

## بررسی تأثیر دارو بر سرعت حرکت ارتودنتیک دندانها (قسمت دوم: مدیاتورهای داروهای دیگر)

دکتر سید امیرحسین میرهاشمی<sup>۱</sup> - دکتر الهیار گرامی<sup>۲</sup> - دکتر احمد سوداگر<sup>۳</sup> - دکتر پدram باغیانیان<sup>۴†</sup> - دکتر یاسمین جلالی<sup>۴</sup>

۱- عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی و استادیار گروه آموزشی ارتودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران

۲- استاد گروه آموزشی ارتودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران

۳- دانشیار گروه آموزشی ارتودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران

۴- دستیار تخصصی گروه آموزشی ارتودنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران

### The effect of medication on the rate of orthodontic tooth movement (Part 2: Mediators and other drugs)

Amirhossein Mirhashemi<sup>1</sup>, Allahyar Geramy<sup>2</sup>, Ahmad Sodagar<sup>3</sup>, Pedram Baghaeian<sup>4†</sup>, Yasamin Jalali<sup>4</sup>

1- Assistant Professor, Department of Orthodontics/ Member of Dental Research Center, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Professor, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4<sup>†</sup>- Post-graduate Student, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (pedrambaghaeian@gmail.com)

Molecules produced in various diseased tissues or drugs and nutrients consumed regularly by patients, can reach the mechanically stressed paradental tissues through the circulation and interact with local target cells. The combined effect of mechanical forces and one or more of these agents may be inhibitory, additive or synergistic. The aim of this review was to outline the mechanisms of action and effects of some commonly used drugs on tissue remodeling and Orthodontic Tooth Movement (OTM). A review on the effects of medications and dietary supplements on the rate of experimental tooth movement was performed using Cochrane library, Embase and Medline (1980-2013). 63 articles were included in the review. 34 of them related to the effects of hormones and analgesics were evaluated in the first part of this review. The rest of them (29 articles) were evaluated in the current review, but their interpretation was hindered by the variability in experimental design, magnitude of force applied during tooth movement and medication regimens. Vitamin D<sub>3</sub> might enhance the pace of tooth movement, but dietary calcium and fluorides appear to reduce the rate of OTM. Bisphosphonates (BPNs) are considered to have marked inhibitory effects on the rate of tooth movement. Nicotine and nitric oxide might effectively increase the speed of OTM. All drugs reviewed had therapeutic effects, as well as side effects, that may influence the cells targeted by orthodontic forces. Therefore, it is imperative that the orthodontist pays close attention to the drug consumption history of each and every patient, before and during the course of orthodontic treatment. When the use of drugs is revealed, their effects and side effects on tissue systems should be explored to determine their potential influence on the outcome of mechanotherapy.

**Key Words:** Orthodontic, Tooth movement, Medication

Journal of Dental Medicine-Tehran University of Medical Sciences 2015;28(2):103-14

+ مولف مسوول: نشانی: تهران - انتهای کارگر شمالی بعد از انرژی اتمی - دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران - گروه آموزشی ارتودنتیکس  
تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۱۵۹۵۰ نشانی الکترونیک: pedrambaghaeian@gmail.com

## چکیده

ملکول‌های تولید شده در انواع بافت‌های درگیر بیماری یا داروها و مواد غذایی که توسط بیمار به طور مرتب مصرف می‌شود، از طریق جریان خون به بافت‌های پارادنتال که به طور مکانیکی تحت استرس قرار دارند رسیده و بر روی سلول‌های هدف تأثیر می‌گذارد. اثر ترکیبی نیروهای مکانیکی و یک یا تعداد بیشتری از این عوامل می‌تواند بازدارنده، افزایش‌دهنده یا کمک‌کننده باشد. هدف این مطالعه بیان کردن مکانیسم عملکرد و تأثیرات بعضی از داروهای مصرفی بر روی ریمادلینگ بافت و حرکت ارتودنسی دندان‌ها بود. یک بررسی مروری درباره اثرات داروها و مکمل‌های خوراکی روی سرعت تجربی حرکت دندان‌ها با استفاده از منبع اطلاعاتی (Cochrane library, Embase, Medline) از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۳ صورت گرفت. تعداد ۶۳ مقاله بررسی شد که ۳۴ مورد آن که در رابطه با مسکن‌ها و هورمون‌ها در قسمت اول این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند و ۲۹ مقاله باقی مانده در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. اما تفسیر و ترجمه آن‌ها به علت تنوع در طراحی عملی و مقدار نیروی اعمال شده در حین حرکت دندان‌ها و رژیم دارویی محدود شد. ویتامین D<sub>3</sub> می‌تواند سبب تسریع حرکات دندانی گردد و کلسیم غذایی و فلوراید به نظر می‌رسد باعث کاهش حرکت می‌شود. بیس فسفونات اثر بازدارنده قوی در حرکات دندانی دارد همچنین افزایش حرکت ارتودنتیک دندان به واسطه نیکوتین و نتیریک اکساید محتمل به نظر می‌رسد. همه داروهای بررسی شده علاوه بر تأثیرات درمانی دارای عوارض جانبی بوده که احتمالاً بر روی سلول‌های هدف با نیروهای ارتودنسی تأثیر می‌گذارد. بنابراین توجه ارتودنتیست به تاریخچه مصرف داروی بیمار، قبل و یا در طول دوره درمان ارتودنسی امری ضروری به نظر می‌رسد. بعد از معلوم شدن داروهای مصرفی برای مشخص کردن اثرات بالقوه آن‌ها بر نتیجه مکانوتراپی باید تأثیرات و عوارض جانبی آن‌ها بر روی سیستم بافت‌ها مورد بررسی قرار گیرند.

