رابطه میان غلظت Substance P و Calcitonin Gene Related Peptide با لثهٔ نواحی مختلف دندانی□

سعید خلیلی*، دکتر ماندانا ستاری**، دکتر محمدباقر موزه***

چکیده

زمینه و هدف: در مورد علت درگیری بعضی نواحی خاص لثه (نواحی دندان‌های ۱ بالا و ٦ بالا و پایین) در برخی بیماری‌های پریودنتال، هیچ توجیه قابل توجهی عنوان نشده است. با توجه به اینکه مناطق یاد شده نزدیک فورامن‌های محل گذر اعصاب قرار دارند و با توجه به اینکه نوروپپتیدها که از انتهای اعصاب آزاد می‌شوند، نقش مهمی در برانگیختن التهاب دارند، همچنین از آنجایی که به نقش SP و CGRP در بیماری‌های پریودنتال اشاره شده، بنابراین این تحقیق با هدف تعیین رابطهٔ میان غلظت نوروپپتیدها با بافت سالم لثهٔ نواحی مختلف دندانی صورت پذیرفت.

مواد و روشها: برای انجام این مطالعهٔ تحلیلی، ۱۷ نمونهٔ بافت سالم لثه مربوط به دندان‌های ۱ بالا و ٦ بالا و پایین (گروه مورد) و ۲۳ نمونهٔ بافت سالم لثه مربوط به سایر نواحی دندانی (گروه شاهد) جمع‌آوری شدند. نمونه‌های جمع‌آوری شده مورد کشت ۷۲ ساعتهٔ بافتی قرار گرفته، با روش EIA به تعیین غلظت SP و CGRP در مایع رویی (supernatant) کشت آنها اقدام شد. جهت انجام آنالیزهای آماری از آزمون‌های آماری غیرپارامتری Mann Whitney U (Non Parametric) و تعیین ضریب همبستگی Spearman استفاده گردید.

یافته‌ها: در تمامی نمونه‌های مورد مطالعه، به حضور قابل توجه هر دو نوروپپتید برخورد شد. در مورد CGRP مشخص شد که غلظت این نوروپپتید در لثهٔ مربوط به نواحی دندانی ٦ بالا و پایین، به طور قابل توجهی پایین‌تر از سایر نواحی بود ($P \approx ۰/۰۲۳$). در مورد SP به اختلاف آماری معنی‌دار بین گروه‌های مورد و شاهد برخورد نشد.

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های بدست آمده از این تحقیق و با توجه به حضور SP و CGRP در تمام نمونه‌های بافت سالم لثه می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که این دو نوروپپتید، احتمالاً در تنظیم و حفظ سلامت بافت لثه نقش دارند و با توجه به پایین‌تر بودن غلظت CGRP در نواحی دندانی ٦ بالا و پایین، شاید بتوان یکی از دلایل درگیری بیشتر این نواحی را در برخی بیماری‌ها به پایین بودن غلظت این نوروپپتید نسبت داد.

کلید واژگان: نوروپپتید، SP، CGRP، بیماری پریودنتال

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۱/۱۲ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۳/۱۲/۱۰ تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۸۳/۱۲/۱۰

#

مقدمه

برخی بیماری‌های دهان نظیر پریودنتیت موضعی جوانان صرفاً مناطق خاصی از مخاط دهان به ویژه لثه را درگیر می‌سازند. براساس منابع موجود، این درگیری‌ها در صددرصد موارد، لثهٔ نواحی دندان‌های قدامی (Incisor) و اولین مولر (molar) دائمی را گرفتار می‌سازند(۱،۲).

علت اصلی درگیری این نواحی تاکنون مشخص نگردیده و در این میان صرفاً به علل احتمالی اشاره شده است. به عنوان مثال در مورد پریودنتیت موضعی جوانان (Localized Juvenile

□ طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات علوم دندانپزشکی.

*کارشناس ارشد ایمونولوژی.

