



ПАРОДОНТАЛНИ СЛУЧУВАЊА ПРИ ОРТОДОНТСКИ ДВИЖЕЊА НА ЗАБИТЕ РЕВИЈАЛЕН ПРИКАЗ

Цана Амела.

АПСТРАКТ

Цел. Да се посочат биолошките случувања во пародонталните ткива како одговор на ортодонтските сили аплицирани при решавање на одредени малоклузии.

Материјал и метод. Спроведено е електронско пребарување на трудови од базата на податоци PubMed со клучни зборови: periodontitis, orthodontics forces, soft tissue changes, bone changes, објавени на англиски јазик. Предвид беа земени ревијални прегледи, оригинални клинички испитувања и компаративни студии. Индиректно користени се библиографски материјали цитирани во трудовите од авторите: Feller L, Yu Gyung Kim, Angelina Gorbunkova и Nan Jiang.

Резултати. Пародонциумот во целост, а најмногу периодонциумот и алвеоларната коска се ткивата во кои се случуваат мноштво патогенетски механизми при ортодонтско движење на забите. Тековната литература изобилува со податоци кои укажуваат на промени во меките и тврдите ткивни структури на пародонтот. Опишани се причините и последиците од примена на ортодонтска сила врз гингивата (зголемување, инвагинација и рецесија) како можни состојби. Дискутирани се биолошките промени во периодонциумот и алвеоларната коска, активноста на остеобластите и остеокластите. Потврдено е дека клучните ефекти во движење на забите се потпираат на активноста и диференцијацијата на фибробластите, остеобластите и остеокластите кои дефинитивно учествуваат во ремоделирање на коската и корекција на отстапувањето во посакуваната позиција.

Заклучок. Ортодонтски сили својат активност ја реализираат преку бројни посредници кои се ослободуваат од клеточните структури (ензими, MMP-2) и други проинфламаторни или остеогени фактори, кои ги поттикнуваат процесите на ремоделирање главно врз периодонталниот лигамент и алвеоларната коска.

Клучни зборови: periodontitis, orthodontics forces, soft tissue changes, bone changes,

PERIODONTAL DEVELOPMENTS DURING ORTHODONTIC TOOTH MOVEMENTS- REVIEW

Cana Amella

ABSTRACT

Aim: To point out the biological developments in the periodontal tissues in response to the orthodontic forces applied in solving certain malocclusions.

Material and method: An electronic search of papers from the PubMed database was conducted with keywords: periodontitis, orthodontics forces, soft tissue changes, bone changes, published in English. Reviews, original clinical trials, and comparative studies are considered. Indirectly are used bibliographic materials quoted in the articles of the authors: Feller L, Yu Gyung Kim, Angelina Gorbunkova and Nan Jiang.

Results: The periodontium as a whole, and especially the periodontal ligament(PDL) and the alveolar bone remain the tissues in which a numerous of pathogenetic mechanisms occur during orthodontic tooth movement. The current literature abounds with data indicating changes in the soft and hard tissue structures of the periodontium. The causes and consequences of the use of orthodontic force on the gingiva (enlargement, invagination and recession) are described as possible conditions for orthodontic tooth movement. Biological changes in the periodontal ligament and alveolar bone are discussed, the activity of osteoblasts and osteoclasts and all responsible mechanisms that participate in each tissue separately are pointed out as well. It has been confirmed that the key effects in the movement of the teeth rely on the activity and differentiation of fibroblasts, osteoblasts and osteoclasts that definitely remodel the bone and correct the present deviations to the desired condition.

Conclusion: Thanks to a number of mediators released from cellular structures (enzymes, MMP-2) and other proinflammatory or osteogenic factors, orthodontic forces stimulate remodeling processes mainly on the periodontal ligament and alveolar bone.

Keywords: periodontitis, orthodontics forces, soft tissue changes, bone changes



ВОВЕД

Во текот на целиот живот кај секоја индивидуа во физиолошки услови забите прават минимални невидливи движења во нивната позиција со кои го обезбедуваат своето место во забниот лак. Овие движења се резултат на многу промени на пародонциумот од биохемиски, хистолошки, морфолошки, цитолошки и други причини на кои се должи состојбата во устата. Сепак, најголемите случувања се одигруваат во периодонциумот, особено во алвеоларната коска кои се одвиваат благодарение на процесите на апозиција и ресорпција. Првите случувања се продукт на остеобластите, а вторите се резултат на остеокластичната активност. Но, овие процеси се строго избалансирани и во нормални околности не предизвикуваат никакви оштетувања, напротив тие се надолуваат, одржувајќи го забот во алвеоларната чашка во постојана кондиција. Апострофираните процеси ја ремоделираат коската која заедно со постојаната депозиција на цементот успеваат да одржуваат соодветен однос на коренската површина и алвеоларната чашка, без да се случат поголеми нарушувања во стабилноста и позицијата на забот кога забите имаат задоволителен распоред во забниот лак.¹

Во услови на ортодонтски отстапувања, состојбата се менува и се појавува потреба од ортодонтска интервенција. Третманот на малоклузиите опфаќа примена на постапки кои треба да се превземат за корекција на состојбата, а кои се потпираат токму на овие овие вообичаени и секојдневни физиолошки процеси. Имено, со дозирање строго контролирани сили настанува корекција на присутното отстапување т.е. третирање и контролирање на разни отстапувања во орофацијалниот раст и корекција во формата, развојот на вилицата и поставеност на забите.²

Како одговор на применетите ортодонтски сили, настанува механичка стимулација врз потпорниот апарат на забот, предизвикувајќи повеќекратни промени на меките и цврстите ткива околу забот. Промените се случуваат на морфолошко и хистолошко ниво т.е. во екстрацелуларниот матрикс и клетките предизвикувајќи клеточна пролиферација и диференцијација кои влијаат врз моделирањето на алвеоларната коска.³

Во овие процеси на придвижување, бенефитот од ортодонтскиот третман е очекуван и во најголем број од случаите се евидентира клинички позитивен прогрес. Но ортодонскиот третман има двонасочен ефект, затоа покрај позитивниот, понекогаш

INTRODUCTION

Throughout the life of each individual in physiological conditions the teeth make minimal invisible movements in their position that secure their place in the dental array. These movements in the periodontium are the result of many biochemical, histological, morphological, cytological and other changes at molecular level. However, the greatest developments take place in the periodontium, especially in the alveolar bone, which are based on the processes: “compression and tension”, “apposition and resorption”. The first events in the alveolar bone are the product of osteoblasts, and the second are the result of osteoclastic activity. However, these processes are strictly balanced and under physiological circumstances do not cause any damage, on the contrary, they complement each other, keeping the tooth in the tooth sockets in constant condition. The processes remodel the bone which together with the permanent deposition of cement manage to maintain a proper ratio of the root surface and the dental alveoli, without major disturbances in the stability and position of the tooth, when the teeth have the correct arrangement in the arch, and no other dento-facial disorders. 1

