh nha hoặc gián tiếp như là mục tiêu xuôi dòng của các cytokine như là TNF- $\alpha$ . Như mong đợi từ chất điều hòa viêm mạnh mẽ, con đường RANK-RANKL được điều hòa chặt chẽ. Các tế bào tại chỗ thường điều hòa thuận hoạt động tạo hủy cốt bào camr ứng bởi RANK-RANKL bằng cách tạo ra receptor hủy RANKL, osteoprotegerin (OPG) [21]. Do đó, mức OPG ở vùng chịu nén phải giảm xuống để cho phép răng di chuyển.

### 1.3.4 Sự ức chế cytokine và sự di chuyển răng

Tầm quan trọng của cytokine trong việc kiểm soát tốc độ di chuyển răng có thể được xem xét từ các nghiên cứu chặn hiệu ứng của chúng. Tiêm chất đối kháng

receptor IL-1 hoặc chất đối kháng receptor TNF- $\alpha$  , kết quả là tốc độ di chuyển răng giảm đi 50% [22-25]. Tương tự, sự di chuyển răng ở những con chuột thiếu receptor TNF type II cũng chậm đi khi so sánh với những con chuột hoang [26]. Các loài động vật thiếu chemokine receptor 2 (một receptor cho chemokine ligand 2) hoặc chemokine ligand 3 cho thấy sự giảm rõ rệt của sự di chuyển răng trong chỉnh nha và số lượng hủy cốt bào [27]. Cũng như vậy, thuốc kháng viêm nonsteroid (NSAIDs) ức chế sự tổng hợp PG, sau đó là giảm tốc độ di chuyển răng [28,29]. Việc ức chế các dẫn xuất khác của acid arachidonic như leukotrienes cũng giảm rõ rệt tốc độ di chuyển răng [30]

### 1.3.5 Sự bão hòa các đáp ứng sinh học

Cùng nhau, các nghiên cứu về sự viêm ủng hộ mạnh mẽ kết luận rằng các marker viêm đóng một vai trò quan trọng trong sự di chuyển răng trong chỉnh nha bằng cách kiểm soát tốc độ hình thành hủy cốt bào và do đó là sự tiêu xương. Khi tăng cường độ của lực chỉnh nha sẽ kích hoạt ồ ạt sự bộc lộ marker viêm và sự tạo hủy cốt bào, kết quả là sự di chuyển răng nhanh hơn. Đáng ngạc nhiên rằng đa số những tranh cãi giữa các nhà nghiên cứu đang nghiên cứu về sinh học của sự di chuyển răng xoay quanh mối liên hệ giữa cường độ lực và tốc độ của sự di chuyển răng. Một số nghiên cứu cho thấy lực cường độ cao không làm tăng tốc độ di chuyển răng [31,32], trong khi số khác cho rằng ngược lại [33]. Điều bất hợp lí này được giải thích một cách không phù hợp bằng việc coi khoảng cách mà răng di chuyển ngang bằng với tốc độ mà răng di chuyển với bất kì cường độ lực nào. Mặc dù sự di chuyển răng thực sự là



kết quả mong muốn của đáp ứng sinh học với lực, nó không đo lường được chính xác mối tương quan giữa cường độ lực và đáp ứng sinh học điều hòa tốc độ của sự di chuyển răng.

Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến mức di chuyển răng không phụ thuộc vào cường độ của lực. Những yếu tố này có thể là nội sinh, như sự khác nhau về hình dạng chân răng và độ đặc của xương ổ hoặc có thể là ngoại sinh như lực ăn nhai, thói quen nhai hoặc giới hạn của thiết kế cơ học của khí cụ chỉnh nha. Những biến này khó mà đánh giá ở người bởi cần có một cỡ mẫu lớn gồm nhiều đối tượng với các đặc trưng giải phẫu tương tự như tuổi, giới, và kiểu sai khớp cắn. Trong khi những giới hạn này dễ kiểm soát hơn ở các mô hình động vật, phụ thuộc vào thời gian nghiên cứu, việc đo đạc tốc độ di chuyển răng như một đại diện độc lập cho hiệu quả của cường độ lực vẫn có thể tạo ra các kết quả mâu thuẫn bởi vì đáp ứng sinh học biến đổi trong suốt các giai đoạn di chuyển răng. Các nhà nghiên cứu khác nhau có thể ghi lại các giai đoạn khác nhau của đáp ứng sinh học này và tạo ra những kết luận sai lầm không đại diện cho quá trình hoàn chỉnh.