**نویسندهٔ مسئول: دانشیار گروه ایمونولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. E-mail: mandanasattari@yahoo.com

***استاد گروه پریودانتیکس، دانشکدهٔ دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

Archive of SID

www.SID.ir

(Periodontitist – LJP) این مسئله به اثرات ایمونوساپرسیو (Immunosuppressive) میکروارگانیسم‌ها در خلال رویش این دندان‌ها که اولین دندان‌های دائمی رویش یافته می‌باشند، نسبت داده می‌شود(۱). بیشتر مناطق یاد شده نزدیک فورامن‌های (foramen) محل گذر اعصاب می‌باشند(۳) و از سوی دیگر برخی مدیاتورهای مهم التهابی شامل نوروپپتیدها می‌توانند از پایانه‌های عصبی آزاد شوند(۴). نوروپپتیدها یکی از بزرگترین خانواده‌های مدیاتورهای خارج سلولی را تشکیل می‌دهند. از جمله نوروپپتیدهای مهم می‌توان به SP و CGRP اشاره کرد که نقش مهمی در برانگیختن پاسخ‌های التهابی دارند(۱۱–۵). شایان ذکر است که در مورد نقش برخی نوروپپتیدها به ویژه SP و CGRP در بیماری‌های پریودنتال تحقیقاتی نیز انجام شده است. از جمله اینکه Chen و همکاران در سال ۱۹۹۶ گزارش نمودند که بین بافت سالم و بیمار لثه از لحاظ غلظت SP و CGRP اختلاف قابل توجهی وجود ندارد(۱۲). Liden و همکاران در سال ۱۹۹۷ اظهار داشتند که با درمان پریودنتال از غلظت نوروپپتیدها در مایع شیار لثه (Gingival Crevicular Fluis - GCF) کاسته می‌شود(۱۳). Lundy و همکاران در سال ۱۹۹۹ گزارش کردند که در پاکت‌های عمیق، به لحاظ تجزیهٔ CGRP از غلظت آن کاسته می‌شود، چرا که غلظت این نوروپپتید در موارد پریودنتیت (Periodontitis) پایین‌تر از نواحی سالم یا مبتلا به ژنژیویت (Gingivitis) بود(۱۴). Hanioka و همکاران در سال ۲۰۰۰ عنوان نمودند که SP موجود در مایع شیار لثه می‌تواند به عنوان شاخصی برای التهاب لثه در نظر گرفته شود(۱۵).

با توجه به مطالب فوق و با توجه به اینکه از لحاظ انتشار نوروپپتیدها در بخش‌های مختلف بافت‌های لثه و پالپ حیوانات آزمایشگاهی تفاوت‌هایی بچشم خورده است(۱۶) بنابراین این تحقیق با هدف تعیین رابطهٔ میان غلظت SP و CGRP در بافت لثهٔ نواحی مختلف دهان در بیماران مراجعه کننده به بخش پریودنتیکس دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی صورت پذیرفت.

مواد و روشها

در این مطالعه که به صورت تحلیلی (Analytical) انجام پذیرفت، در مجموع ۴۰ نمونهٔ بافت سالم لثه (سالم از لحاظ بالینی [Clinical Healthy Gingiva]) از نقاط مختلف دندانی بیماران مراجعه کننده به بخش پریودنتیکس دانشکدهٔ دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و درمانگاه‌های تابعه به صورت غیراحتمالی جمع‌آوری شدند که تمام این بیماران جهت افزایش طول تاج دندان به بخش پریودنتیکس مراجعه نموده بودند. از ۴۰ نمونهٔ لثهٔ سالم جمع‌آوری شده، ۱۷ نمونه مربوط به دندان‌های ۱ بالا و ۶ بالا و پایین (گروه مورد) و ۲۳ نمونه مربوط به سایر نواحی دندانی بودند. شایان ذکر است که تعیین سلامت بافت لثه توسط متخصص پریودنتیکس صورت گرفته بود. میانگین سنی افراد گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب عبارت بودند از؛ ۹/۷۱±۳۸/۳۱ و ۷/۹۷±۳۶/۰۴ سال. بیماران گروه مورد شامل ۶ مرد و ۱۱ زن و گروه شاهد شامل ۱۵ مرد و ۸ زن بودند. شایان ذکر است که صرفنظر از سن و وضعیت بهداشت دهان، سایر متغیرهای مخدوش کننده از تحقیق حذف شدند. برخی از این متغیرها عبارتند از: ابتلاء به بیماری‌های عفونی (به غیر از بیماری پریودنتال)، سوءتغذیه، نقایص سیستم ایمنی، بیماری‌های متابولیک، اعتیاد به مواد مخدر در یکسال گذشته، استعمال دخانیات به میزان بالا در ۲ ماه گذشته، سابقهٔ پرتو درمانی و استرس روانی حاد در یکسال گذشته، عقب ماندگی ذهنی، حاملگی، قاعدگی و شیردهی، سابقهٔ مصرف آنتی‌بیوتیک در ۲ ماه گذشته، عوامل هورمونی در یکسال گذشته، داروهای تقویت کنندهٔ ایمنی در ۲ ماه گذشته و داروهای سرکوب کنندهٔ ایمنی در یکسال گذشته. دو گروه

Archive of SID

www.SID.ir

مورد مطالعه از نظر سن و وضعیت بهداشت دهان مشابه یکدیگر بودند.