In conditions of orthodontic deviations, the circumstances changes and there is a need for orthodontic intervention. The treatment of malocclusions and aberrations in the orofacial region includes the application of procedures that correct the condition, and which rely on these common and everyday physiological processes. Namely, by dosing strictly controlled forces, a correction of the present disorder occurs, i.e. treatment and control of various deviations in orofacial growth and correction of shape, jaw development and tooth placement. 2

In response to the applied orthodontic forces, mechanical stimulation occurs on the tooth supporting apparatus, causing multiple changes in the soft and hard tissues around it. The changes occur on a morphological and histological level, i.e. in the extracellular matrix and cells causing cell proliferation and differentiation that affect alveolar bone modeling. 3

In these mobility processes, the benefit of orthodontic treatment is expected and in most cases clinically positive progress is recorded. However, orthodontic treatment has a two-way effect, so in addition to the positive, sometimes there are negative effects, i.e. certain risks are possible, in addition to visible improvements. The success of orthodontic treatment is influenced by many factors, including



следат негативни ефекти, т.е. можни се одредени ризици, покрај видливите подобрувања. Ризиците најмногу се однесуваат на алвеоларната коска, но и на пародонциумот во целост. Сепак познато е дека врз успехот од ортодонтскиот третман влијаат многу фактори, меѓу кои пародонталниот статус, оралната хигиена и правилната примена на силите (јачина, насока, времетраење) врз крајната цел придвижување и правилно позиционирање на забите.⁴

Глобално, земено движење на забите под дејство на ортодонтските сили се реализира преку два процеси: инфламаторен кој се случува во пародонталниот лигамент и ремоделација на коската која се одвива во алвеоларната коска.⁵

Овие две структури заедно со цементот се интимно поврзани, го формираат пародонтот што е одбитно значење за движење на забот во посакуваната позиција, но и од клучно значење за пародонталниот статус, евентуални оштетувања или поедини несакани механички индуцирани состојби.⁶

Пародонталниот лигамент (PDL) и алвеоларната коска се двете најважни ткива кои се вклучени во ортодонтското движење на забот, заради тоа и биолошките случувања се примарни токму на овие две ткива во пародонциумот.⁷ Покрај нив пародонциумот го сочинува гингивата и цементот. Сите заедно се главната потпора на забот во алвеоларната чашка, и имаат повеќекратна улога. Го штитат забот од стрес при мастикацијата, го оневозможува продорот на оралната микрофлора во екстрацелуларниот матрикс и ја превенира повредата на крвните и нервни садови.^{8,9} Оттука, при ортодонтско движење на забите покрај пародонциумот и алвеоларната коска, процесите делумно ги опфаќаат и преостатнатите ткива кои го сочинуваат пародонтот.

Целта на оваа статија е да се посочат биолошки случувања во пародонталните ткива како одговор на ортодонтските сили аплицирани при решавање на одредени малоклузии. За реализација на оваа цел спроведено е електронско пребарување на базата на податоци на PubMed со клучни зборови: periodontitis, orthodontics forces, soft tissue changes, bone changes, објавени на англиски јазик. Предвид беа земени ревијални прегледи, оригинални клинички испитувања и компаративни студии. Индиректно беше користен библиографскиот материјал цитиран во трудовите од авторите: Feller L, Yu Gyung Kim, Angelina Gorbunkova и Nan Jiang.

periodontal status, oral hygiene and the proper use of force (strength, direction, duration) on the ultimate goal of moving and correct positioning of the teeth. 4

Globally, the movement of the teeth under the action of orthodontic forces is realized through two processes: inflammatory which occurs in the periodontal ligament and remodeling of the bone that takes place in the alveolar bone. 5

These two structures together with the cementum are intimately connected and together with the gingiva they form the periodontium. The first three tissues are important for the movement of the tooth in the desired position, having an essential role on the periodontal status, and responsibility for possible damage or certain unwanted mechanically induced conditions. 6

The periodontal ligament (PDL) and the alveolar bone are the two most important tissues involved in orthodontic tooth movement, and therefore biological events are primary to these two tissues in the periodontium. 7 In addition, the periodontium consists of the gingiva and the cementum as well. Together they are the support of the tooth in the dental alveoli, and play a multiple role. They protect the tooth from stress during chewing, prevent the infiltration of the oral microflora in the extracellular matrix and prevent the injury of blood and nerve vessels. 8,9 Hence, in orthodontic tooth movement, in addition to the periodontal ligament and alveolar bone, the processes partially involve the remaining tissues.

The purpose of this article is to point out biological developments in periodontal tissues in response to orthodontic forces applied to resolve certain malocclusions. For the realization of this goal has been implemented electronic search of PubMed database with keywords: periodontitis, orthodontics forces, soft tissue changes, bone changes, published in English. Reviews, original clinical trials and comparative studies were considered. The bibliographic material quoted in the works of the authors Feller L, Yu Gyung Kim, Angelina Gorbunkova and Nan Jiang was used indirectly.



СЛУЧУВАЊА ВО ГИНГИВАТА

Гингивата е најповршниот дел на пародонциумот, кој хистолошки се состои од богат клеточен дел-епител и сврзно ткиво во кои доминираат колагени влакна, малку клетки меѓу кои имуни кои се потопени во екстрацелуларен матрикс.¹⁰ Битна улога во одржување на хомеостазата на гингивата има припојниот епител. Преку секреторниот инхибитор на леукоцитната протеаза и S100A9 се реализираат бројните микробни ефекти. Во припојниот епител се детектирани цитокини, хемокини, воспалителен протеини-2 од макрофагите. Сите овие клеточни структури обезбедуваат одржување на физиолошката хомостаза и активно учествуваат во одбраната на ткивото.¹¹⁻¹³

За разлика од епителот на гингивата, сврзното ткиво кој е главната структура на lamina propria и во кој главна улога имаат фибробластите учествува во процесите на хомеостазата и репарација на ткивото. Оваа своја активност ја реализира со помош на колагенот, еластинот, гликопротеините или факторите на раст. Епителните клетки имаат моќ да мигрираат во оштетените сегменти од гингивата и да посредуваат во регенерација на ткивата.¹⁴⁻¹⁵

Фибробластите покажуваат капацитет на клеточна пролиферација и миграција, миофибробластична диференцијација и ремоделирање на колагенот, заради што имаат позитвен ефект врз гингивата во физиолошки услови или состојби на оштетување. Сепак, неговиот капацитет не е неограничен, напротив тој е прилично варијабилен и зависи од многу фактори, меѓу кои возраста е посочена како една од важните компоненти кои влијаат врз заздравување на оштетените сегменти од пародонтот.¹⁶⁻¹⁹ Овие факти се експериментално потврдени.²⁰

Вон физиолошките услови, за време на ортодонтско движење на забите можни се одредени негативни ефекти врз гингивата. Гингивата може да реагира со прекумерен раст (гингивално зголемување), рецесии на гингивата и гингивални инвагинации, кои најчесто се јавуваат во случаи на ортодонтска екстракција.²

Во клиничката пракса кај пациенти кои се ортодонтски третирани се појавуваат и одредени несакани ефекти. Кај најголем дел од пациентите се регистрираат гингивални зголемувања (хиперплазија), причина за создавање лажни гингивални џепови каде епителниот припој сеуште е на емајлово-цементното споиште, или пак лажни пародонтални џепови. И едните и другите се одлична подлога за

