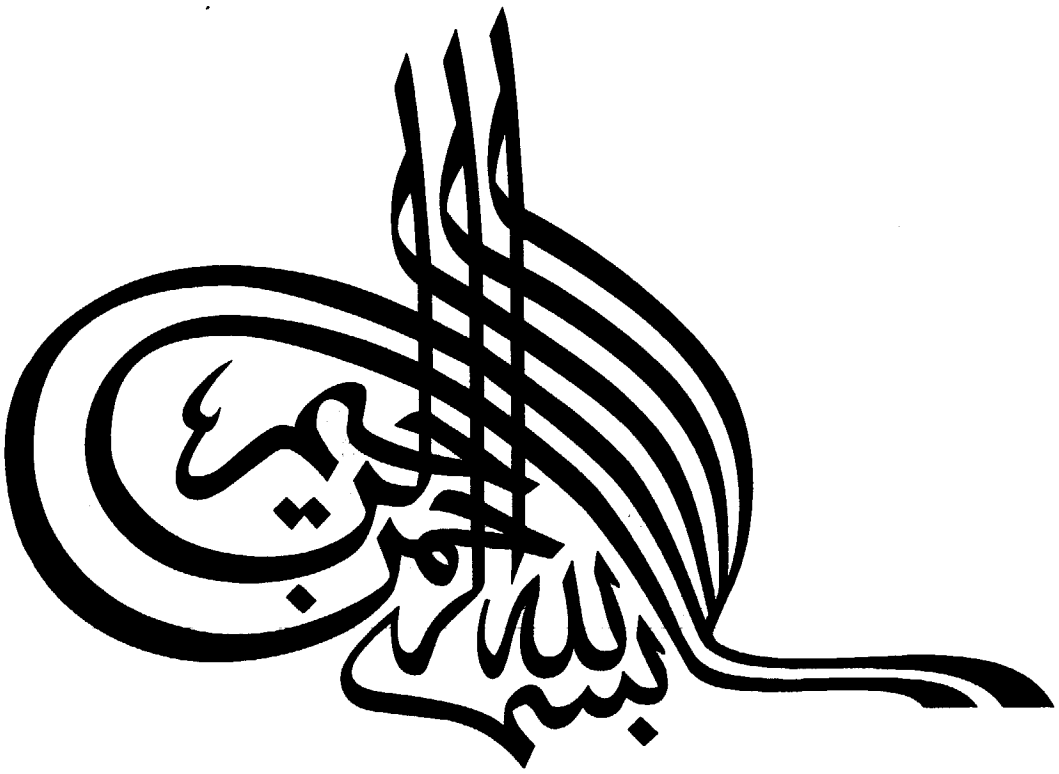

٣١٩٥٢

بسمه تعالی

۱۳۸۰ /۱۱/ ۲۷

دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

دانشکده دندانپزشکی

016123

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکتری

موضوع :

آملوژنزیس ایمپرفکتا

به راهنمائی استاد ارجمند :

سرکار خانم دکتر نوراللهیان

نگارش :