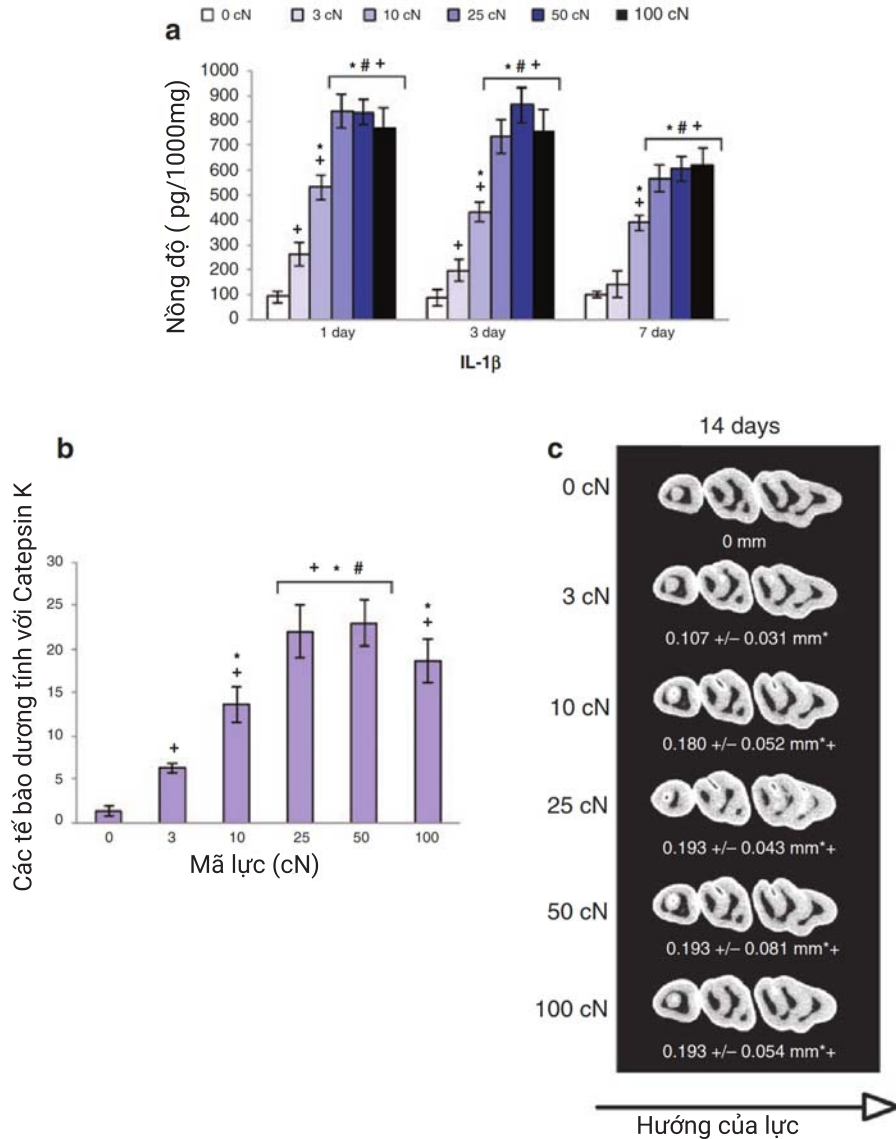
Bởi vì những giới hạn về sinh học và thiết kế nghiên cứu như đã nói trên, cần nghiên cứu đáp ứng sinh học với các cường độ lực khác nhau ở chuột có bản chất gene tương tự nhau và dùng những thay đổi ở mức phân tử và tế bào hơn là cường độ của sự di chuyển răng, kết quả nhận được các số liệu trong các nghiên cứu về hiệu ứng của lực trên tốc độ di chuyển của răng. Dùng cách tiếp cận này, các nghiên cứu