DEVELOPMENTS IN THE GINGIVA

The gingiva is the superficial part of the periodontium, which histologically consists of a rich cellular epithelium and connective tissue dominated by collagen fibers, a few cells of which are supportive and immune immersed in an extracellular matrix.¹⁰ An important role in maintaining homeostasis has the junctional epithelium. Numerous microbial effects are realized through the secretory leukocyte protease inhibitor and S100A9. Cytokines, chemokines, inflammatory proteins-2 from macrophages were detected in the junctional epithelium. All of these cellular structures ensure the maintenance of physiological haemostasis and actively participate in tissue integrity.¹¹⁻¹³

Unlike gingival epithelium, the connective tissue which is the main structure of lamina propria and in which fibroblasts play a major role participates in the processes of homeostasis and tissue repair. It carries out this activity with the help of collagen, elastin, glycoproteins or growth factors. Epithelial cells have the power to migrate to damaged segments of the gingiva and mediate tissue regeneration.¹⁴⁻¹⁵

Fibroblasts show the capacity for cell proliferation and migration, myofibroblastic differentiation, and collagen remodeling, thereby showing a positive effect on the gingiva under physiological or degenerative conditions. However, its capacity is not unlimited, on the contrary it is quite variable and depends on many factors, including age as one of the important factors that affect the healing of damaged segments of the periodontium.¹⁶⁻¹⁹ These data are experimentally confirmed.²⁰

Outside of physiological conditions, certain negative effects on the gingiva are possible during orthodontic tooth movement. The gingiva may respond with overgrowth (gingival enlargement), gingival recessions and gingival invagination, most commonly in cases of orthodontic extraction.²

In clinical practice in patients who are orthodontically treated, certain side effects occur. In most of them, gingival enlargements (hyperplasia) are registered, the reason for creating false gingival pockets where the epithelial attachment is still on the cemento enamel junction, or false periodontal pockets. Both are excellent substrates for plaque accumulation and cause initiation or progression of periodontal damage under orthodontic care.²¹⁻²²



акумулација на плак, и причина за иницијација или прогресија на оштетување на пародонтот во услови на ортодонтско оптеретување.²¹⁻²²

Од тие причини одржување на оралната хигиена е прва препорачлива мерка, но, литературата посочува дека кај поединци евидентирана е одлична орална хигиена, а сепак е присутна гингивална хиперплазија²³. Во овие услови како можни причинители се апострофираат применетите материјали (никел, челик) од кои се направени сајлите или брекетите. Во првиот случај приоритетот и припаѓа каде механичката траума последица на нивната примена²⁴ или пак се посочува алергична компонента²⁵. Претпоставката дека механичниот стрес може да има клучна улога во гингивалното зголемување е потврдена со високи вредности на матриксметалопротеиназите (ММР), поточно ММР-8, ММР-9 кои се детектирани во гингивалниот цевикларен флуид (GCF), кај пациенти без клинички знаци на гингивит.²⁶

За време на ортодонтскиот третман можна е појава на гингивални инвагинации. Регистрирано е дека тие се почести при доцно по вадење на забот со варијабилност на клиничките знаци (GIs).²⁷

Многу често наидуваме на гингивална рецесија²⁸, која е истовремено и естетски и функционален проблем кај ортодонтски третирани пациенти.

Покрај чувствителност на коренот на забот, зголемена е можноста за појава на кариес, абразија на забите или проблематично одржување оралната хигиена.

Гингивалната рецесија (GR) може да биде последица на ортодонтскиот третман (ORT), бидејќи е регистрирана кај 10-12%, но не е апсолутно присутна.²⁹ Таа може да биде последица на несоодветна техника на четкање³⁰⁻³¹, анатомски и морфолошки отстапувања на алвеоларната коска, тенка кортикална ламина и многу други причини.³² Од овој аспект гледано, како причини за појава на рецесиите вреди да бидат споменати намалена ширина на прикрепена гингива³³, или тенок биотип на гингивата³⁴. Пронајдена е силна корелација помеѓу тенкиот биотип на гингива, проинклинално ортодонтско движење и ширината на кератинизираната гингива.³³

СЛУЧУВАЊА ВО ПЕРИОДОНЦИУМОТ

Главната маса на периодонталниот лигамент (PRL) е сврзно ткиво. Во него доминираат колагени влакна продукт на фибробластите, но и клетки од формативен (цементобласти, остеобласти, фибро-

Therefore, maintaining oral hygiene is the first recommended measure, although the literature indicates that individuals have excellent oral hygiene, and still gingival hyperplasia is present.²³ In these conditions, the possible causes are the applied materials (nickel, steel) of which are made wires or brackets. In the first case, the consequences are due to mechanical trauma²⁴ or an allergic component²⁵ is suggested, detected in gingival cervical fluid (GCF), in patients without clinical signs of gingivitis.²⁶

Gingival invagination is possible during orthodontic treatment. They have been reported to be more common after late tooth extraction with variable clinical symptomatology (GIs).²⁷

Very often we encounter gingival recession²⁸, which is both an aesthetic and functional problem in orthodontically treated patients.

In addition to the sensitivity of the tooth root, the possibility of caries, tooth abrasion or problematic oral hygiene is increased.

Gingival recession (GR) can be a consequence of orthodontic treatment (ORT) - registered in 10-12%, but not the absolute cause of the condition.²⁹ It can be a consequence of improper brushing technique³⁰⁻³¹, anatomical and morphological deviations of the alveolar bone, thin cortical lamina and many other reasons. From this point of view, the reasons for the occurrence of recessions are worth mentioning the reduced width of the attached gingiva³³, or a thin biotype of the gingiva³⁴. A strong correlation was found between thin gingival biotype, proinclinal orthodontic movement, and the width of the keratinized gingiva³³, although orthodontic tooth movement is a well-established factor in many studies.

DEVELOPMENTS IN THE PERIODONTIUM

The main mass of the periodontal ligament (PRL) is connective tissue. It is dominated by collagen fibers, a product of fibroblasts, but also cells of formative (cementoblasts, osteoblasts, fibroblasts) and defense character, progenitor cells, blood, nerve and lymph vessels immersed in extracellular matrix.³⁵⁻³⁶

Fibroblasts predominate in the periodontium, accounting for approximately 25-30% of the volume space and 50-60% of the total cellularity in the periodontium.³⁷ They play a major role in remodeling



бласти) и одбрамбен карактер, прогениторни клетки, крвни, нервни и лимфни садови потопени во екстрацелуларен матрикс.³⁵⁻³⁶

Во периодонциумот преовладуваат фибробласти кои сочинуваат приближно 25-30% од волуменскиот простор и 50-60% од вкупната целуларност во периодонциумот.³⁷ Тие имаат главна улога во ремоделирање на PRL. Тие имаат можност брзо да се размножуваат и динамично да мигрираат. Се верува дека фибробластите се изложени на физички или биохемиски стимули, можат да се диференцираат во остеоласти или цементобласти со индукција на mRNA на c-fos или активирање на патот ERK / JNK.³⁸⁻³⁹