نمونه‌های بافت لثه که ضمن جراحی‌های پریودنتال خارج می‌شدند، بلافاصله به داخل لوله‌های استریل حاوی ۵ میلی‌لیتر از محلول FCS (Fetal Calf Serum) ۱۰٪ (تهیه شده از شرکت بهار افشان) + RPMI-1640 [(۱۰ g/lit) Gibco– تهیه شده از شرکت طوبی نگین] + آمفوتریسین B (۵ µg/ml) + جنتامایسین سولفات (۱۰۰ µg/ml) منتقل شده، به سرعت به یخچال انتقال می‌یافتند. در پایان هر هفته، نمونه‌های جمع‌آوری شده مورد کشت بافت قرار می‌گرفتند. به این صورت که در ابتدا، نمونه‌های بافتی در یک پتری دیش استریل، چند بار توسط محیط کشت مشتمل بر FCS (۱۰٪) + RPMI-1640 (۱۰ g/lit) + آمفوتریسین B (۲/۵ µg/ml) + جنتامایسین سولفات (۲۰ µg/ml) مورد شستشو قرار گرفته، سپس در یک پتری دیش استریل دیگر، با استفاده از تیغ بیستوری، سطح بافت از حضور خون و بقایای بافتی پاک شده و پس از آن، در پتری دیش دیگری، به قطعاتی به ابعاد تقریبی یک میلی‌متر مکعب تقسیم می‌شدند. هر یک قطعهٔ تقسیم شده را داخل یک خانه از پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای (96 well) کشت بافت (Nunc– تهیه شده از شرکت طوبی نگین) قرار داده، روی آن ۳۰۰ میکرولیتر از محیط کشت اضافه می‌شد. پس از گذشت ۷۲ ساعت از زمان کشت، مایع رویی کشت توسط سرنگ انسولین استخراج شده، پس از تقسیم در میکروتیوب‌های درب‌دار تا زمان انجام آزمایشات نهایی، در دمای ۲۰– درجهٔ سانتی‌گراد منجمد می‌شد.

بعد از جمع‌آوری تمام نمونه‌های مورد نظر، نمونه‌های مایع رویی کشت از حالت منجمد خارج گشته، با استفاده از روش EIA (Enzyme Immuno Assay)، به تعیین غلظت SP [کیت Substance P IBL (Catalog No.583751) ACET^{TM}EIA – تهیه شده از شرکت نیما پویش طب] و CGRP [کیت Human CGRP IBL (Catalog No.58Ao5481) ACE^{TM}EIA–CGRP – تهیه شده از شرکت نیما پویش طب] اقدام شد.

جهت انجام آنالیزهای آماری از نرم افزار SPSS10.05 استفاده گردید. همچنین با توجه به وضعیت توزیع صفت‌های مورد مطالعه، از آزمون‌های آماری غیر پارامتری (Non Parametric) Mann Whitney U و تعیین ضریب همبستگی Spearman استفاده شد.

یافته‌ها

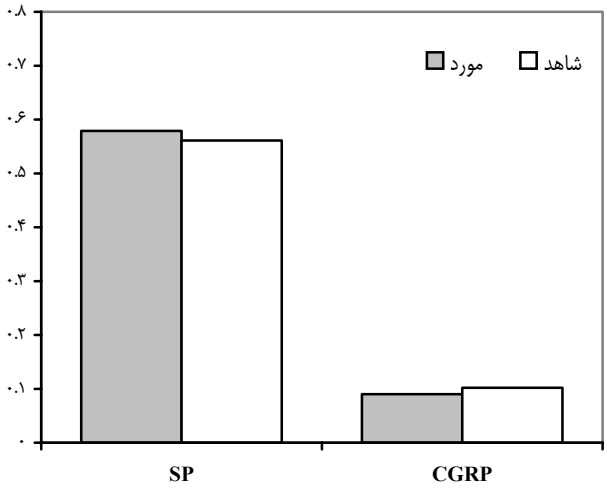
با انجام این تحقیق به حضور SP در تمامی نمونه‌های مربوط به گروه‌های مورد (دندان‌های ۱ بالا و ۶ بالا و پایین) و شاهد (سایر نواحی) به ترتیب با میانگین غلظت ۰/۰۹۳±۰/۵۷۹ و ۰/۰۷۴±۰/۵۶۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر برخورد شد. حضور CGRP نیز در تمامی موارد نمونه‌های مورد و شاهد به ترتیب با میانگین غلظت ۰/۰۰۳± ۰/۰۹ و ۰/۰۰۳±۰/۱۰۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر ملاحظه شد.