hiện tại chứng minh rằng việc tăng cường độ lực chỉnh nha làm tăng mức độ của các marker viêm, sự tập hợp và tạo thành hủy cốt bào, sự tiêu xương ổ và tốc độ di chuyển răng. Bất ngờ rằng những nghiên cứu này tiết lộ có một mức lực mà trên mức này chúng ta không thể kích thích các đáp ứng sinh học hơn nữa [34]. Do đó, cytokine giải phóng khi có lực chỉnh nha có thể tạo một giới hạn trên, theo đó hoạt động của hủy cốt bào được khởi phát bởi lực chỉnh nha có một điểm bão hòa (hình 1.3). Trong khi điểm bão hòa có thể thay đổi tùy theo kiểu di chuyển răng, giải phẫu của bệnh nhân, mật độ xương, và thời gian điều trị, biên độ của sự thay đổi này là có giới hạn và do đó tốc độ của sự di chuyển răng có thể tiên đoán được. Khi tăng cường độ lực không vượt quá giới hạn này, bất kì phương pháp nào gia tăng số lượng hủy cốt bào trong vùng có thể lí giải cho sự tăng đáp ứng sinh học này.

## 1.4 Pha đồng hóa của sự di chuyển răng trong chỉnh nha

### 1.4.1 Sự hoạt hóa tạo cốt bào

Pha dị hóa của sự di chuyển răng mà chúng ta vừa thảo luận được kế tiếp bởi một pha đồng hóa cho phép xương giữ tương quan hình thái mới với các cấu trúc bên cạnh. Một điều quan trọng là pha đồng hóa phải bao gồm đến cả xương bè và xương vỏ. Tuy nhiên các sự kiện phân tử khởi đầu cho pha đồng hóa vẫn chưa rõ ràng.



**Hình. 1.3** Sự bão hòa đáp ứng sinh học với lực chỉnh nha được tăng cường độ. Răng cối hàm trên bên phải của các con chuột được bộc lộ với các cường độ lực khác nhau (từ 0 đến 100cN), và phân tích nửa hàm trên ở những thời điểm khác nhau. (a) IL-1 β được đánh giá bằng việc phân tích hấp thu miễn dịch liên kết với enzyme sau 1,3 và 7 ngày tác dụng lực. Dữ liệu cho thấy giá trị ± SEM trung bình của nồng độ trong picogram mỗi 100mg mô (+ khác biệt có ý nghĩa từ 0cN ở cùng thời điểm; \* khác biệt có ý nghĩa từ 3cN ở cùng thời điểm; # khác biệt có ý nghĩa từ 10cN ở cùng thời điểm.) (b) Những con số hủy cốt bào trung bình trong dây chằng nha chu và xương ổ răng bên cạnh của chân gần trong của răng cối lớn hàm trên 7 ngày sau khi tác động lực. Hủy cốt bào được xác định là các tế bào dương tính với cathepsin K trong lát cắt nhuộm hóa mô miễn dịch (tế bào màu nâu) từ các nhóm lực khác nhau. Mỗi giá trị đại diện cho giá trị trung bình ± SEM của năm động vật (+ khác biệt có ý nghĩa từ 0cN; \* khác biệt có ý nghĩa từ 3cN; # khác biệt có ý nghĩa từ 10cN). (c) Hình ảnh Micro-CT của các răng cối lớn hàm trên bên phải của nhóm chứng và các nhóm thí nghiệm khác nhau 14 ngày sau khi tác dụng lực. Mỗi giá trị đại diện cho giá trị trung bình ± SEM của khoảng cách trung bình giữa răng cối lớn thứ nhất và thứ hai được đo ở điểm cao nhất của đường viền ở năm động vật (\* khác biệt có ý nghĩa từ 0cN; +khác biệt có ý nghĩa từ 3cN)