Благодарение на колагените влакна и Шарпеовите влакна кои инсерираат во цементот на коренот на забот и алвеоларната коска периодонциумот ја обезбедува неговата основна потпорната улога.⁴⁰

За разлика од формативните, одбрамбените клетки (макрофаги, мастоцити, лимфоцити, плазма клетки) имаат повеќекратна улога главно заштитна, но истовремено тие имаат улога на посредници при размножување на фибробластите и ендотелните клетки. Оваа своја улога ја реализираат благодарение на факторите на раст и цитокините.⁴¹

Во почетната фаза на ортодонтското движење на забите периодонциумот станува хиперемичен, едематозен и инфилтриран со воспалителни клетки.⁴²

Зголемениот клеточен инфилтрат во периодонталниот простор влијае врз еластичноста на лигаментот и алвеоларната коска. Во овој случај постои прогресивно намалување на можноста за истегнување на колагените влакна како последица на матрикс металопротеиназите и другите катаболни агенси.⁴³

Во раната фаза на ортодонтското придвижување се јавува типичен акутен инфламаторен одговор, кој се карактеризира со васкуларни промени т.е. вазодилатација на крвните капилари во периодонталниот лигамент, кој истовремено предизвикува миграција на леукоцитите надвор од нив.⁴⁴ Леукоцитите ослободуваат цитокини-локални биохемиски сигнални молекули, кои дејствуваат директно или индиректно на таргет клетките. Овие промени се причина за синтеза и ослободување на супстанции како невротрансмитери, цитокини, фактори на раст, колоно-стимулирачки фактори, ензими и пропација на сигнални каскадни реакции. Тие хемиски супстанции ги индуцираат клет-

the PRL. They also have the ability to multiply rapidly and migrate dynamically. Fibroblasts are believed to be exposed to physical or biochemical stimuli, and can be differentiated into osteoblasts or cementoblasts by induction of c-fos mRNA or activation of the ERK / JNK pathway.³⁸⁻³⁹

Thanks to the collagen fibers and Sharpey's fibres that insert into the cementum of the tooth root and alveolar bone, the periodontal ligament provides its basic supporting role.⁴⁰

Unlike formative, defense cells (macrophages, mast cells, lymphocytes, plasma cells) have multiple roles mainly protective, but are also mediators in the proliferation of fibroblasts and endothelial cells. They fulfill this role thanks to growth factors and cytokines.⁴¹

In the initial stage of orthodontic tooth movement, the periodontal ligament becomes hyperemic, oedematous, and infiltrated with inflammatory cells.⁴²

Increased cell infiltrate in the periodontal space affects the elasticity of the ligament and alveolar bone. In this case there is a progressive reduction in the possibility of stretching of the collagen fibers, causing stiffness of the fibrous part. At this stage there is an overproduction of the matrix metalloproteinases and other catabolic agents that complement the pathogenic developments in the periodontal ligament.⁴³

In the early stage of orthodontic movement there is a typical acute inflammatory response, which is characterized by vascular changes, vasodilation of blood capillaries and leukocyte migration into the periodontal ligament.⁴⁴ Leukocytes release cytokine-local biochemical signaling molecules that act directly or indirectly on target cells. These changes cause the synthesis and release of substances such as neurotransmitters, cytokines, growth factors, column-stimulating factors, enzymes, and the propagation of signal cascading reactions. These chemicals induce cells (osteoblasts and osteoclasts) to activate, and at the same time stimulate precursor cells in the periodontal ligament to transform into appropriate ones to perform their biological function.⁴⁵⁻⁴⁷

With the application of orthodontic forces, the fibers begin to change morphologically and histologically. Some of them stretch, and some of them loosen depending on the direction of the force. In parallel with these processes, the blood flow in the periodontal space changes, which affects the changes in the configuration of the proteins and the extracellular matrix.



ките (остеобластите и остеокластите) да се активираат, а истовремено и ги стимулираат клетките прекурсори во пародонталниот лигамент да се трансформираат во соодветни за да ја реализираат својата биолошка функција.⁴⁵⁻⁴⁷

Со текот на примена на ортодонтските сили влакната почнуваат морфолошки и хистолошки да се менуваат. Некои од нив, се истегнуваат, а некои се олабавуваат зависно од правецот на дејство на силата. Паралелно со овие процеси се менува протокот на крв во пародонталниот простор, со што се менува конфигурацијата на протеините и екстрацелуларниот матрикс.

Одредени протеини кои се активирани под дејство на ортодонтските сили, како и одредени механички индуцирани сигнали ги стимулираат гените кои кодираат неколку протеини и ензими кои имаат суштинско значење во процесот на ремоделирање на екстрацелуларниот матрикс во пародонталниот лигамент.⁴⁸ Клетките различно реагираат под дејство на ортодонтските сили во PDL. Така, во зоните на компресија, доминираат катаболички процеси, а во зоните на притисок претежно се присутни анаболните активности. Благодарение на сите биохемиски, хистолошки и молекуларни процеси настануваат промени кои резултираат во координирано ремоделирање на PDL кој е од суштинско значење за ортодонтското движење на забите.⁴⁹

Ортодонтското придвижување на забите во одредена мера се разликува од нормалното физиолошко придвижување, бидејќи се формираат јасно дефинирани зони на тензија и компресија во пародонталниот лигамент. Физиолошкото придвижување е подолготраен процес, кој обично е движење во мезијална насока или насока на движење кон помал отпор. Во спротивно, ортодонтското индуцирано придвижување може да биде диригирано брзо и побавно (зависно од физичките карактеристики на зададената сила) во било која зададена насока.⁵⁰ Сите овие ефекти се последица на два неразделни процеси: инфламаторен кој се случува во пародонталниот лигамент и коскена ремоделација (ресорпција и апозиција) кој се случува во алвеоларната коска.

СЛУЧУВАЊА ВО АЛВЕОЛАРНАТА КОСКА

Како и сите други ткива во пародонциумот и алвеоларната коска претрпува промени при дозирање сили за ортодонтско поместување на забите. Правилното позиционирање на забите кое е долготраен процес,

Certain proteins that are activated by orthodontic forces, as well as certain mechanically induced signals, stimulate genes that encode several proteins and enzymes that are essential in the process of remodeling the extracellular matrix in the periodontal ligament.⁴⁸ Cells react differently under the action of orthodontic forces in the PDL. Thus, in the compression zones, catabolic processes dominate, and in the pressure zones, anabolic activities are predominantly present. Thanks to all biochemical, histological and molecular processes, changes result in coordinated remodeling of the PDL during orthodontic tooth movement.⁴⁹

Although there are great similarities between the physiological and orthodontic movement of the teeth, the orthodontic movement of the teeth differs from the physiological one to a certain extent because clearly defined zones of tension and compression are formed in the periodontal ligament. Physiological movement is a longer process, which is usually a movement in the mesial direction or a direction of movement towards a lower resistance. In contrast, orthodontic induced movement can be directed faster and slower (depending on the physical characteristics of the given force) in any given direction, depending on the condition of the individual. However, regardless of all these effects are a consequence of two inseparable processes: inflammatory which occurs in the periodontal ligament and bone remodeling (resorption and apposition) which occurs in the alveolar bone.