**کلید واژه‌ها:** ارتودنتیک، حرکت دندانی، دارو

وصول: ۹۳/۰۳/۰۱ اصلاح نهایی: ۹۴/۰۱/۲۱ تأیید چاپ: ۹۴/۰۱/۲۲

## مقدمه

که در نتیجه تعامل بین سلول‌ها و ماتریکس خارج سلولی است می‌گردد. مسیرهای متعدد سیگنال دهنده سلولی فعال هستند که نهایتاً به تحریک تغییر لیگامنت پریپودنتال و تحلیل و تشکیل استخوان منجر می‌شود (۲).

به علاوه، اخیراً مقالات متعددی توسط چندین ناشر درباره اثر سیستمیک یا متمرکز مصرف داروها یا مکمل‌های خوراکی، مثل انواع ویتامین‌ها و مواد معدنی در طول مدت درمان ارتودنسی منتشر شده است. در اغلب موارد، در این مقالات ۲ گروه از اثرات مشخص شده است. دسته‌ای که مربوط به فیزیولوژی کلی استخوان در رابطه با دانسیته استخوان، مینرالیزاسیون استخوان، سرعت تغییر و تبدیل استخوان و تمایز استئوکلاست می‌باشد و دسته دیگر عوارض جانبی کلینیکالی ایجاد شده به وسیله داروها، از قبیل تحلیل خارجی ریشه و هایپرپلازی لثه است (۳-۵). اغلب مقالات هیچ گونه اطلاعات تجربی درباره اثرات داروها یا مکمل‌های غذایی بر روی سرعت حرکت ارتودنتیک نمی‌دهند (۵،۶) اما دانش این گونه اطلاعات برای پزشکان هنگام برقراری ارتباط با بیماران حائز اهمیت است. چرا که بسیاری از بیماران داروهای تجویز شده و حتی بدون تجویز و همچنین مکمل‌های غذایی را در طول ارتودنسی مصرف می‌کنند و متعاقباً این مواد بر روی سرعت حرکات دندان‌ها و طول دوره مورد انتظار درمان تأثیر می‌گذارد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی مروری بر اساس

درمان ارتودنسی به واکنش دندان‌ها وابسته است و حرکت دندان درون استخوان با واسطه لیگامان پریپودنتال انجام می‌گیرد. از عوامل مؤثر بر حرکات دندانی، می‌توان به مقدار نیرو و چگونگی اعمال آن، ماهیت بافت استخوان (اسفنجی یا کورتیکال) و واکنش بافت پریپودنتال اشاره کرد. به دنبال اعمال نیرو برای ایجاد حرکت دندان و ریمادلینگ لیگامان پریپودنتال (PDL)، پدیده‌هایی مانند التهاب، از طریق سیستم ایمنی با فعال نمودن ماکروفاژها و آزادسازی پروستاگلاندین و یا از طریق سیستم عصبی با تغییر سطح و توزیع مواد واسطه‌ای (Neurotransmitter) مشاهده می‌شوند. از این رو داروهای مؤثر بر سیستم ایمنی یا سیستم عصبی ممکن است روی فعالیت سلولی مورد نیاز برای ریمادلینگ بافت‌های ساپورت کننده دندان نیز اثر بگذارند (۱).

اخیراً چندین مقاله مروری درباره پروسس‌های بیولوژیکی مربوط به حرکات ارتودنسی دندان‌ها به چاپ رسیده است، این مقالات به توصیف عکس العمل‌های مشابهی از سلول‌های پریپودنتال و ماتریکس‌های خارج سلولی نسبت به نیروهای اعمال شده ارتودنسی می‌پردازد. به طور خلاصه، احتمالاً آغازگر اصلی برای حرکت ارتودنتیک دندان، کشش و فشار سلول‌های لیگامنت پریپودنتال، سلول‌های مربوط به استخوان و ماتریکس خارج سلولی است. این فشار باعث تغییر بروز ژن در سلول‌ها

مورد دیگری یافت نشد. با به کارگیری معیار ورود تعداد ۶۳ مقاله برای جمع‌آوری اطلاعات و انجام این مطالعه به دست آمد که ۳۴ مورد آن که در رابطه با مسکن‌ها و هورمون‌ها در قسمت اول این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند و ۲۹ مقاله باقی مانده در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. که به اختصار در جداول ۱ و ۲ به آن‌ها پرداخته شده است. نحوه استراتژی جستجو در نمودار ۱ آمده است.

## یافته‌ها

### ۱- مدیا تورها

#### پروستوگلاندین

پروستوگلاندین تقریباً در تمام بافت‌های بدن در پاسخ به تحریکات فیزیکی، شیمیایی، مکانیکی، ایمونولوژیک و عصبی هورمونی ترشح می‌شود، پروستوگلاندین  $E_2$  فعال‌ترین نوع در تحلیل استخوان است (۷). پروستوگلاندین باعث القاء تغییر در مورفولوژی استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها به واسطه افزایش سطح CAMP و کلسیم می‌شود به همین دلیل پروستوگلاندین‌ها به خصوص پروستوگلاندین  $E_2$  تنظیم کننده‌های متابولیسم استخوان هستند (۲،۸).

اثر پروستوگلاندین اگزوزن در روی میمون‌ها در مطالعه Yamasaki و همکاران (۹) مورد بررسی قرار گرفت. در یک طرح Split-mouth بعد از کشیدن پرمولارهای اولیه ریتراکشن کانین انجام شد. نیروی اولیه ۱۰۰gr و یک طرفه اعمال شد. تزریق موضعی پروستوگلاندین مصنوعی (Dinoprostone) (PGE2) در دوز ۴۴۰mg یک روز در میان داده شد. نتایج، سرعت بیشتر حرکت ارتودنتیک دندان را در طرف‌های مورد آزمایش نشان داد (۹).

بعضی مطالعات در موش‌ها تا حدود بیشتری متقاعد کننده هستند (۱۰،۱۱). در این مطالعات دندان‌های انسیزور به ترتیب توسط نیروی ۲۰gr و ۶۰gr از هم جدا شدند. نتایج نشان داد که به طور قابل ملاحظه‌ای سرعت حرکت ارتودنتیک دندان به گونه‌ای وابسته به مقدار دارو بعد از یک یا چندین تزریق موضعی اگزوزن PGE2 در دوزهای بین ۰/۱ mg و ۱۰ افزایش می‌یابد. تزریق موضعی هفتگی ۱۰۰mg از PGE2 همچنین باعث تحریک حرکت مزایالی مولار که به وسیله اعمال نیروی ۶۰CN ایجاد شد، می‌گردد (۱۲).