Xương ổ ở bên phía đối diện với hướng di chuyển của răng chịu ứng suất căng. Tương tự với sự hoạt hóa hủy cốt bào ở phía bên chịu sức nén, sự hoạt hóa tạo cốt bào phía bên chịu sức căng cũng không thể phủ nhận được. Nhưng tại sao lại hoạt hóa tạo cốt bào phía bên chịu sức căng? Một số tác giả cho rằng sự hoạt hóa tạo cốt bào ở những vùng này đơn giản là đáp ứng với ứng suất căng. Tuy nhiên nhiều nhà quan sát nghi ngờ quan điểm này. Trong khi một số thí nghiệm in vitro cho thấy sự hoạt hóa tạo cốt bào để đáp ứng lại lực căng [35], những thí nghiệm này không được ủng hộ bởi các nghiên cứu in vivo. Những thí nghiệm trên xương dài và xương ổ răng cho thấy ở mức sinh lý, sự hoạt hóa tạo cốt bào yêu cầu các tải lực ngắt quãng với tần số và sự tăng tốc nhất định [6, 36, 37]. Do đó, việc áp dụng các lực căng không đổi như các lực chỉnh nha sẽ không thể giải thích được sự tạo xương ở vùng chịu sức căng. Hơn nữa, đã có nghiên cứu cho thấy những lực căng không đổi trên xương dài gây ra tiêu xương và không tạo xương [38]. Thú vị là những lực căng được dùng với tần số cao và tăng tốc lại sinh xương, tương tự với lực nén [5, 39]. Do vậy, các yếu tố khác phải giải thích pha đồng hóa của sự di chuyển răng trong chỉnh nha. Giả thuyết Hai pha của sự di chuyển răng được phát triển để giải quyết những mâu thuẫn này.

## 1.5 Giả thuyết Hai pha của sự di chuyển răng

Như chúng ta đã làm rõ, hiện tượng sinh học của sự di chuyển răng là kết quả của những đáp ứng đồng điệu chặt chẽ, đi đôi với nhau của cốt bào, hủy cốt bào và tạo cốt bào đối với lực chỉnh nha. Đặc biệt có những bằng chứng chỉ ra sự chuyển đổi lực chỉnh nha thành sự dị hóa tạm thời, có

trình tự, sau đó là sự đồng hóa ở xương ổ răng. Cùng với nhau, dữ liệu về sự di chuyển răng dẫn chúng ta tới Giả thuyết hai pha của sự di chuyển răng không chỉ giải thích đầy đủ hơn về những hiện tượng sinh học của điều trị chỉnh nha mà còn hướng dẫn các nhà nghiên cứu phát triển những điều trị chỉnh nha nhanh, an toàn, hiệu quả.

### 1.5.1 Giả thuyết Hai pha của sự di chuyển răng: Ngâm lại các dữ liệu hiện hành

Giả thuyết cổ điển của sinh học di chuyển răng có ba trụ cột chính:

1. Sức nén kích hoạt sự tạo hủy cốt bào và hoạt hóa hủy cốt bào trong khi sức căng kích hoạt tạo cốt bào; do đó hủy cốt bào nên cư trú ở vùng chịu sức nén và tạo cốt bào nên cư trú ở vùng chịu sức căng.
1. Những đáp ứng dị hóa và đồng hóa xảy ra độc lập trong dây chằng nha chu trên những phía đối nhau của răng.
1. Mặc dù độc lập, pha dị hóa và đồng hóa xảy ra đồng thời bởi sự nén và sự căng diễn ra đồng thời.

Trong khi những nguyên tắc này vẫn còn là nền tảng của quan điểm hiện tại, chúng chỉ đúng một phần. Lát cắt mô học ở những thời điểm sớm của sự tác dụng lực cho thấy sự hoạt hóa của hủy cốt bào ở cả bên chịu sức nén và bên chịu sức căng, điều này đưa đến quan điểm rằng cả lực nén và lực căng đều gây chấn thương dây chằng nha chu (*hình. 1.4a*). Nó cũng chứng minh rằng sự tạo hủy cốt bào rõ ràng không bị giới hạn chỉ trong vùng chịu nén. Điều này có thể quan sát thấy rõ trong lát cắt uCT của xương ổ quanh răng đang chuyển động, cho thấy sự tăng thấu quang

quanh răng và không chỉ phía bên chịu nén (*hình 1.4b*).