قباد سبزی پور

تحصیلی ۸۰ـ۷۹

شماره ثبت ۱۹۸

۳۸۶۵۲

با تقدیر

با کمال تشکر و تقدیر از استاد ارجمندم

سرکار خانم دکتر نورالهیان

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

پیش گفتار ۱

تاریخچه ۳

گفتار اول

آملوژنز ۶

۱-۱- طرز تشکیل مینا در دوره جنینی ۶

۱-۲- فاز ترشحی آملوژنز ۸

۱-۲-۱- پروتئینهای مینا ۹

۱-۱-۲-۱- آملوژنین‌ها ۹

۱-۱-۲-۱- انواع آملوژنین‌ها ۱۱

۱-۲-۱-۲-۱- تافتلین‌ها ۱۲

۱-۱-۲-۱- آملین‌ها ۱۴

۱-۱-۲-۱- آملوبلاستین‌ها ۱۴

۱-۱-۲-۱- شیتلین‌ها ۱۵

۱-۱-۲-۱- دنتین سیالوپروتئین (*D.S.P*) ۱۶

۱-۱-۲-۱- *B.S.P* ۱۷

۱-۱-۲-۱- آنزیم‌های پروتئولیتیک ۱۸

۱-۱-۲-۱- *Adventitious Proteins* ۱۹

۱-۱-۲-۱- پروتئین‌های سولفاته ۱۹

۱-۲-۱- وقایع بیوشیمایی ۱۹

۱-۲-۲-۱- ساخته شدن بلور ۱۹

۱-۲-۲-۱- حمایت از رشد کریستال‌ها در محل صحیح‌شان ۲۰

۱-۲-۲-۱- تنظیم و جلوگیری از رشد بیش از حد کریستال‌ها ۲۱

عنوان | صفحه

۴-۲-۲-۱- حمایت از فاز معدنی بلوغ ۲۲
۵-۲-۲-۱- آرایش کریستالها ۲۳
۶-۲-۲-۱- فرستادن علائم دیکته کننده ۲۴
۷-۲-۲-۱- کنترل شکل تاج دندان و خاتمهٔ ترشح ۲۴
۳-۱- میزالیزاسیون مینا ۲۶
۴-۱- طرز تشکیل مینا بامیکروسکوپ نوری ۲۹
۵-۱- طرز تشکیل مینا با میکروسکوپ الکترونی ۳۱
۱-۵-۱- مرحلهٔ شکل‌گیری ۳۱
۲-۵-۱- مرحلهٔ تمایز ۳۲
۳-۵-۱- مرحلهٔ ترشحی - سنتز مینا ۳۲
۴-۵-۱- مرحلهٔ بلوغ ۳۴
۵-۵-۱- مرحلهٔ حفاظتی ۳۴
۶-۱- خواص فیزیکی مینا ۳۵
۷-۱- ساختمان مینا ۳۶
۱-۷-۱- منشور مینا ۳۶
۲-۷-۱- غلاف منشور ۳۷
۳-۷-۱- ناحیهٔ بین منشوری ۳۸
۴-۷-۱- رابطهٔ متقابل منشورها ۳۹
۵-۷-۱- خطوط عرضی ۳۹
۶-۷-۱- خطوط رتزیوس ۴۰
۷-۷-۱- نوارهای هانتر - شرگر ۴۰
۸-۷-۱- لاملای مینایی - ترک‌های مینایی ۴۱
۹-۷-۱- تافت‌های مینایی ۴۱
۱۰-۷-۱- مینای پیچ‌دار ۴۲

عنوان	صفحه

۱۱-۷-۱- لایهٔ سطحی مینا ۴۲

۱۲-۷-۱- محل اتصال مینا و عاج ۴۲

۱۳-۷-۱- سطح مینا ۴۳

گفتار دوم

آملوژنزایمپرفکتا ۴۵

۲-۱- آملوژنزایمپرفکتای هیپوپلاستیک ۴۶

۱-۱-۲- الگوی ژنرالیزهٔ بیماری ۴۶

۲-۱-۲- الگوی لوکالیزهٔ بیماری ۴۶

۳-۱-۲- نوع اتوزومال مغلوب ۴۶

۴-۱-۲- نوع اتوزومال غالب با سطح صاف ۴۷

۵-۱-۲- نوع وابسته به x غالب با سطح صاف ۴۸

۶-۱-۲- نوع سطح زیر ۴۸

۷-۱-۲- عدم بوجود آمدن یا آژنزی مینا ۴۹

۲-۲- آملوژنزایمپرفکتای هیپوماچور ۵۰

۱-۲-۲- نوع پیگمانته ۵۰

۲-۲-۲- نوع وابسته به x ۵۰

۳-۲-۲- نوع کلاه برفی ۵۱

۳-۲- آملوژنزایمپرفکتای هیپوکلسیفیه ۵۱

۴-۲- آملوژنزایمپرفکتای هیپوماچور / هیپوپلاستیک ۵۲

۱-۴-۲- نوع هیپوماچور / هیپوپلاستیک ۵۲

۲-۴-۲- نوع هیپوپلاستیک / هیپوماچور ۵۳

۵-۲- نمای هیستوپاتولوژیک ۵۴

۶-۲- درمان ۵۴

منابع ۵۵

پیشگفتار

از آنجایی که تکامل دندان خود یکی از شاخص های تکاملی فیزیولوژیک بشری است ، هر گونه تغییری در این روند می تواند چه از لحاظ تشخیص در مورد وضعیت سلامت بیمار و چه از لحاظ شناخت تاثیر عوامل مختلف اعم از عوامل اجتماعی ، محیطی و .. .. دارای اهمیت باشد .