با انجام آنالیزهای آماری مشخص گردید که از لحاظ غلظت SP بین بافت لثهٔ دندان‌های ۱ بالا و ۶ بالا و پایین (گروه مورد) با لثهٔ سایر نواحی (گروه شاهد) تفاوت آماری معنی‌داری وجود ندارد، در حالی که از لحاظ غلظت CGRP به اختلاف آماری معنی‌دار برخورد شد($P \approx ۰/۰۳۱$). با مقایسهٔ دندان‌های ۶ بالا و پایین با گروه شاهد، باز هم اختلاف آماری معنی‌داری ملاحظه شد ($P \approx ۰/۰۲۳$)، اما با مقایسهٔ گروه دندان‌های ۱ بالا با گروه شاهد، به اختلاف آماری معنی‌دار برخورد نشد.

در مورد CGRP، همبستگی آماری معنی‌دار بین غلظت CGRP و موقعیت لثه وجود داشت ($P \approx ۰/۰۲۱$) ، اما در مورد SP به همبستگی آماری معنی‌دار برخورد نشد.

در نمودار ۱ به مقایسهٔ غلظت SP و CGRP بین گروه‌های مورد و شاهد پرداخته شده است.

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار ۱- مقایسهٔ دو گروه مورد و شاهد از نظر غلظت SP و CGRP

بحث

نوروپپتیدها یکی از بزرگ‌ترین خانواده‌های مدیاتورهای خارج سلولی می‌باشند. این عوامل که به دنبال وارد آمدن تحریک التهابی، به ویژه از انتهای الیاف عصبی آزاد می‌شوند، در برانگیختن التهاب نقش مهمی دارند. برای مثال باعث تحریک تولید سایتوکاین‌های التهابی نظیر IL-1 (Interleukin 1)، IL-6 و TNF (Tumor Necrosis Factor) می‌گردند (۵،۱۰،۱۱،۱۷). اخیراً به نقش بعضی از نوروپپتیدها در بروز پاسخ‌های التهابی لثه و سایر بافت‌های پریودنتال نیز اشاره شده است(۲۲-۱۸، ۱۳،۱۵). SP و CGRP از جمله نوروپپتیدهای مهم هستند(۵،۶)، از این رو در این تحقیق مورد توجه قرار گرفته‌اند.

با انجام این تحقیق مشخص شد که غلظت CGRP در لثه مربوط به نواحی دندانی ۶ بالا و پائین بطور قابل توجهی پائین‌تر از سایر نواحی مورد مطالعه بود، ولی در مورد SP به چنین اختلاف آماری معنی‌داری برخورد نشد. ضمن آنکه به حضور قابل توجه هر دو نوع این نوروپپتیدها در تمامی نمونه‌های مورد مطالعه برخورد شد.

Lundy و همکاران در سال ۱۹۹۹ اظهار داشتند که در موارد پریودنتیت، غلظت CGRP در مایع شیار لثه، پایین‌تر از موارد سالم یا مبتلا به ژنژیویت است (۱۴). با وجود آنکه در تحقیق فوق به مقایسهٔ غلظت این نوروپپتید بین وضعیت‌های متفاوتی از سلامت و یا التهاب لثه پرداخته شده است، اما شاید بتوان اینگونه عنوان کرد که یافته‌های حاصل از تحقیق حاضر به نوعی با تحقیق فوق مشابهت دارند. در تحقیق فعلی مشاهده شد که به ویژه در نواحی دندانی ۶ بالا و پایین، غلظت CGRP پایین‌تر است و از طرف دیگر، یکی از مهمترین مناطق درگیر در برخی بیماری‌های پریودنتال، دندان‌های ۶ بالا و پایین است که شاید بر نقش مهم این نوروپپتید در حفظ سلامت بافت‌های پریودنتال دلالت داشته باشد. البته اختلاف غلظت CGRP بین وضعیت‌های مختلف از سلامت بافت لثه در تحقیق Lundy و همکاران ممکن است به دلیل جمع‌آوری مایع شیار لثه از نواحی مختلف دندانی باشد.