Cũng vô lí khi cho rằng sự phân phối theo vùng của sự tiêu xương và tạo xương là dựa vào lực nén và lực căng. Nếu sức căng chỉ gây tạo xương mà không tiêu xương thì xương ổ hình thành theo ở vùng chịu sức căng sẽ dày hơn đáng kể (điều này thực ra rất lỗi bịch) theo sự di chuyển răng. Cũng vậy, nếu sức nén chỉ gây tiêu xương thì sẽ có sự tiêu xương ổ hoàn toàn ở vùng chịu nén, theo hướng di chuyển của răng. Thực chất không có điều nào trong số các điều trên xảy ra, có nghĩa là cả đáp ứng dị hóa và đồng hóa diễn ra trong toàn bộ xương ổ quanh răng – bất kể kiểu lực ở mỗi vùng – đảm bảo rằng xương ổ vẹn nguyên trong suốt điều trị chỉnh nha.

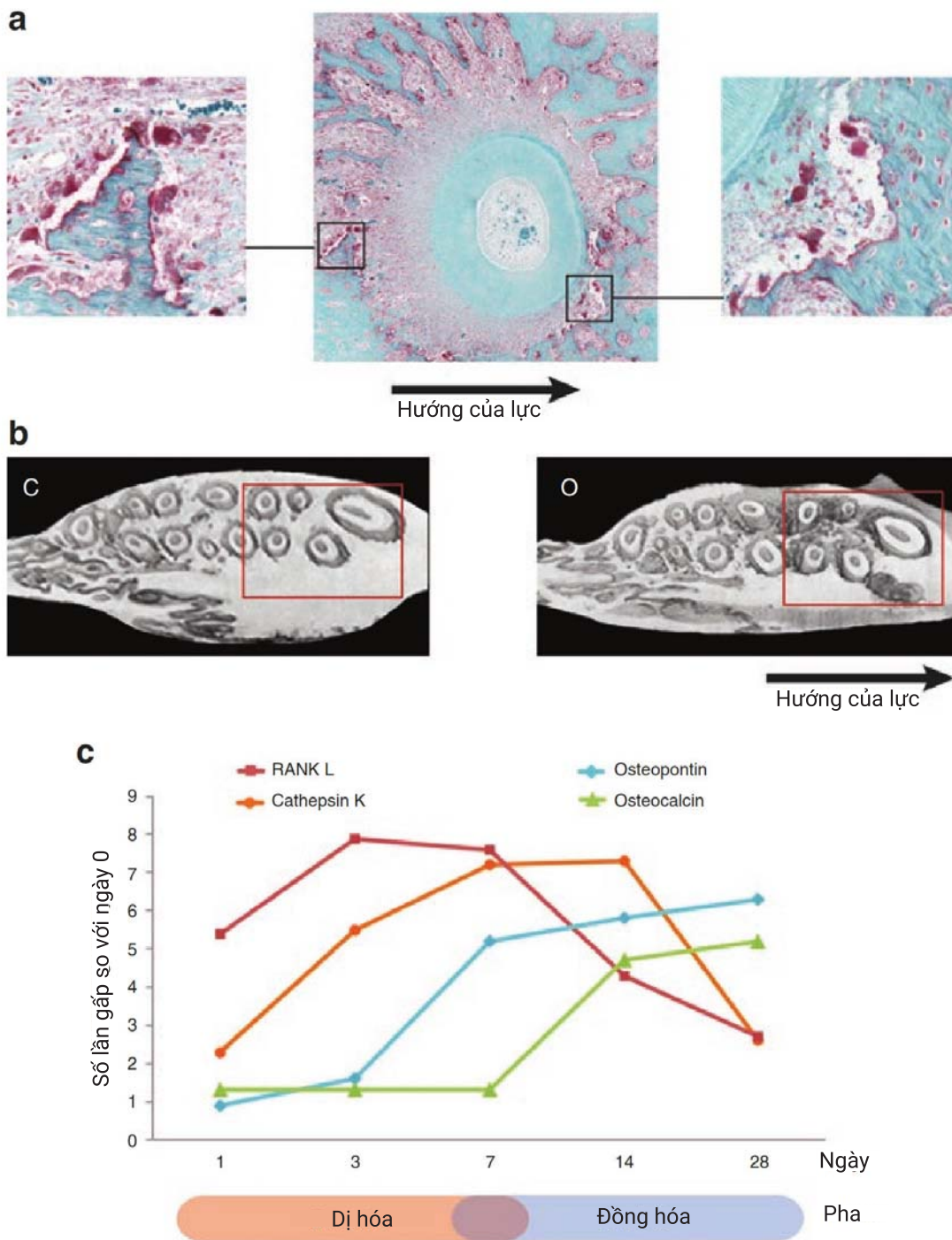
Trong khi pha dị hóa và đồng hóa diễn ra ở tất cả các vị trí quanh răng, chúng không xảy ra đồng thời. Có sự trễ đáng kể khi pha đồng hóa theo sau pha dị hóa được minh chứng bởi sự bộc lộ rõ các marker của hủy cốt bào ở giai đoạn sớm của sự di chuyển răng và sự bộc lộ rõ các marker của tạo cốt bào ở giai đoạn muộn của sự di chuyển răng. (*hình 1.4c*). Nếu pha đồng hóa là kết quả trực tiếp của ứng suất căng thì chúng ta kì vọng rằng có sự hoạt hóa tạo cốt bào và biểu hiện các marker tạo xương và tiêu xương đồng thời mà không có sự trễ nào. Hơn nữa, khi thuốc kháng viêm được kê (đi kèm sau đó là sự giảm hoạt động tạo hủy cốt bào), hoạt động tạo xương giảm đáng kể ngang bằng với sự giảm bộc lộ marker sinh xương (*hình 1.4d,e*).