داده‌های تجربی بر روی نتایج مداخله دارویی و استفاده از مکمل‌های خوراکی در روی سرعت حرکت ارتودنتیک بود.

## روش بررسی

استراتژی جستجوی ما شامل منابع اطلاعاتی (Medline)، (Embase) و (Cochrane Library) از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۳ بین مقالات انگلیسی یا مقالات به زبان‌های دیگر با خلاصه انگلیسی که توانایی ارزیابی معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، بود جستجو با استفاده از اصطلاحات و ترکیب آن‌ها که در زیر آمده است صورت گرفت.

- 1- Tooth movement and medication \ All subhedings
- 2- Tooth movement and drug effect \ All subhedings
- 3- Tooth movement and Hormons \ All subhedings
- 4- Tooth movement and pharmaceutical \ All subhedings
- 5- Tooth movement and physiological effect of drugs \ All subhedings

معیارهای ورود به مطالعه شامل:

- ۱- مطالعات مداخله‌ای حیوانی یا کلینیکی که حداقل شامل یک گروه مداخله و یک گروه کنترل باشند.
  - ۲- وجود توصیف مناسب و کافی از حیوانات به کار برده شده در مطالعه
  - ۳- وجود حداقل ۵ حیوان یا انسان در هر گروه مطالعه
  - ۴- به کارگیری موضعی یا سیستمیک دارو یا مکمل غذایی که احتمال تداخل با فرآیند فیزیولوژی استخوان یا احتمال وجود عارضه جانبی برای فیزیولوژی استخوان را داشته باشد.
  - ۵- شرح مناسب و کامل دوز و رژیم اجرا شده
  - ۶- شرح مناسب و کامل مقدار و روش اعمال نیروی به کار گرفته شده
  - ۷- شرح مناسب و کامل تکنیک اندازه‌گیری سرعت حرکت دندان
  - ۸- آنالیز آماری کافی
- تمام تعداد مقالاتی که از طریق جستجو از (Medline) به دست آمد، ۳۵۳ مورد بود. با جستجو در (Cochrane library) و (Embase)

جدول ۱- گروه ۱ مدياتورها

نام محقق	سال	حيوان مورد مطالعه	داروی مورد مطالعه	تأثير
Erdem و Caglaroglu (۷)	۲۰۱۲	خرگوش	PGE <sub>2</sub>	افزایش
Gurton و همکاران (۱۷)	۲۰۰۴	موش	ترومبوکسان	افزایش
			پروستوسایکلین (PGI <sub>2</sub> )	افزایش
Kale و همکاران (۱۱)	۲۰۰۴	موش	PGE <sub>2</sub>	افزایش
			1.25 DHCC	افزایش
Seifi و همکاران (۱۲)	۲۰۰۳	موش	PGE <sub>2</sub>	افزایش
			کلسیم گلوکانات	کاهش
Sekhvat و همکاران (۱۴)	۲۰۰۲	موش	Misoprostol (PGE <sub>1</sub> )	افزایش
Leiker و همکاران (۱۰)	۱۹۹۵	موش	PGE <sub>2</sub>	افزایش
Spielmann و همکاران (۸)	۱۹۸۹	انسان	PGE <sub>1</sub>	افزایش
Yamasaki و همکاران (۹)	۱۹۸۲	میمون	PGE <sub>2</sub>	افزایش

جدول ۲- گروه ۲ دیگر داروها

نام محقق	سال	حيوان مورد مطالعه	داروی مورد مطالعه	تأثير
Sodagar و همکاران (۵۱)	۲۰۱۱	موش	نيکوتين	افزایش
Chen و همکاران (۴۲)	۲۰۱۱	موش	سيکلو سپورين A	افزایش
Gonzales و همکاران (۲۶)	۲۰۱۱	موش	فلورايد	کاهش
Karadeniz و همکاران (۲۵)	۲۰۱۱	انسان	فلورايد	افزایش
Karras و همکاران (۴۹)	۲۰۰۹	موش	بيس فسفونات (Aldronate)	کاهش
Fujimara و همکاران (۴۳)	۲۰۰۹	موش	بيس فسفونات	کاهش
Meh و همکاران (۴۰)	۲۰۰۹	موش	سيترizin	کاهش
Kriznar و همکاران (۳۹)	۲۰۰۸	موش	سيترizin	کاهش
Kebsch و همکاران (۲۷)	۲۰۰۷	موش	فلورايد	کاهش
Liu و همکاران (۴۵)	۲۰۰۴	موش	بيس فسفونات (Clodronate)	کاهش
Kales و همکاران (۴۷)	۲۰۰۷	موش	بيس فسفونات (Pamidronate)	کاهش
Akin و همکاران (۲۲)	۲۰۰۴	موش	نيتریک اکساید	افزایش
Shirazi و همکاران (۲۳)	۲۰۰۲	موش	نيتریک اکساید	افزایش
Iwami-Morimoto و همکاران (۱۶)	۱۹۹۹	موش	اسيد چرب امگا ۳	کاهش
Takano و همکاران (۳۴)	۱۹۹۲	موش	1.25 DHCC	افزایش
Adachi و همکاران (۴۶)	۱۹۹۴	موش	بيس فسفونات (Residronate)	کاهش
Kokkinos و همکاران (۱۵)	۱۹۹۳	موش	اسيد چرب امگا ۳	کاهش
Hellsing و hammarstrom (۲۴)	۱۹۹۱	موش	فلورايد	کاهش
Sinclair و Collins (۳۵)	۱۹۸۸	گره	1.25 DHCC	افزایش
king و Goldie (۳۰)	۱۹۸۴	موش	کميود کلسيم	افزایش
Midgett و همکاران (۲۹)	۱۹۸۱	سگ	کميود کلسيم	افزایش