آملوژنزایمپرفکتا به علل مختلف ، عملکرد دندان را از حالت طبیعی خارج کرده و فاکتور زیبایی را در شخص مختل می کند . این مسأله در اغلب موارد به علت اختلالات حاصله ، اثر سوء در روحیه بیمار به جای می گذارد و این دندانپزشک است که باید قادر به رفع این ناهنجاری باشد . در مواردی که دندان دچار ضایعات خیلی شدید نیست ، روکش کردن آنها که مستلزم تراش مقدار زیادی از نسج و عوارض بعدی بافتهای پیرامون دندان است ، منطقی بنظر نمی رسد زیرا تامین زیبایی در دندانپزشکی باید حتی الامکان در جهت حفظ هر چه بیشتر انساج باشد . در هنگام استفاده از روکش ها ، برداشت دندان به مقدار زیادی انجام می گیرد زیرا ایجاد ترانس لوسنسی مناسب ، تنها در صورت وجود فضای کافی برای فلز ، اپک و پرسلن ایجاد می گردد و در غیر اینصورت ، روکش ظاهری شبیه به صدف یا چینی (china-like) پیدا میکند

امروزه در زمینه ساخت مواد ساخت مواد ترمیمی همرنگ دندان و کاربرد آنها در دندانپزشکی ترمیمی و زیبایی، پیشرفتهای شگرفی بدست آمده است که این امر به نوبه خود، هم پاسخگوی خواسته ها و نیازهای روز افزون بیمارانی است که خواستار ترمیم هایی با ظاهر زیبا، طبیعی، همرنگ دندان و کارکرد طولانی هستند و هم پاسخگوی نیاز دندانپزشکانی است که خواستار مواد ترمیمی با خواص فیزیکی و مکانیکی مطلوب، کاربرد آسان، سازگاری نسجی بالا و مقاوم در برابر شرایط محیط دهان می باشند.

هدف از این پایان نامه، کنار هم قرار دادن اطلاعات فراوانی است که اخیراً از منابع مختلف در مورد بیماری آملوژنزایمپرفکتا از لحاظ اتیولوژی، انواع تقسیم بندی ها و نحوهٔ درمان آن، بدست آمده است.

تاریخچه

در مورد آملوژنزایمپرفکتای وابسته به جنس[1]، تاکنون تحقیقات بسیار زیادی انجام شده است. بسیاری از محققان، آملوژنزایمپرفکتا را، اولین بیماری وابسته به جنس غالب[2] در انسان توصیف کرده‌اند.

این نظریه، براساس شجره‌نامه‌ای است که اولین بار در سال ۱۹۱۴ ، *Bampton* در مقاله‌ای تحت عنوان "پیگمانتاسیونهای دندانی ژنتیکی" گزارش کرده است.

قدیمی‌ترین گزارش موردی که دربارهٔ چین خوردگی‌های عمودی دندان است، مربوط به سال ۱۱۰۰ بعد از میلاد می‌باشد که در بقایای اسکلتی یک بچهٔ سرخپوست، کشف شده است.

در سال ۱۹۴۵، *Wienmann* و همکارانش، آملوژنزایمپرفکتا را به دو گروه هیپوپلاستیک و هیپوکلسیفیه تقسیم کردند.

در سال ۱۹۵۲، *Lenz & Schulze* اولین کسانی بودند که یک توصیف واضح از آملوژنزایمپرفکتای وابسته به جنس را در زنان و مردان مبتلا، بیان کردند. توصیفات آنها، برمبنای تحقیقات بسیار وسیعی استوار بود که در نواحی مختلف جغرافیایی کشور آلمان انجام داده بودند.

در سال ۱۹۵۷، *Witkop* نوع سوم آملوژنزایمپرفکتا را که نوع

1- X-Linked Amelogenesis Imperfecta

2- X-Linked "dominant"

هیپوماچور[1] است، شناسایی کرد. *Witkop & Stewart* در سال ۱۹۸۲ بیان کردند که در این نوع آملوژنزایمپرفکتا، نقاط سفید و زرد در دندانهای دائمی وجود دارد که می‌توانند به دلیل جذب رنگ[2]، تیره شوند.

در سال ۱۹۸۵ *Koch & Sundell* و در سال ۱۹۸۶ *Valentin & Sundell*، مواردی را به عنوان مثالهایی از آملوژنزایمپرفکتا، گزارش کردند ولی عدم وجود جزئیات کافی، اجازهٔ اظهار نظر در این مورد را نمی‌دهد.

در سال ۱۹۸۸ *Bäckman* و در سال ۱۹۸۹ *Holmgren & Bäckman* دو خانواده را که احتمالاً مبتلا به آملوژنزایمپرفکتا بودند، توصیف کرده اند.

در سال ۱۹۹۰ *Linkage* بیان کرد که در مطالعاتی که انجام داده است، علت این بیماری را برروی قسمت دیستال بازوی کوچک کروموزوم ۴ یافته است.