Dựa trên những quan sát này suy ra được rằng đáp ứng sinh học trong sự di chuyển răng bao gồm hai pha phân tách rõ rệt không đặc hiệu vùng. Thực vậy, ngược với ba trụ cột nâng đỡ khái niệm hiện hành của sự di chuyển răng trong chỉnh nha, cả ứng suất nén và căng đều gây phá hủy dây chằng nha chu, đồng thời kích thích sự tạo hủy cốt bào ngoại vi (*hình 1.5b*). Răng sẽ di chuyển theo hướng của lực chỉnh nha vào khoảng được tạo ra bởi hoạt động của hủy cốt bào và với chuyển động đó, vùng ngoại vi có sự tạo hủy cốt bào di chuyển theo hướng của lực. Pha này được kế tiếp bởi một pha đồng hóa, khi đó tạo cốt bào được hoạt hóa để thay thế xương đã bị hủy, tạo ra một vùng sinh xương ở ngoại vi (*hình 1.5c*). Vùng hủy xương ngoại vi là một điều kiện bắt buộc cho sự hoạt hóa của vùng sinh xương ngoại vi. Có điều quan trọng cần chú ý khi xem xét giả định của chúng ta là có mối liên quan tạm thời nhưng chặt chẽ giữa pha tạo hủy cốt bào và pha tạo xương, các lát cắt mô học sẽ cho thấy sự đối nghịch với kết luận của chúng ta bằng cách thể hiện rằng hai pha là những sự kiện độc lập. Nhớ rằng, các lát cắt mô học không đúng sự thật bởi vì chúng đại diện cho trạng thái tĩnh nên không thể mô tả một hiện tượng động. Thay vào đó, dữ liệu về các marker tiêu xương và tạo xương rõ ràng ủng hộ mối liên hệ tạm thời mà chúng ta đưa ra.