منابع اطلاعاتی: Embase, Cochrane library, Medline  
عبارات کلیدی: /Tooth movement and /Medication/,  
/Drug effect/, /Hormons/, /pharmaceutical/,  
/Physiological/, /Effect of drugs/  
محدودیت‌ها: ۱۹۸۰ - ۲۰۱۳، چکیده به زبان انگلیسی

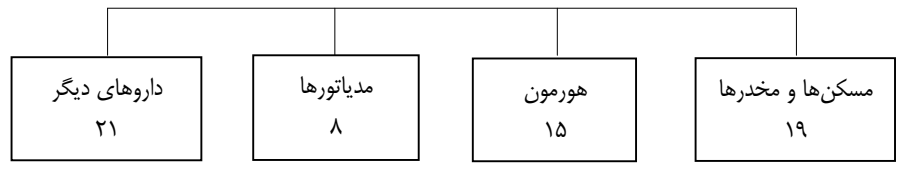
معیارهای ورود

- ۱- مطالعات مداخله ای حیوانی یا کلینیکی که حداقل شامل یک گروه مداخله و یک گروه کنترل باشند.
- ۲- وجود توصیف مناسب و کافی از حیوانات به کار برده شده در مطالعه
- ۳- وجود حداقل ۵ حیوان یا انسان در هر گروه مطالعه
- ۴- به کارگیری موضعی یا سیستمیک دارو یا مکمل غذایی که احتمال تداخل با فرآیند فیزیولوژی استخوان یا احتمال وجود عارضه جانبی برای فیزیولوژی استخوان را داشته باشد.
- ۵- شرح مناسب و کامل دوز و رژیم اجرا شده
- ۶- شرح مناسب و کامل مقدار و روش اعمال نیرو به کار گرفته شده
- ۷- شرح مناسب و کامل تکنیک اندازه‌گیری سرعت حرکت دندان
- ۸- آنالیز آماری کافی

نتایج جستجو به زبان انگلیسی

مقالات بر اساس عنوان، خلاصه و کاربرد بررسی شد.

مقالات انتخاب شده بر اساس معیار ورود و خروج شامل ۶۳ مورد شد.



نمودار ۱- نحوه استراتژی جستجو

روی موش‌ها که در آن دارو در دوزهای مختلف به صورت خوراکی داده شد دیده می‌شود. نیروی اعمال شده ۶۰gr بود و دارو در دوز ۱۰mg/kg/day داده شد که نتیجه، افزایش قابل ملاحظه‌ای در سرعت حرکت ارتودنتیک دندان را نشان داد. یک راه غیر مستقیم برای تأثیرگذاری بر سنتز PGE2 داشتن یک رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب امگا ۳ است. بعد از ۵ هفته رعایت این رژیم غذایی موش‌ها مقادیر کمتری از غلظت PGE2 و اسید آراشیدونیک که از استخوان‌های آلوئولار گرفته می‌شود نسبت به حالتی که یک رژیم غذایی غنی از اسیدهای چرب امگا ۶ رعایت می‌شود، را نشان دادند

تأثیر PGE1 اگزوزن (Alprostadil) و آنالوگ صنعتی آن، Misoprostol، روی حرکت ارتودنتیک دندان مورد مطالعه قرار گرفته است. PGE1 ساخت و ترشح موکوس محافظت کننده و پوشاننده دستگاه گوارش را تحریک می‌کند. در یک آزمایش بر روی خوک‌ها، یک نیروی جداکنندگی ۲۵gr بر روی دندان‌های انسیزور اعمال شد. دادن Misoprostol در دوز ۱۰۰mg/kg در هر ۱۲ ساعت باعث افزایش چشمگیری در سرعت جداسازی شد (۱۳). اثر تحریکی Misoprostol روی جدا کردن دندان‌های انسیزور همچنین در مطالعه Sekhvat و همکاران (۱۴) بر

Downloaded from jdm.tums.ac.ir at 0:16 IRDT on Friday June 22nd 2018

آنالوگ پروستوگلاندین، Iloprost و آنالوگ ترومبوکسان U46619 سنتز پروستوگلاندین را افزایش داده و به طور غیرمستقیم بر روی سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها تأثیر می‌گذارد (۱۸).

## ۲- داروهای دیگر

### نیتریک اکساید

در سال ۱۹۷۸ مشخص شد که نیتریک اکساید توسط نیتریک اکساید سنتتاز از اسید آمینه L-arginine در سلول‌های اندوتلیال ساخته می‌شود (۱۹). NO یک مولکول سیگنال دهنده کلیدی در بخش‌های مختلف بدن شامل سیستم قلب و عروق، عصبی و ایمنی است. نیتریک اکساید از ماکروفاژها و استئوکلاست‌ها بین تعاملات سلولی ترشح می‌شود و به عنوان یک مولکول سایتوتوکسیک برای از بین بردن میکروارگانیزم‌ها و سلول‌های تومور عمل می‌کند (۲۰). نیتریک اکساید همچنین در تحلیل استخوان نیز نقش دارد به علت این که NO باعث افزایش سطح CGMP می‌شود. پیشنهاد شده است که NO می‌تواند موجب افزایش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان شود (۲۱) مطالعه Akin و همکاران (۲۲) نشان می‌دهد که تزریق موضعی پیش ساز نیتریک اکساید سنتتاز (L-name) با دوز  $20 \mu\text{l}$  هر ۱۲ ساعت با به کارگیری نیروی جداکننده  $20 \text{gf}$  بین دندان‌های سانترال موجب افزایش حرکت ارتودنتیک دندان‌ها می‌شود، همچنین کاربرد آنالوگ بازدارنده نیتریک اکساید سنتتاز (NLA) موجب کاهش این روند می‌شود. در مطالعه دیگری Coil spring بین انسیزور مولار موش با نیروی  $60 \text{gf}$  به کار گرفته شد، تزریق (L-arg) پیش ساز نیتریک اکساید موجب افزایش تعداد استئوکلاست‌ها و در نتیجه افزایش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها شد (۲۳).