Goto و همکاران در سال ۲۰۰۱ به حضور قابل توجه SP و گیرندهٔ آن در بافت‌های لثه اشاره نمودند(۲۱). همانگونه که مشخص است بین نتایج تحقیق فوق و یافته‌های حاصل از تحقیق حاضر همخوانی زیادی وجود دارد چرا که در تحقیق فعلی نیز به غلظت قابل توجه SP و CGRP بویژه SP در تمام نمونه‌ها برخورد شد.

Baumann و همکاران در سال۲۰۰۳ به حضور نوروپپتید گالانین (galanin) در اعصاب حسی لثه و کراتینوسیت‌های اپی‌تلیوم لثه برخورد کردند و اظهار داشتند که گالانین می‌تواند به عنوان تنظیم کنندهٔ احتمالی فعالیت سلول‌های مختلف لثه نقش داشته باشد(۲۳). در تحقیق فوق، با وجود آنکه روی نوروپپتید متفاوتی مطالعه شده، اما می‌توان به نوعی همخوانی ظریف نیز برخورد کرد، چرا که همان‌گونه که در بالا اشاره شد به حضور هر دو نوروپپتید مورد مطالعه در تمام نمونه‌های لثه برخورد شد.

Archive of SID
www.SID.ir

Fristad و همکاران در سال ۲۰۰۳ به حضور گیرندهٔ NK2 در اپی‌تلیوم لثه و گیرنده‌های NK1 و NK2 در فیبروبلاست‌های پریودنتال برخورد کردند. در مورد گیرندهٔ CGRP ، حضور آن بر سطح عروق خونی بافت‌های دهانی همراه با گیرنده‌های NK1، NK2 و NK3 ملاحظه شد(۲۲). علی‌رغم آنکه در تحقیق فوق روی گیرندهٔ نوروپپتیدها آن هم در لثهٔ مربوط به موش صحرایی (Rat) مطالعه شده است، اما شاید نوعی مشابهت بین نتایج فوق و تحقیق حاضر وجود داشته باشد. چرا که در تحقیق فوق، گیرندهٔ SP (NK1) از انتشار بالاتری در مقایسه با گیرندهٔ CGRP برخوردار بود که در تحقیق حاضر نیز حداقل در مورد نواحی دندانی ۶ بالا و پائین و ۱ بالا، بویژه ۶ بالا و پائین، حضور CGRP کمتر بود.

شایان ذکر است که براساس منابع موجود احتمالاً تاکنون تحقیقی در زمینهٔ مقایسهٔ غلظت نوروپپتیدها بین نواحی دندانی مختلف لثه انجام نشده است. لذا امکان مقایسهٔ کامل یافته‌های حاصل از این تحقیق میسر نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع از یافته‌های بدست آمده از این تحقیق و با توجه به حضور SP و CGRP در تمام نمونه‌های بافت سالم لثه (از لحاظ بالینی) چنین نتیجه‌گیری می‌شود که این دو نوع نوروپپتید احتمالاً در تنظیم و حفظ سلامت بافت لثه نقش دارند. البته با توجه به پایین بودن غلظت CGRP در نواحی دندان‌های ۶ بالا و پائین، شاید بتوان یکی از دلایل درگیری بیشتر این نواحی را به‌ویژه در انواع موضعی پریودنتیت تهاجمی (aggressive periodontitis) به پایین بودن غلظت این نوروپپتید در این نواحی نسبت داد که غلظت کمتر CGRP یا بخاطر تولید کمتر آن و یا به لحاظ تجزیهٔ آن توسط برخی باکتری‌های کلونیزه شده در این نواحی می‌باشد. البته جهت حصول اطمینان از این فرضیه، نیاز به انجام تحقیقات بیشتر می‌باشد.

قدردانی

با سپاس فراوان از اساتید و دستیاران محترم بخش پریودنتیکس دانشکدهٔ دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که در انجام این تحقیق ما را از همکاری خالصانه و صمیمانهٔ خود بهره‌مند ساختند.