از سال ۱۹۴۵ تاکنون، حداقل ۱۰ نوع تقسیم‌بندی مختلف در مورد آملوژنزایمپرفکتا انجام شده است ولی به هر حال، آنچه مسلم است این است که مانند تمام بیماریهای ژنتیکی، طبقه‌بندی نهایی باید براساس جهش[3] ژنتیکی و یافته‌های شیمیایی غیر طبیعی، انجام شود.

1- Hypomature

2- Mutation

3- Stain

گفتار اول

آملوژنز

آملوژنز

۱-۱- طرز تشکیل مینا در دورهٔ جنینی

مینا تنها نسج سخت مشتق از اکتودرم است. درواقع مینا، محصول ترشحی سلولهای پوششی است که تاج آناتومیک دندان را می‌پوشاند. مینا یک بافت اپیتلیالی بسیار مینرالیزه است که حدود ۸۵٪ از حجم آن، توسط کریستالهای هیدروکسی آپاتیت[۱] اشغال شده است.

برای بوجود آمدن جنین ساختمانی، وجود چند شرط لازم است مثل منبع تغذیه‌ای خوب، آنزیمهای وابسته به غشای پلاسمایی مثل آلکالین فسفاتاز[۲] و سلولهایی که قادر باشند ماتریکس ارگانیک[۳] را بسازند و ترشح کنند. تشکیل مینا یا آملوژنز، یک فرآیند دو مرحله‌ای است. در مرحلهٔ اول، مینایی ساخته می‌شود که قسمتی از آن (۳۰٪) مینرالیزه شده است و مرحلهٔ دوم، با برداشته شدن مواد ارگانیک و آب همراه است. بنابراین گفته می‌شود که تشکیل مینا، شامل دو مرحلهٔ ترشح[۴] و بلوغ[۵] می‌باشد.

وقتی میناسازی شروع می‌شود، جوانهٔ دندانی در مرحله‌ای از تکامل قرار می‌گیرد که به آن مرحلهٔ تاجی[۶] می‌گویند. این مرحله شامل تمایز سلولهای اپیتلیوم دندانی داخلی[۷] در نوک کاسپ‌های آینده است که از نوک کاسپ،

1- Hydroxyapatite
2- Alkaline Phosphatase
3- Oranic matrix
4- Secretion
5- Maturation
6- Crown stage
7- Internal dental epithelium

برروی دامنهٔ کاسپ گسترش می‌یابد و تا زمانی که تمام سلولهای اپیتلیوم به سلولهای سازندهٔ مینا یعنی آملوبلاست‌ها[۱] تمایز یابند، ادامه می‌یابد.

وجود عاج برای تشکیل مینا، یک شرط لازم و ضروری است. این الزام در مورد عاج، در واقع مثالی از پدیدهٔ *Reciprocal induction* می‌باشد. این پدیده به این معناست که دو نسج ناهمگون برای تکامل به صورت متقابل برهمدیگر اثر می‌کنند و یکی سبب تعیین سرنوشت دیگری می‌شود. سلولهای اپیتلیوم دندانی داخلی - برای تمایز سلولهای پاپیلای دندانی[۲] که در مجاورت آن است به سلولهای سازندهٔ عاج یاادونتوبلاست‌ها[۳] لازم هستند. از طرفی محصول ادونتوبلاست‌ها یعنی عاج، آغازگر[۴] تمایزهای بعدی سلولهای اپیتلیوم دندانی داخلی است.

در اینجا دو نکته لازم است که شرح داده شوند. اول اینکه سلولهای لایهٔ بینابینی[۵] از فعالیت بالای آلکالین فسفاتاز[۶] جلوگیری می‌کنند و باید به عنوان جزئی از واحد عمل کنندهٔ سلولی[۷]، در نظر گرفته شوند که برای ایجاد مینا لازم است. دوم اینکه زمانی که تمایز آملوبلاست‌ها[۸] اتفاق می‌افتد، سلولهای لایهٔ بینابینی، از عروق خونی می‌آیند و برروی قسمت خارجی عضو دندانی[۹]، در داخل فولیکول دندانی قرار می‌گیرند. جبران این ذخیرهٔ عروقی دور توسط سلولهای اپیتلیوم دندانی داخلی[۱۰]، انجام می‌شود که قبل از اینکه فعالیت ترشحی خود را آغاز کنند، گلیکوژن[۱۱] جمع‌آوری می‌کنند و سپس گلیکوژن

1- Ameloblast
2- Dental papilla
3- Odontoblast
4- Initiator
5- Stratum intermeduim
6- Alkaline phosphatase
7- Functional cellular unit
8- Ameloblast
9- Dental organ
10- Internal dental epithelium
11- Glycogen

ذخیره شده را در طی اولین مراحل تشکیل مینا، به مصرف می‌رسانند.