### فلوراید

فلوراید یکی از اجزای اساسی مورد نیاز بدن است که بر روی متابولیسم بافتی تأثیر می‌گذارد. فلوراید موجب افزایش توده استخوان و دانسیته مواد معدنی می‌شود و به علت تأثیرگذاری بر استخوان در درمان بیماری‌های متابولیت استخوان مثل استئوپروز استفاده می‌شود (۲۴). نشان داده شده است که فلوراید موجب ممانعت از فعالیت استئوکلاست‌ها می‌شود و تعداد استئوکلاست‌های فعال را کاهش

(۱۵). جداسازی دندان‌های انسیزور در ارتودنسی با اعمال نیروی  $56 \text{gf}$  در حیواناتی که در رژیم غذایی خود اسیدهای چرب حاوی امگا ۳ دریافت می‌کردند کندتر بود. نتایج مشابه بعد از حرکات باکال اولین مولارهای ماگزایلا در موش‌ها با نیروی اولیه  $20 \text{gf}$  گزارش شد (۱۶).

### ترومبوکسان

ترومبوکسان به عنوان منقبض کننده رگ‌ها عمل کرده و تجمع پلاکت‌ها را آسان می‌سازد. مقادیر زیاد آن‌ها در حفره‌های دهانی در حالت‌های التهابی مثلاً در نواحی عمیق پریودنتال یافت می‌شود. اما هیچ گونه رابطه‌ای با فقدان استخوان پریودنتال تأیید نمی‌گردد (۲). در مطالعه Gurton و همکاران (۱۷) آنالوگ ترومبوکسان U46614 به طور موضعی در دوز  $2/10^{-5} \text{mMol}$  و  $2/10^{-3} \text{mMol}$  هر ۱۲ ساعت داده شده که به طور قابل ملاحظه‌ای باعث افزایش حرکت ارتودنتیک دندان‌ها شد. از این داده‌ها می‌توان چنین دریافت که بازدارندگی سنتز ترومبوکسان به علت داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) مانع از سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها می‌شود.

### پروستوسایکلین

تأثیر پروستوسایکلین بر روی تجمع پلاکت‌ها و اتساع عروق عکس ترومبوکسان است. آن‌ها به عنوان گشاد کننده‌های عروق عمل کرده و از تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کنند. پروستوسایکلین مصنوعی (Epoprostenol) یا مشابه‌های آن مثل Iloprost برای درمان حالت‌های کم خونی موضعی و افزایش فشار خون ریوی استفاده می‌شود (۲).

تزریق موضعی Ilopros در دوز  $2/10^{-5} \text{mMol}$  و  $2/10^{-3} \text{mMol}$  هر ۱۲ ساعت به طور قابل ملاحظه‌ای سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها را که ناشی از اعمال نیروی  $20 \text{gf}$  بین دندان‌های انسیزور موش بود، افزایش داد. این امر نشان می‌دهد که ترومبوکسان و پروستوگلاندین هرچند تأثیرات مخالفی بر روی اتساع عروق و تجمع پلاکت‌ها دارند بر روی حرکت ارتودنتیک دندان‌ها تأثیر یکسانی دارند (۱۷).

توضیح این امر را می‌توان در یافته‌های آزمایشگاهی جستجو کرد که نشان می‌دهد که تحریک گیرنده‌های ترومبوکسان و پروستوگلاندین منجر به تنظیم Cox2 و در نتیجه منجر به یک فیدبک مثبت که شامل سنتز پروستوگلاندین است می‌شود. بنابراین دادن

Turnover استخوان است که نشان‌دهنده افزایش تعداد استئوکلاست و استئوبلاست در موش‌ها با یک رژیم کم کلسیم است. نتیجه نهایی افزایش ریمادلینگ استخوان بود که در این وضعیت تحلیل استخوان بر تشکیل غالب است (۳۱).

#### ویتامین D

۲۵ و ۱ هیدروکسی کوله کلسیفرول (DHCC-۱/۲۵) متابولیت فعال ویتامین D است. ویتامین D (DHCC-۱/۲۵) همراه با هورمون PTH و کلسیتونین میزان کلسیم و سفر را تنظیم می‌کنند. گیرنده‌های ویتامین D نه تنها در استئوبلاست‌ها بلکه در پیش سازهای استئوکلاست و استئوکلاست‌های فعال هم وجود دارد، کاهش کلسیم سرم باعث ترشح هورمون پاراتیروئید می‌شود تا هموستاز کلسیم حفظ شود. هورمون پاراتیروئید موجب افزایش ترشح فسفات، باز جذب کلسیم از کلیه و هیدروکسیلیشن ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول به (DHCC ۱/۲۵) می‌شود (۳۲). کمبود (DHCC ۱/۲۵) می‌تواند ناشی از دریافت ناکافی ترکیبات آن یا دوری از نور خورشید باشد که نتیجه آن معدنی شدن معیوب استخوان، نرمی استخوان و پوکی استخوان است (۳۳).

تأثیر 1, 25(OH), D<sub>3</sub> روی حرکت ارتودنتیک دندان‌ها توسط چند ناشر بررسی شده است. در مطالعه Takano- Yamamoto همکاران (۳۴) هر سه روز یکبار میزان  $2/10^{-9}$  mol یا  $2/10^{-7}$  از 1, 25(OH), D<sub>3</sub> به ناحیه زیر مخاطی کام ریشه مولارهای اول تزریق شد و سپس مولارها با نیروی ۲۰-۵ gr باکال حرکت داده شدند. در مطالعه‌ای دیگر،  $2/10^{-9}$  mol از 1,25 [OH<sub>2</sub>]D<sub>3</sub> هر سه روز یک بار به ناحیه انسیزورها تزریق شد و سپس به این دندان‌ها با نیروی ۲۰ gr حرکت دیستالی داده شد (۱۱). هر دو این مطالعات نشان داد که 1,25 (OH) D<sub>3</sub> در یک روش وابسته به دوز سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها را تحریک می‌کند. یک اثر مشابه در آزمایشی دیگر که در موش‌ها برای رترکش کانین توسط دادن  $0.25 \times 10^{-13}$  mol 1,25 (OH) D<sub>3</sub> و اعمال فشار ۶۰ gr انجام شده بود، دیده شد (۳۵).