References

1. Carranza FA, Newman MG: Clinical Periodontology. 8th Ed. WB Saunders Co. 1996;Chap10:139-140.
2. American Academy of Periodontology: Parameter on aggressive periodontitis. J Periodontol 2000;71 (Suppl):867-869.
3. Woelfel JB, Scheid RC: Dental Anatomy- Its relevance to dentistry. 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: USA 2002;Chap1:40-50.
4. Richardson JD, Vasko MR: Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. J Pharmacol Exp Ther 2002;302: 839-845.
5. Severini C, Improta G, Falconieri-Erspamer G, Salavdori S, Erspaher V: The tachykinin peptide family. Pharmacol Rev 2002;54:285-322.
6. Schaffer M, Beiter T, Becher HD, Hunt TK: Neuropeptides mediators of inflammation and tissue repair? Arch Surg 1998;133:1107-1116.

Archive of SID
www.SID.ir

7. Berczi I, Chalmers IM, Nagy E, Warrington RJ: The immune effects of neuropeptides. Baillieres Clin Rheumatol 1996;10:227-257.
8. Brain SD: Sensory neuropeptides: their role in the inflammation and wound healing. Immunopharmacology 1997; 37:133-152.
9. Rameshwar P, Gascon P: Hematopoietic modulation by the tachykinins. Acta Haematol 1997;98:59-64.
10. Dickerson C, Undem B, Bullock B, Winchurch RA: Neuropeptide regulation of proinflammatory cytokine responses. J Leukoc Biol 1998;63:602-605.
11. Lotz M, Vaughan JH, Carson DA: Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes. Science 1988;241:1218-1221.
12. Chen S, Wu J, Wang S: An investigation of immunoreactive substances in normal gingival tissue and periodontitis tissue. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi 1996;25:340-342.
13. Linden GJ,McKinnell, Shaw C, Lundy FT: Substance P and neurokinin A in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. J Clin periodontol 1997;24:799-803.
14. Lundy FT, Shaw C, McKinnell J, Lamey PJ, Linden GJ: Calcitonin gene related peptide in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. J Clin Periodontol 1999;26:212-216.
15. Hanioka T,Takaya K, Matsumori Y, Matsuse R, Shizukuishi S: Relationship of the substance P to indicators of host response in human gingival crevicular fluid. J Clin Periodontol 2000;27:262-266.
16. Jacobsen EB, Fristad I, Heyeraas KJ: Nerve fibers immunoreactive to calcitonin gene-related peptide, substance P, neuropeptide Y, and dopamine beta-hydroxylase in innervated and denervated oral tissues in ferrets. Acta Odontol Scand 1998;56:220-228.
17. Laurenzi MA, Persson MA, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A: The neuropeptide substance P stimulates production of interleukin-1 by human blood monocytes: activated cells are preferentially influenced by the neuropeptide. Scand J Immunol 1990;31:529-533.
18. Levite M: Neuropeptides by direct interaction with T cells induce cytokine secretion and break the commitment to a distinct T helper phenotype. J Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:12544-12549.
19. Awawdeh LA, Lundy FT, Linden GJ, Shaw C, Kennedy JG, Lamey PJ: Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in gingival crevicular fluid associated with painful human teeth. Eur J Oral Sci 2002;110:185-191.
20. Lundy FT, Salmon AL, Lamey PJ, Shaw C, Linden GJ: Carboxypeptidase-mediated metabolism of calcitonin gene related peptide in human gingival crevicular fluid-- a role in periodontal inflammation? J Clin Periodontol 2000;27:499-505.
21. Goto T, Kido MA, Yamaza T, Tanaka T: Substance P and substance P receptors in bone and gingival tissues. Med Electron Microsc 2001;34:77-85.
22. Fristad I, Vandevska-Radunovic V, Fjeld K, Wimalawansa SJ, Hals Kvinnsland I: NK1, NK2, NK3 and CGRP receptors identified in rat oral soft tissue, and in bone and dental hard tissue cells. Cell tissue Res. 2003;311:383-391.
23. Baumann MA, Korkmaz Y, Bloch W, Schmidt A, Addicks K, Schrode H: Localization of the neuropeptide galanin in never fibers and epithelial keratinocytes of the rat molar gingiva. Eur J Oral Sci 2003;111:175-178.

Archive of SID
www.SID.ir