سلولهای آملوبلاست، نسبت به تغییرات محیطی بسیار حساس هستند و انواع بیماریهای عفونی، سوء تغذیه، تأثیرات پرتوها و صدمات مکانیکی، به نحوی سبب اختلال در عمل آملوبلاست‌ها شده و یا فعالیت آنها را متوقف می‌کند. مواد شیمیایی در حین آملوژنز، هم فعالیت آملوبلاست‌ها را مختل می‌کنند و هم اینکه می‌توانند باعث شوند تابلورهای هیدروکسی آپاتیت[۱] دچار آلودگی یا ناخالصی شده و در نتیجه درصد یونهای معدنی اصلی موجود در آنها، تغییر کند. تظاهرات بالینی این عمل به صورتهای گوناگون مثل تغییر رنگ مینا و یا به هم خوردن نسبت مادهٔ ارگانیک و معدنی دیده می‌شود.

۲-۱- فاز ترشحی آملوژنز

تا اینجا، عناصر سلولی لازم برای ایجاد مینا را شناسایی کرده و ذخایر تغذیه‌ای آنها را نیز، مشخص نمودیم. قدم بعدی در پروسهٔ آملوژنز، سنتز و ترشح ماتریس ارگانیک[۲] مینا می‌باشد. این ماتریکس ارگانیک شامل پروتئینهای مینا و یک سری آنزیم‌ها شامل سرین پروتئازها[۳]، فسفاتازها[۴] متالوپروتئینازها[۵] و مقادیری از پروتئینهای غیر کلاژنه فسفریله[۶] است که در بافت‌های همبندی کلسیفیه یافت می‌شوند.

ماتریکس ارگانیک[۷] مینا، با ماتریکس ارگانیک انساج مزودرمی، دارای تفاوت‌هایی است چون بلافاصله پس از ساخته شدن تا حدود ۳۰٪ آهکی

1- Hydroxyapatite
2- Organic matrix
3- Serin protease
4- Phosphatase
5- Metalloproteinase
6- Phosphorylated nonocollagenous proteins
7- Organic matrix

می‌شود. ۹۰٪ از پروتئینهای مینا، گروه ناهمگونی از پروتئینهای وابسته به ژن مخصوصی با وزن ملکولی پایین هستند که آملوژنین[1] نامیده می‌شوند. ۱۰٪ بقیهٔ پروتئینهای مینا، شامل انااملین[2]، تافتلین[3] و آملین[4] می‌باشند.

۱-۲-۱- پروتئینهای مینا

پروتئینهای خارج سلولی ماتریکس مینایی در حال تکامل که تاکنون شناسایی شده‌اند، انواع مختلفی دارند که اینک به شرح آنها می‌پردازیم.

۱-۱-۲-۱- آملوژنین‌ها

گروهی از پروتئینهای مینا هستند که توسط آملوبلاست‌ها[5] ترشح می‌شوند و نقش مهمی در بوجود آمدن مینا دارند. هرگونه جهشی[6]، در ژن آملوژنین، می‌تواند منجر به ایجاد یک نقیصهٔ مینایی به نام "آملوژنزایمپرفکتا" گردد. حدود ۹۰٪ از اجزای ارگانیک مینای در حال تکامل، از آملوژنین تشکیل می‌شود که وزن ملکولی آن بین ۳۰-۵ *KDa* متغیر است. تفاوت وزن ملکولی پروتئین به عوامل مختلفی بستگی دارد که عبارتند از:

الف- پروسهٔ پروتئولیتیک[7] که جزئی از بلوغ مینا است.

ب- اتصال متناوب آملوژنین در نسخه‌برداری اولیه *RNA*

ج- ژنهای فعال نسخه‌برداری کننده روی هر دو کروموزوم *X* و *Y*

آملوژنین در ابتدا به شکل یک پروتئین اولیه با وزن ملکولی ۲۵*KDa* ترشح می‌شود. این آملوژنین بوجود آمده، بسیار قطبی است و توسط یک *C-terminal*

1- Amelogenin
2- Enamelin
3- Tuftelin
4- Amelin
5- Ameloblast
6- Mutation
7- Proteolytic