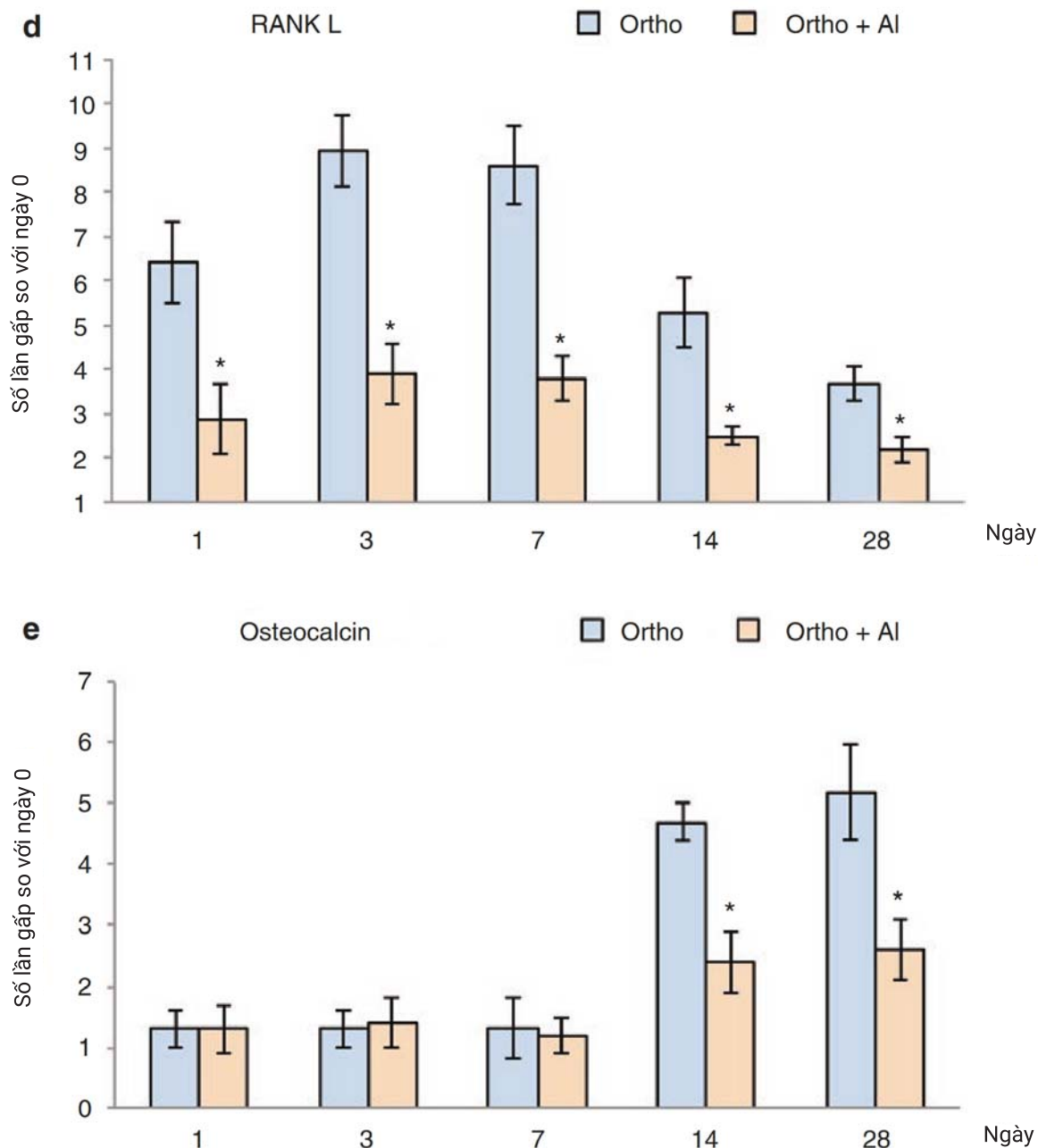
Trong Giả thuyết Hai pha của sự di chuyển răng, các hủy cốt bào đóng một vai trò quan trọng trong sự hoạt hóa tạo cốt bào. Điều này đồng thuận với nhiều nghiên