#### استاتین

استاتین به علت فعالیت کاهش دهنده کلسترول یکی از

می‌دهد (۲۵) تأثیر سدیم فلوراید بر روی حرکت ارتودنتیک در آزمایشی بر روی موش‌ها مورد مطالعه قرار گرفت و نشان داده شد که کاربرد PPM ۴۵ سدیم فلوراید به مدت ۱۲ هفته موجب کاهش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها می‌شود که به دلیل ممانعت از فعالیت استئوکلاست‌ها و کاهش تعداد استئوکلاست‌های فعال می‌باشد، همچنین فلوراید موجب کاهش در عمق و حجم کراترهای تحلیلی در دندان به واسطه اعمال نیروی ارتودنتیک شد (۲۶) در مطالعه‌ای دیگر بر روی موش‌ها که در آن نیروی ۱۰۰ gr باکالی روی مولار اول به مدت ۱۴ روز اعمال شد. استفاده از مکمل فلوراید موجب کاهش تعداد استئوکلاست در ناحیه تحت فشار PDL مولار اول شد و در نتیجه سرعت حرکت ارتودنتیک دندان کاهش یافت (۲۷).

#### کلسیم

کلسیم در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف مثل انقباض ماهیچه‌ها، تنظیم ضربان قلب، تعادل مایع و فعالیت‌های آنزیمی حیاتی است. هورمون‌ها، مثل هورمون پاراتیروئید (PTH)، هورمون‌های تیروئید (کلسیتونین، تیروکسین)، هورمون‌های جنسی (استروژن)، ویتامین‌ها (برای مثال ویتامین D<sub>3</sub>) تنظیم کننده‌های مهم هموستاز کلسیم هستند، گرفتن کلسیم غذایی هم حائز اهمیت می‌باشد (۲۸، ۲۹).

نیاز بزرگسالان به کلسیم روزانه ۱۳۰۰-۱۰۰۰ mg است. این مقدار معمولاً با مکمل‌های غذایی برای جلوگیری از پوکی استخوان در زنان یا ناسه تجویز می‌شود. تأثیر کلسیم خوراکی بر روی حرکت ارتودنتیک دندان‌ها در مطالعه Midgett و همکاران (۲۹) بر روی سگ‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش سگ‌ها تحت رژیم کم یا پرکلسیم ۱۰ روز قبل از شروع حرکات ارتودنسی قرار گرفتند. بعد از ۸ هفته افزایش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها در گروه تحت رژیم کم کلسیم به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از گروه تحت رژیم غنی از کلسیم بود (۲۹).

این نتایج مشابه نتایجی مطالعه King و Goldie (۳۰) بر روی موش‌هاست. در این آزمایش برای موش‌های شیرده یک هفته قبل از شروع حرکات ارتودنسی مولار توسط نیروی ۶۰ gr یک رژیم کم کلسیم شروع شد، این رژیم غذایی منجر به افزایش سرعت در این گروه نسبت به گروه کنترل شد. این داده‌ها در راستای مطالعات روی

کننده با نیروی ۲۵gr بر روی مولر اول ماگزایلا اعمال شد. تجویز سیتریزین موجب کاهش حرکت ارتودنتیک دندانی نسبت به گروه کنترل شد، همچنین مصرف سیتریزین موجب افزایش دانسیته استخوان آلوئو لارو کاهش تعداد استئوکلاست‌ها شده بود، بنابراین می‌توان عنوان کرد سیتریزین عمدتاً با اثر بازدارندگی بر روی تحلیل استخوان بر مادلینگ تأثیر می‌گذارد و مصرف آنتاگونیست رسپتور (H<sub>1</sub>) می‌تواند موجب تداخل در درمان ارتودنسی شود.

#### سیکلوسپورین A

سیکلوسپورین A یکی از داروهای رایج بازدارنده ایمنی برای جلوگیری از رد عضو پیوند شده است. اگرچه بعد از کاربرد سیکلوسپورین A واکنش‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیک زیادی نسبت به بقیه داروهای بازدارنده ایمنی دیده می‌شود. القاء تحلیل در استخوان‌های دراز بعد از مصرف سیکلوسپورین دیده شده است. همچنین شواهدی از استئوپنی در زایده آلوئول مصرف‌کنندگان سیکلوسپورین وجود دارد (۴۱).

تأثیر سیکلوسپورین A- بر روی حرکت ارتودنتیک دندانی در مطالعه Chen و همکاران (۴۲) مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش موش‌ها تحت رژیم ۸ mg/kg سیکلوسپورین قبل از شروع حرکات ارتودنسی قرار گرفتند، بعد از ۳ روز افزایش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها در گروه مصرف‌کننده سیکلوسپورین به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از گروه کنترل بود، همچنین استخوان بین ریشه‌ای در این گروه استئوپنیک شده بود، بنابراین افزایش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان می‌تواند به علت استئوپنی و افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها به واسطه سیکلوسپورین باشد.