OCCURRENCES IN THE ALVEOLAR BONE

Like all other tissues in the periodontium alveolar bone undergoes changes in the dosing force for orthodontic tooth movement. Proper positioning of the teeth, which is a long process, is based on biochemical, histological and morphological changes of the alveolar bone, which differ significantly from each other, developments on the side of compression and tension.

The biological mechanisms responsible for bone remodeling can be described by “compression-tension” theory.

On the compression side, the periodontal ligament is compressed, vascularization is reduced, osteoblast cells die, and osteoclasts are activated that begin resorption of the alveolar bone. On the other side of the tooth side of tension, osteoblasts that create bone tis-



се базира на биохемиски, хистолошки и морфолошки промени на алвеоларната коска, кои битно се разликуваат на страната на компресија и тензија.

Биолошките механизми, кои се одговорни за remodelација на коската можат да бидат опишани со теоријата на “компресија-тензија“.

На страната на компресија, периодонталниот лигамент е притиснат, васкуларизацијата се намалува, клетките-оosteобласти изумираат, а се активираат остеокластите кои ја започнуваат ресорпцијата на коската. Од другата страна на забот-страната на тензија, се активираат остеобластите кои создаваат коскено ткиво.⁵¹⁻⁵⁵

Всушност на страната на компресија доминираат процесите на ресорпција на алвеоларна коска. Доминантната остеокластична активност, предизвикува неправилни шуплини во коскениот субстрат кој подоцна ќе се пополни со новоформирана коска поради активноста на остеобластите.

Генерално во целиот овој процес доминираат две последователни постапки: првата - ресорпција на коската (разложување на минералите) и втората - деградација на органскиот матрикс.⁵⁶ Овие процеси се остваруваат со посредство на ензими, матрикс металопротеиназа (ММП) и лизозом цистеин протеинази. ММП се неопходни фактори кои учествуваат во ремоделирање на алвеоларната коска. Во овој контекст вредностите на ММП-2 протеинот се зголемуваат на страната на компресија пропорционално со времето на апликација, достигнувајќи врв по осум часа од дозирање на ортодонтската сила. На страната на тензија, ММП-2 значително се зголемува по еден час апликација на сила, но постепено се враќа на почетната состојба во рок од осум часа.⁵⁷

Во коскената remodelација, на двете страни (компресија и апозиција) вклучени се и испреплетени биохемиски и хистолошки случувања чиј краен ефект е ресорптивни и апозициони сегменти на ѕидот на алвеоларната чашка.

На страната на компресијата настанува нарушување на протокот на циркулација, клеточна смрт, ресорпција на хиализираното ткиво од страна на макрофагите и поткопување на коскената ресорпција од страна на остеокластите.

На страната на тензија, алвеоларната коска, PDL и цементот се ремоделираат благодарение на остеобластната активност, кои создаваат најнапред остеоид или колаген тип I, по што следи минерализација на коската.⁵⁸ Ортодонтското оптеретување

сue are activated, stimulating the processes of bone apposition. 51-55

In fact, on the compression side, resorption processes dominate with dominant osteoclastic activity. The result of this activity is the creation of irregular cavities in the bone substrate which will later be filled with newly formed bone due to the activity of osteoblasts.

Generally, this whole process is dominated by two consecutive procedures: the first - bone resorption (decomposition of minerals) and the second - degradation of the organic matrix.⁵⁶ These processes are mediated by enzymes, matrix metalloproteinase (MMP) and lysosome cysteine proteinases. MMPs are essential factors involved in alveolar bone remodeling. In this context, the values of MMP-2 protein increase on the compression side in proportion to the time of application, reaching a peak eight hours after dosing orthodontic force. On the tension side, MMP-2 increases significantly after one hour of force application, but gradually returns to baseline within eight hours.⁵⁷

In bone remodeling, on both sides (compression and bone apposition) are involved intertwined biochemical and histological events resulting in resorptive and bone apposition segments of the alveoli wall.

On the compression side, there is a disturbance of circulation flow, cell death, resorption of hyaline tissue by macrophages, and undermining of bone resorption by osteoclasts.

On the tension side, the alveolar bone, PDL, and cementum are remodeled by osteoblast activity, which first produces osteoid or type I collagen, followed by bone mineralization. Orthodontic strain can cause micro bone damage and associated fluid changes, while flow in the lacuno-canalicular network (LCN) can also cause apoptosis, where signals from osteocytes in the apoptotic process have the capacity to recruit osteoclasts in the zone of micro damage. These processes are necessary because they participate in bone remodeling.⁵⁹

Local release of inflammatory mediators, cytokines and growth factors, endothelins, prostaglandin E2, vascular endothelial growth factor (VEGF) and TGF- β , has a strong influence on these processes complementing bone remodeling processes by facilitating orthodontic tooth movement.⁶⁰



може да предизвика микро оштетување на коската и придружни промени во течноста, додека пак протокот во лакуноканакуларната мрежа исто така може да предизвика нивна апоптоза, каде сигналите од остеоцитите во процесот на апоптоза имаат капацитет да регрутираат остеокласти во зоната на микрооштетување. Овие процеси се неопходни бидејќи, тие учествуваат во коскената ремоделација.⁵⁹

Во овие процеси силно влијание има локалното ослободување на воспалителни медијатори, цитокини и фактори на раст, ендотелини, простагландин E2, васкуларен ендотелен фактор на раст(VEGF) и TGF- β кои ги дополнителнуваат процесите на коскеноото ремоделирање олеснувајќи го ортодонтското движење на забот.⁶⁰

Сепак сеуште останува отворено прашањето дали може еден вид ортодонтска сила со специфична големина и фреквенција по можност да ги активираат остеобластите, додека друга сила со други карактеристики да ги активира остеокластите?

ЗАКЛУЧОК

Ортодонтски сили кои се применуваат со цел корекција на одредени отстапувања се пренесуваат главно врз пародонталниот лигамент и алвеоларна коска. Оваа активност ја реализираат преку бројни посредници кои се ослободуваат од клеточните структури (ензими, MMP-2) и други проинфламаторни или остеогени фактори. Сите овие ги поттикнуваат процесите на ремоделација.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology* 2000; 2006;40(1): 11–28.
2. Gorbunkova A, Pagni G, Brizhak A, Farronato G, Rasperini G. Impact of Orthodontic Treatment on Periodontal Tissues: A Narrative Review of Multidisciplinary Literature. *Int J Dent.* 2016; 2016: 4723589. doi: 10.1155/2016/4723589
3. Cukierman E, Pankov R, Yamada KM. Cell interactions with three-dimensional matrices,” *Current Opinion in Cell Biology*, 2002; 14 (5): 633–639.
4. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2006; 129(4):469.e1-32.

However, still remains the question whether one type of orthodontic force with a specific size and frequency can possibly activate osteoblasts, while another force with other characteristics can activate osteoclasts?