cứu cho rằng hủy cốt bào là yếu tố chủ yếu điều hòa tạo cốt bào [40]. Ở những người khỏe mạnh, sự hoạt hóa hủy cốt bào đi đôi chặt chẽ với sự hoạt hóa tạo cốt bào. Hiện tượng này có thể xảy ra theo các con đường khác nhau: (1) hủy cốt bào giải phóng các yếu tố paracrine trực tiếp thu hút và hoạt hóa tạo cốt bào; (2) hủy cốt bào hoạt hóa tạo cốt bào qua tương tác tế bào trực tiếp; (3) sự tiêu xương bởi các hủy cốt bào bộc lộ các protein khuôn xương sau đó chúng gián tiếp thu hút và hoạt hóa tạo cốt bào (*hình 1.6*). Trong khi những có đường này khác nhau về mặt chức năng, chúng đều có chung một đặc trưng quan trọng.

Ở mỗi trường hợp, hoạt động của hủy cốt bào đều xảy ra trước hoạt động của tạo cốt bào. Định hướng này có thể thấy ở bất kì lúc nào hủy cốt bào được hoạt hóa – không chỉ trong sự di chuyển răng khi chỉnh nha và cách hình dung dễ thấy nhất là qua những tái tạo hình nón mà đầu của hình nón được lấp đầy bởi hủy cốt bào và đuôi của hình nón được lấp đầy bởi tạo cốt bào. Bằng cách kiểm soát quá trình lặp lại được và tiên đoán được này, chúng ta có thể gia tăng hiện tượng đồng hóa trong chỉnh nha ở cả xương bè và xương vỏ. Hiện tượng này và khái niệm của một đơn vị hai pha sẽ được bàn luận chi tiết trong *chương 5*.



**Hình. 1.4** Bằng chứng ủng hộ Giả thuyết Hai pha của sinh học sự di chuyển răng. Nửa hàm trên của con chuột được thu thập ở những thời điểm khác nhau sau khi tác dụng lực (25 cN) để di gần răng cối lớn thứ nhất. Các động vật nhóm chứng không chịu bất kì lực nào. (a) Nhuộm hóa mô miễn dịch cho acid phosphatase kháng tartrate 3 ngày sau khi đặt lực. Lát cắt dọc cho thấy các hủy cốt bào được xác định bởi các tế bào dương tính màu đỏ trong cả vùng chịu nén và chịu căng của chân răng đang di chuyển. (b) Hình ảnh Micro-CT của các răng cối lớn hàm trên bên phải của nhóm động vật chứng (C) và nhóm chỉnh nha (O), 14 ngày sau khi tác dụng lực, cho thấy sự giảm mật độ xương đáng kể quanh răng cối thứ nhất



đang di chuyển (vùng hình chữ nhật đỏ). (c-e) Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase sao chép ngược của các marker của hủy cốt bào (RANKL và cathepsin K) và tạo cốt bào (osteocalcin và osteopontin) trong bán hàm trên của chuột ở những thời điểm khác nhau sau khi kích hoạt lực. Dữ liệu được trình bày dưới dạng gia tăng gấp mấy lần khi đáp ứng với lực chỉnh nha so sánh với ngày 0 và dưới dạng  $\pm$  SEM trung bình của ba thí nghiệm. (c) Khởi đầu của những sự khác biệt có ý nghĩa về RANKL và cathepsin K được quan sát ở ngày 3 và osteopontin cùng với osteocalcin lần lượt ở ngày 7 và ngày 14, ủng hộ pha dị hóa xảy ra trước và pha đồng hóa trong quá trình di chuyển răng. (d, e) Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase sao chép ngược ở các hàm trên của chuột có sự di chuyển răng cối lớn khi không có (ortho) hoặc có (ortho+ AI) lực chỉnh nha, thuốc kháng viêm được bỏ vào nước uống (\* khác biệt có ý nghĩa từ nhóm ortho).