#### بیس فسفونات

بیس فسفونات برای درمان بیماری‌های متابولیسم استخوان مثل پاژت، استئوپروز و متاستاز استخوان استفاده می‌شود، بیس فسفونات به مواد معدنی هیدروکسی آپاتیت متصل شده و مانع تحلیل استخوان می‌شود (۴۳). دو دسته از بیس فسفونات‌ها وجود دارد، بیس فسفونات حاوی نیتروژن و فاقد نیتروژن. روش عملکرد آن‌ها متفاوت است، اما تأثیر یکسانی دارند. بیس فسفونات‌ها در مشارکت با ماتریکس

رایج‌ترین داروهایی است که به طور گسترده تجویز می‌شود. Martize و همکاران (۳۶) تأثیرات مقادیر متفاوت از Simvastatin (۲۰mg/kg/day، ۱۰، ۱/۵) و همچنین مقادیر ثابتی از Atorvastatin بر دانسیته مواد معدنی استخوان، استخوان سازی و تحلیل استخوان را در موش‌های ماده ارزیابی کردند، بعد از ۱۲ هفته در موش‌هایی که Atorvastatin، Pravastatin و Simvastatin به میزان ۱mg/kg/day دریافت کردند، در مقایسه با گروه کنترل کاهش چشمگیری در دانسیته مواد معدنی استخوان مشاهده شد. همچنین دیده شد که با افزایش دوز Simvastatin کاهش میزان دانسیته استخوان کاسته شد. محققان دریافتند که مصرف Simvastatin به میزان ۲۰mg/kg/day یک افزایش در سطح و حجم استئوئید و تعداد استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها نشان می‌دهد. اگرچه یک رابطه معکوس بین دوز و مقدار کاهش در دانسیته استخوان مشاهده شد، آن‌ها دریافتند که وقتی دوزهای پایین‌تر Simvastatin به موش‌ها داده می‌شود، یک کاهش در استخوان‌سازی همراه با تحلیل استخوان که باعث یک کاهش بیشتر در دانسیته استخوان می‌شود می‌گردد. بنابراین در آزمایشات بر روی حیوانات ملاحظه شد که استاتین‌ها یک نقش دوگانه را بازی می‌کنند که در آن‌ها با دوزهای نرمال استخوان‌سازی را بیشتر از تحلیل استخوان افزایش می‌دهد (۳۷) در حالی که با دوزهای پایین‌تر بیشتر کاتابولیک هستند تا آنابولیک، می‌توان چنین فرض کرد که بیماران ارتودنسی که در حال مصرف استاتین‌ها هستند یک کاهش تحلیل استخوان را نشان می‌دهند و ارتودنتیست‌ها احتمالاً باید انتظار یک سرعت کمتر در حرکات دندانی این بیماران را داشته باشند.

#### آنتی هیستامین

آنتی هیستامین‌ها از گروه‌های دارویی رایج تجویز شونده هستند. آنتاگونیست گیرنده هیستامین (H<sub>1</sub>) به طور شایع در درمان رینت آلرژیک تجویز می‌شود. حین حرکت ارتودنتیک دندانی مدیاتورهای مختلفی از لیگامان پریدونتال ترشح می‌شود که هیستامین یکی از آن‌هاست. هیستامین در روند مادلینگ و ریما دلینگ استخوان نقش دارد و به طور غیرمستقیم از طریق گیرنده (H<sub>1</sub>) بر روی استئوبلاست‌ها موجب افزایش فعال سازی استئوکلاست‌ها می‌شود (۳۸،۳۹). در مطالعه Meh و همکاران (۴۰) بر روی موش‌ها نیروی مزیالی



## الکل

مصرف مداوم الکل باعث یک اسکلت استئوپنی و افزایش ریسک استئوپروز می‌شود. در این افراد در مقایسه با افراد غیر الکلی شکستگی‌ها دیرتر ترمیم می‌شود. مصرف الکل در دوران بلوغ باعث کاهش پیک توده استخوان شده و در نتیجه این افراد در بزرگسالی دارای استخوان‌های ضعیفی خواهند بود. استرس‌های اکسایشی القا شده توسط الکل، حاصل افزایش اکسیداز Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate در سلول‌های استخوانی باعث افزایش سیگنال‌دهی Rankl-rank می‌شود که افزایش ساخت استئوکلاست‌ها را در پی دارد. بنابراین ارتودنتیست‌هایی که در حال درمان بیماران الکلی هستند باید از واکنش‌های ریمادلینگ استخوان آگاه بوده و با مال اندیشی از کاربرد نیروی زیاد که منجر به لقی دندان می‌شود خودداری ورزند (۵۰).

## بحث و نتیجه‌گیری

از مقالات بررسی شده فقط دو مورد مطالعه انسانی و بقیه منحصرًا شامل مطالعات روی حیوانات بود که این به علت نادر بودن مطالعات کلینیکالی با طراحی مناسب می‌باشد. در مقابل تنوع در گونه‌های حیوانی مورد مطالعه، روش‌های تجویز دارو و مشخصات اعمال نیرو مانع مقایسه صحیح داده‌های آزمایشات می‌شود. به هر حال تأثیر دارو به احتمال زیاد در وضعیت کلینیکالی و آزمایشگاهی در جهت مشابهی هستند. پروستاگلاندین یکی از اصلی‌ترین مدياتورها جهت شروع حرکت دندانی می‌باشد و آنالوگ صنعتی آن (میزوپروستول) که جهت جلوگیری از زخم معده تجویز می‌شود، موجب افزایش حرکت ارتودنسی دندانی می‌شود (۵۲). در مقابل استفاده از اسید چرب امگا ۳ به علت اثر مهاری بر ساخت پروستاگلاندین موجب کاهش سرعت حرکت دندانی می‌شود. تجویز ویتامین D<sub>3</sub> سرعت حرکت ارتودنسی دندان را به طریقه وابسته به دوز دارو افزایش می‌دهد، اما مصرف بیس فسفونات به روش وابسته به دوز اثر مهاری بر سرعت حرکت ارتودنسی دندان دارد. استفاده از بیس فسفونات به علت استئونکروز در استخوان‌های ماگزایلا و مندیبل دارای عوارض است. این تهدید به خصوص در مورد بیماران با سابقه استفاده طولانی مدت این دارو و به علت نیمه عمر طولانی آن جدی‌تر است و بیماران حتی سال‌ها بعد از توقف استفاده از دارو با