CONCLUSION

Orthodontic forces applied to correct certain deviations are transmitted mainly to the periodontal ligament and alveolar bone. This activity is realized through numerous mediators that are released from cell structures (enzymes, MMP-2) and other proinflammatory or osteogenic factors. All of these stimulate bone remodeling processes, which correct the diagnosed deviation.

REFERENCES

1. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontology* 2000; 2006;40(1): 11–28.
2. Gorbunkova A, Pagni G, Brizhak A, Farronato G, Rasperini G. Impact of Orthodontic Treatment on Periodontal Tissues: A Narrative Review of Multidisciplinary Literature. *Int J Dent.* 2016; 2016: 4723589. doi: 10.1155/2016/4723589
3. Cukierman E, Pankov R, Yamada KM. Cell interactions with three-dimensional matrices,” *Current Opinion in Cell Biology*, 2002; 14 (5): 633–639.
4. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2006; 129(4):469.e1-32.
5. Feller L, Khammissa RA, Schechter I, Thomadakis G, Fourie J, Lemmer. Biological Events in Periodontal Ligament and Alveolar Bone Associated with Application of Orthodontic Forces. *J.ScientificWorldJournal.* 2015;2015:876509. doi: 10.1155/2015/876509. Epub 2015 Sep 2.PMID: 26421314
6. Mao JJ, Robey PG, Prockop DJ. Stem cells in the face: tooth regeneration and beyond. *Cell Stem Cell.* 2012; 11(3):291–301. [PubMed: 22958928]
2. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue
7. Jiang N, Guo W, Chen M, Zheng Y, Zhou J, Kim SG, Embree MC, Song KS, Marao HF, Mao JJ.



5. Feller L, Khammissa RA, Schechter I, Thomadakis G, Fourie J, Lemmer. Biological Events in Periodontal Ligament and Alveolar Bone Associated with Application of Orthodontic Force. *J. Scientific World Journal*. 2015;2015:876509. doi: 10.1155/2015/876509. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26421314
6. Mao JJ, Robey PG, Prockop DJ. Stem cells in the face: tooth regeneration and beyond. *Cell Stem Cell*. 2012; 11(3):291–301. [PubMed: 22958928]
7. Jiang N, Guo W, Chen M, Zheng Y, Zhou J, Kim SG, Embree MC, Song KS, Marao HF, Mao JJ. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. *Front Oral Biol*. 2016 ; 18: 1–8. doi:10.1159/000351894.
8. Luan X, Ito Y, Holliday S, Walker C, Daniel J, Galang, TM, Fukui, T, Yamane A, Begole E, Evans C, et al. Extracellular matrix-mediated tissue remodeling following axial movement of teeth. *J. Histochem. Cytochem*. 2007, 55, 127–140. [CrossRef] [PubMed]
9. Tribble GD, Lamont RJ. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *Periodontology 2000* 2010, 52, 68–83. [CrossRef] [PubMed]
10. Bartold PM, Walsh, LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000* 2000, 24, 28–55. [CrossRef] [PubMed]
11. Hayashi Y, Matsunaga T, Yamamoto G, Nishii, K, Usui, M, Yamamoto M, Tachikawa T. Comprehensive analysis of gene expression in the junctional epithelium by laser microdissection and microarray analysis. *J. Periodontal Res*. 2010, 45, 618–625. [CrossRef]
12. Nishii K, Usui M, Yamamoto G, Yajima S, Tsukamoto Y, Tanaka J, Tachikawa T, Yamamoto M. The distribution and expression of S100A8 and S100A9 in gingival epithelium of mice. *J. Periodontal Res*. 2013, 48, 235–242. [CrossRef]
13. Tsukamoto Y, Usui M, Yamamoto G, Takagi, Y, Tachikawa T, Yamamoto M, Nakamura M. Role of the junctional epithelium in periodontal innate defense and homeostasis. *J. Periodontal Res*. 2012, 47, 750–757. [CrossRef]
14. Bategay EJ, Raines EW, Seifert RA, Bowen-Pope DF, Ross R. TGF-beta induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of an autocrine PDGF loop. *Cell* 1990, 63, 515–524. [CrossRef]
15. Schroeder HE, Page R. Lymphocyte-fibroblast interaction in the pathogenesis of inflammatory gingival disease. *Experientia* 1972, 28, 1228–1230. [CrossRef] [PubMed]
16. Ainamo J, Talari A. The increase with age of the width of attached gingiva. *J. Periodontal Res*. 1976, 11, 182–188. [CrossRef]
17. Bhatia G, Kumar A, Khatri M, Bansal M, Saxena S. Assessment of the width of attached gingiva using different methods in various age groups: A Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. *Front Oral Biol*. 2016 ; 18: 1–8. doi:10.1159/000351894.
8. Luan X, Ito Y, Holliday S, Walker C, Daniel J, Galang, TM, Fukui, T, Yamane A, Begole E, Evans C, et al. Extracellular matrix-mediated tissue remodeling following axial movement of teeth. *J. Histochem. Cytochem*. 2007, 55, 127–140. [CrossRef] [PubMed]
9. Tribble GD, Lamont RJ. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. *Periodontology 2000* 2010, 52, 68–83. [CrossRef] [PubMed]
10. Bartold PM, Walsh, LJ, Narayanan AS. Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000* 2000, 24, 28–55. [CrossRef] [PubMed]
11. Hayashi Y, Matsunaga T, Yamamoto G, Nishii, K, Usui, M, Yamamoto M, Tachikawa T. Comprehensive analysis of gene expression in the junctional epithelium by laser microdissection and microarray analysis. *J. Periodontal Res*. 2010, 45, 618–625. [CrossRef]
12. Nishii K, Usui M, Yamamoto G, Yajima S, Tsukamoto Y, Tanaka J, Tachikawa T, Yamamoto M. The distribution and expression of S100A8 and S100A9 in gingival epithelium of mice. *J. Periodontal Res*. 2013, 48, 235–242. [CrossRef]
13. Tsukamoto Y, Usui M, Yamamoto G, Takagi, Y, Tachikawa T, Yamamoto M, Nakamura M. Role of the junctional epithelium in periodontal innate defense and homeostasis. *J. Periodontal Res*. 2012, 47, 750–757. [CrossRef]
14. Bategay EJ, Raines EW, Seifert RA, Bowen-Pope DF, Ross R. TGF-beta induces bimodal proliferation of connective tissue cells via complex control of an autocrine PDGF loop. *Cell* 1990, 63, 515–524. [CrossRef]
15. Schroeder HE, Page R. Lymphocyte-fibroblast interaction in the pathogenesis of inflammatory gingival disease. *Experientia* 1972, 28, 1228–1230. [CrossRef] [PubMed]
16. Ainamo J, Talari A. The increase with age of the width of attached gingiva. *J. Periodontal Res*. 1976, 11, 182–188. [CrossRef]
17. Bhatia G, Kumar A, Khatri M, Bansal M, Saxena S. Assessment of the width of attached gingiva using different methods in various age groups: A



- proliferation of connective tissue cells via complex control of an autocrine PDGF loop. *Cell* 1990, 63, 515–524. [CrossRef]
15. Schroeder HE, Page R. Lymphocyte-fibroblast interaction in the pathogenesis of inflammatory gingival disease. *Experientia* 1972, 28, 1228–1230. [CrossRef] [PubMed]
16. Ainamo J, Talari A. The increase with age of the width of attached gingiva. *J. Periodontal Res.* 1976, 11, 182–188. [CrossRef]
17. Bhatia G, Kumar A, Khatri M, Bansal M, Saxena S. Assessment of the width of attached gingiva using different methods in various age groups: A clinical study. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2015, 19, 199–202. [CrossRef]
18. Schatzle M, Loe H, Burgin W, Anerud A, Boysen H, Lang NP. Clinical course of chronic periodontitis. I. Role of gingivitis. *J. Clin. Periodontol.* 2003, 30, 887–901. [CrossRef]
19. Caceres M, Oyarzun A, Smith PC. Defective Wound-healing in Aging Gingival Tissue. *J. Dent. Res.* 2014, 93, 691–697. [CrossRef]
20. Gonzalez OA, Stromberg AJ, Huggins PM, Gonzalez-Martinez J, Novak MJ, Ebersole JL. Apoptotic genes are differentially expressed in aged gingival tissue. *J. Dent. Res.* 2011, 90, 880–886. [CrossRef]
21. Zanatta FB, Ardenghi TM, Antoniazzi, RP, Pinto TMP, Rosing CK. Association between gingival bleeding and “gingival enlargement and oral health-related quality of life (OHRQoL) of subjects under fixed orthodontic treatment: a cross-sectional study,” *BMC Oral Health*, 2012; 12, (1):53.
22. Eid HA, Assiri HAM, Kandyala R, Togoo RA, Turakhia VS. Gingival enlargement in different age groups during fixed orthodontic treatment. *Journal of International Oral Health*, 2014; 6 (1): 1–4.
23. Zachrisson S, Zachrisson BU. Gingival condition associated with orthodontic treatment. *The Angle Orthodontist*, 1972;42(1):26–34.
24. Kloehn JS, Pfeifer JS. The effect of orthodontic treatment on the periodontium,” *Angle Orthodontist*, 1974; 44 (2): 127– 134.
25. Pazzini CA, Marques LS, Marques ML, Nior GOJ, Pereira LJ, Paiva SM. Longitudinal assessment of periodontal status in patients with nickel allergy treated with conventional and nickel-free braces. *The Angle Orthodontist*, 2012; 82 (4): 653–657.
26. Urlin PS, Rauten AM, Pirici D, Oprea B, Mogoanta L, Camen L. Collagen IV and MMP-9 expression in hypertrophic gingiva during orthodontic treatment. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 2012; 53 (1): 161–165.
27. Reichert C, Golz L, Dirk C, Jager A. Retrospective “ investigation of gingival invaginations: Part I: clinical findings and presentation of a coding system,” *Journal of Orofacial Orthopedics*, 2012; 73 (4):307–316.
28. Renkema AM, Fudalej PS, Renkema AAP, Abbas F, Bronkhorst E, Katsaros C. Gingival labial clinical study. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2015, 19, 199–202. [CrossRef]



26. Urlin PS, Rauten AM, Pirici D, Oprea B, Mogoanta L, Camen L. Collagen IV and MMP-9 expression in hypertrophic gingiva during orthodontic treatment. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 2012; 53 (1): 161–165.
27. Reichert C, Golz L, Dirk C, Jager A. Retrospective “ investigation of gingival invaginations: Part I: clinical findings and presentation of a coding system,” *Journal of Orofacial Orthopedics*, 2012; 73 (4):307–316.
28. Renkema AM, Fudalej PS, Renkema AAP, Abbas F, Bronkhorst E, Katsaros C. Gingival labial recessions in orthodontically treated and untreated individuals: a case— control study. *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 40, no. 6, pp. 631–637, 2013.
29. Re S, Cardaropoli D, Abundo R, Corrente G. Reduction of gingival recession following orthodontic intrusion in periodontally compromised patients. *Orthodontics & Craniofacial Research*, 2004; 7 (1): 35–39.
30. Re S, Corrente G, Abundo R, Cardaropoli D. Orthodontic treatment in periodontally compromised patients: 12-year report. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 2000 ; 20(1): 31–39, 2000.
31. Djeu G, Hayes C, Zawaideh S. Correlation between mandibular central incisor proclination and gingival recession during fixed appliance therapy. 2002; 72(3):238–245.
32. Richman C. Is gingival recession a consequence of an orthodontic tooth size and/or tooth position discrepancy? A paradigm shift,” *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 2011; 32 (4): 73–79.
33. Mostafa YA, El Sharaby FA, El Beialy AR. Do alveolar bone defects merit orthodontists’ respect? *World Journal of Orthodontics*, 2009; 10 (1): 16–20.
34. Zawawi KH, Al-Zahrani MS. Gingival biotype in relation to incisors’ inclination and position. *Saudi Medical Journal*, 2014; 35 (11): 1378–1383.
35. Ren LM, Wang WX, Takao Y, Chen ZX. Effects of cementum-dentine junction and cementum on the mechanical response of tooth supporting structure. *J. Dent.* 2010, 38, 882–891. [CrossRef] [PubMed]
36. Naveh GR, Chattah L-T, Zaslansky N, Shahar P, Weiner RS. Tooth-PDL-bone complex: Response to compressive loads encountered during mastication—A review. *Arch. Oral Biol.* 2012, 57, 1575–1584. [CrossRef] [PubMed]
37. Beertsen W. Everts, V. Junctions between fibroblasts in mouse periodontal ligament. *J. Periodontal Res.* 1980, 15, 655–668. [CrossRef] [PubMed]
38. Yamaguchi N, Chiba M, Mitani H. The induction of c-fos mRNA expression by mechanical stress in human periodontal ligament cells. *Arch. Oral Biol.* 2002, 47, 465–471. [CrossRef]
- recessions in orthodontically treated and untreated individuals: a case— control study. *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 40, no. 6, pp. 631–637, 2013.



37. Beertsen W, Everts V. Junctions between fibroblasts in mouse periodontal ligament. *J. Periodontal Res.* 1980, 15, 655–668. [CrossRef] [PubMed]
38. Yamaguchi N, Chiba M, Mitani H. The induction of c-fos mRNA expression by mechanical stress in human periodontal ligament cells. *Arch. Oral Biol.* 2002, 47, 465–471. [CrossRef]
39. Kook SH, Hwang JM, Park JS, Kim EM, Heo JS, Jeon YM, Lee JC. Mechanical force induces type I collagen expression in human periodontal ligament fibroblasts through activation of ERK/JNK and AP-1. *J. Cell Biochem.* 2009, 106, 1060–1067. [CrossRef]
40. Jiang N, Guo W, Chen M, Zheng, Y, Zhou J, Kim SG, Embree MC, Songhee Song, K, Marao HF, Mao J.J. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. *Front. Oral Biol.* 2016, 18, 1–8. [CrossRef]
41. Kim YG, Lee SM, Bae S, Park T, Kim H, Jang Y, Moon K, Hyungmin Kim H, Lee H, Joonyoung Park J, Jin-Seok Byun JS, Kim D-Y. Effect of Aging on Homeostasis in the Soft Tissue of the Periodontium: A Narrative Review. *J Pers Med Jan 18;11(1):58.* doi: 10.3390/jpm11010058.
42. Domenico MD, D'Apuzzo F, Feola A et al. Cytokines and VEGF induction in orthodontic movement in animal models. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2012, Article ID 201689, 4 pages, 2012
43. Henneman S, Von Den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *European Journal of Orthodontics*, 2008; 30 (3): 299–306.
44. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld, JL Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*, 1988;32:411-35.
45. Reitan K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1960;46:881-90.
46. Rygh P, Brudvik P. The histological responses of the periodontal ligament to horizontal orthodontic loads. In: Berkovitz BB, Moxham BJ, Newman HN, editors. *The periodontal ligament in health and disease.* St Louis: Mosby; 1995.
47. Davidovitch Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1991;2:411-50.
48. Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2006; 129 (4): 458–468.
39. Kook SH, Hwang JM, Park JS, Kim EM, Heo JS, Jeon YM, Lee JC. Mechanical force induces type I collagen expression in human periodontal ligament fibroblasts through activation of ERK/JNK and AP-1. *J. Cell Biochem.* 2009, 106, 1060–1067. [CrossRef]
40. Jiang N, Guo W, Chen M, Zheng, Y, Zhou J, Kim SG, Embree MC, Songhee Song, K, Marao HF, Mao J.J. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. *Front. Oral Biol.* 2016, 18, 1–8. [CrossRef]
41. Kim YG, Lee SM, Bae S, Park T, Kim H, Jang Y, Moon K, Hyungmin Kim H, Lee H, Joonyoung Park J, Jin-Seok Byun JS, Kim D-Y. Effect of Aging on Homeostasis in the Soft Tissue of the Periodontium: A Narrative Review. *J Pers Med Jan 18;11(1):58.* doi: 10.3390/jpm11010058.
42. Domenico MD, D'Apuzzo F, Feola A et al. Cytokines and VEGF induction in orthodontic movement in animal models. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, vol. 2012, Article ID 201689, 4 pages, 2012
43. Henneman S, Von Den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *European Journal of Orthodontics*, 2008; 30 (3): 299–306.
44. Davidovitch Z, Nicolay OF, Ngan PW, Shanfeld, JL Neurotransmitters, cytokines, and the control of alveolar bone remodeling in orthodontics. *Dent Clin North Am*, 1988;32:411-35.
45. Reitan K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1960;46:881-90.
46. Rygh P, Brudvik P. The histological responses of the periodontal ligament to horizontal orthodontic loads. In: Berkovitz BB, Moxham BJ, Newman HN, editors. *The periodontal ligament in health and disease.* St Louis: Mosby; 1995.
47. Davidovitch Z. Tooth movement. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1991;2:411-50.
48. Masella RS, Meister M. Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2006; 129 (4): 458–468.
49. Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research*, 2009; 88 (7):597–608.



49. Krishnan V, Davidovitch Z. On a path to unfolding the biological mechanisms of orthodontic tooth movement. *Journal of Dental Research*, 2009; 88 (7):597–608.
50. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2006; 129(4):469.e1-32.
51. Dudic A, Kiliaridis S, Mombelli A, Giannopoulou C. Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: comparisons between tension and compression sides. *European Journal of Oral Sciences*, 2006; 114(5):416-22.
52. Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin IZ, Abdul Wahab RM, Ariffin ZZ. Cellular and Molecular Changes in Orthodontic Tooth Movement. *The Scientific World Journal* 2011; 11:1788–1803.
53. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone*, 1991; 13:S3-S6.
54. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem*, 1997; 30:573-93.
55. Alhadlaq AM, Patil S. Biomarkers of orthodontic tooth movement in gingival crevicular fluid: a systematic review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 2015; 16(7):578–587.
56. Domon S, Shimokawa H, Matsumoto Y, Yamaguchi S, Soma K. In situ hybridization for matrix metalloproteinase-1 and cathepsin K in rat root-resorbing tissue induced by tooth movement. *Arch Oral Biol*. 1999; 44(11):907–915. [PubMed: 10580538]
57. Cantarella G, Cantarella R, Caltabiano M, Risuglia N, Bernardini R, Leonardi R. Levels of matrix metalloproteinases 1 and 2 in human gingival crevicular fluid during initial tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 130(5):568 e511–566. [PubMed: 17110252]
58. Sprogar S, Vaupotic T, Cor A, Drevensek M, Drevensek G. The endothelin system mediates bone modeling in the late stage of orthodontic tooth movement in rats. *Bone*. 2008; 43(4):740–747. [PubMed: 18656564]
59. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo,” *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000; 15(1): 60–67.
60. Sprogar S, Vaupotic T, A, Dreven A, Dreven G. The endothelin system mediates bone modeling in the late stage of orthodontic tooth movement in rats,” *Bone*, 2008; 43 (4): 740–747.
50. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2006; 129(4):469.e1-32.
51. Dudic A, Kiliaridis S, Mombelli A, Giannopoulou C. Composition changes in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement: comparisons between tension and compression sides. *European Journal of Oral Sciences*, 2006; 114(5):416-22.
52. Zainal Ariffin SH, Yamamoto Z, Zainol Abidin IZ, Abdul Wahab RM, Ariffin ZZ. Cellular and Molecular Changes in Orthodontic Tooth Movement. *The Scientific World Journal* 2011; 11:1788–1803.
53. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone*, 1991; 13:S3-S6.
54. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem*, 1997; 30:573-93.
55. Alhadlaq AM, Patil S. Biomarkers of orthodontic tooth movement in gingival crevicular fluid: a systematic review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 2015; 16(7):578–587.
56. Domon S, Shimokawa H, Matsumoto Y, Yamaguchi S, Soma K. In situ hybridization for matrix metalloproteinase-1 and cathepsin K in rat root-resorbing tissue induced by tooth movement. *Arch Oral Biol*. 1999; 44(11):907–915. [PubMed: 10580538]
57. Cantarella G, Cantarella R, Caltabiano M, Risuglia N, Bernardini R, Leonardi R. Levels of matrix metalloproteinases 1 and 2 in human gingival crevicular fluid during initial tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006; 130(5):568 e511–566. [PubMed: 17110252]
58. Sprogar S, Vaupotic T, Cor A, Drevensek M, Drevensek G. The endothelin system mediates bone modeling in the late stage of orthodontic tooth movement in rats. *Bone*. 2008; 43(4):740–747. [PubMed: 18656564]
59. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo,” *Journal of Bone and Mineral Research*, 2000; 15(1): 60–67.
60. Sprogar S, Vaupotic T, A, Dreven A, Dreven G. The endothelin system mediates bone modeling in the late stage of orthodontic tooth movement in rats,” *Bone*, 2008; 43 (4): 740–747.