استخوان بوده و از لحاظ داشتن نیمه عمر بسیار طولانی ۱۰ سال یا بیشتر تقریباً بی‌نظیر می‌باشند، بنابراین این داروها می‌توانند حتی سال‌ها بعد از پایان دوره درمان هم روی متابولیسم استخوان بیمار اثر بگذارند (۴۴،۴۵). در یک مطالعه یک حرکت مدیال یا لترال با نیروی ۱۵gr به دندان‌های مولر موش القاء شد، نتایج یک کاهش وابسته به دوز دارو را در سرعت حرکت ارتودنتیک دندانی نشان داد (۴۶). در آزمایشی دیگر روی موش‌ها که اولین مولار با اعمال نیروی تقریبی ۲۰gr در جهت پالاتال حرکت داده می‌شد کاهش چشمگیری در حرکت ارتودنتیک دندان بعد از تزریق Pamidronate در دوز ۵۰ mg/kg/day، بعد از ۸ روز نشان داده شد (۴۷) یک اشکال جدی در استفاده طولانی مدت بیس فسفونات این است که این داروها می‌توانند باعث نکروز استخوان به خصوص در استخوان‌های آلوتولار ماگزایلا و مندیبل شوند (۴۸). در بررسی دیگر تأثیر آلدرونا به حرکت ارتودنتیک دندان‌های موشی بررسی شد، بعد از کاربرد ۷ mg/kg/day سدیم آلدرونا نیروی مزایالی کننده ۵۰gr به دندان‌های مولر اعمال شد، که بعد از ۴ هفته سرعت حرکت دندان‌ها به مراتب کاسته شد (۴۹).

## نیکوتین

سیگار کشیدن به عنوان یک عامل خطر در سرطان‌های ریه مورد بررسی است و همچنین در پیشرفت تصلب شرایین و بیماری‌های قلبی-عروقی نقش دارد. به علاوه مصرف سیگار اثرات داخل دهانی مضر مثل افزایش پیشرفت بیماری‌های لته و همچنین پوسیدگی‌ها را دارد. افزایش تحلیل استخوان که با نیکوتین مشاهده شده توسط آنزیم COX که آراشیدونیک اسید را به پروستاگلاندین تبدیل می‌کند، تنظیم می‌گردد. نیکوتین باعث افزایش فعالیت ژن Cox2 شده و باعث ترشح پروستاگلاندین E2 از فیبروبلاست‌های انسانی می‌گردد. همه این فاکتورها به طور مؤثری سرعت حرکت دندان را در ارتودنسی با روش وابسته به دوز افزایش می‌دهند (۵۰). مطالعه Sodagar و همکاران (۵۱) نشان می‌دهد که تزریق نیکوتین با دوزهای ۰/۷۵، ۰/۵، ۰ به موش‌ها و به دنبال آن اعمال نیروی مزایالی کننده بر روی مولرهای ماگزایلا به مدت ۱۳ روز حرکت ارتودنتیک دندانی را به صورت وابسته به دوز افزایش می‌دهد که به علت افزایش در تحلیل استخوان است.

کند. تجمع نیروهای مکانیکی و یک یا چند تا از این عوامل می‌تواند اثرات مہاری یا سینرژیک بر روی حرکت ارتودنسی دندان‌ها داشته باشند. ارتودنتیست باید به این مسئله آگاه باشد که درمان ارتودنسی به علت کنش و واکنش‌های فیزیولوژیک اتفاق می‌افتد نه یک حرکت ساده تاپیوندت در لابراتوار. بسیاری از بیماران به صورت روزانه انواع مختلفی از داروها را مصرف می‌کنند که تمامی این داروها علاوه بر خواص درمانی دارای عوارض جانبی نیز هستند که ممکن است بر روی سلول‌های گیرنده نیروهای ارتودنسی تأثیرگذار باشند. ارزش تاریخیچه درمانی کامل بیمار به طور فزاینده‌ای در حال افزایش است چرا که جوانان و سالمندان مثل هم در معرض طیف وسیعی از عوامل درمانی قرار دارند. بنابراین توجه دقیق ارتودنتیست بر تاریخیچه مصرف داروها توسط بیماران قبل و در حین درمان ارتودنسی لازم است، همچنین زمانیکه استفاده از یک داروی خاص مشخص شد، تأثیرات و عوارض جانبی آن بر روی بافت‌های مختلف برای تعیین اثرات بالقوه آن بر روی نتیجه مکانوتراپی باید مورد بررسی قرار گیرد. بنابراین توجه یک ارتودنتیست به تاریخیچه و مصرف دارو توسط هر بیمار، قبل و یا در طول دوران درمان امری حیاتی و ضروری بوده و انتخاب بهترین استراتژی درمانی (از جمله کنترل نیرو و فاصله زمانی بین مراجعات) برای هر بیمار را ممکن می‌سازد.

عوارض آن درگیر هستند (۵۳). در بیماران ارتودنسی این دارو برای جلوگیری از برگشت استفاده می‌شود، اما در مورد کاربرد آن باید جوانب احتیاط رعایت شود (۴۸). همچنین فلوراید نیز به دلیل ممانعت از عملکرد استئوکلاست‌ها موجب کاهش حرکت ارتودنسی دندان‌ها می‌شود. این مقاله نشان می‌دهد که هنوز هیچ گواه تجربی در مورد تأثیر بسیاری از داروها (اعم از آن‌ها که توسط پزشک تجویز می‌شوند و یا آن‌هایی که خودسرانه توسط بیمار مصرف می‌شوند) بر روی OTM (Orthodontic Tooth Movement) در دست نمی‌باشد.

ارتودنتیست‌ها مدت‌هاست دریافته‌اند که سرعت حرکت دندان‌ها متفاوت بوده و همچنین واکنش افراد به درمان‌های ارتودنسی متفاوت است. بعضی از این تفاوت‌ها به علت تغییر در ریمادلینگ استخوان که ناشی از مصرف دارو یا فاکتورهای سیستمیک است می‌باشد. واکنش‌های التهابی که در بافت‌های پیوندتال صورت می‌گیرد موجب شروع فرآیند ریمادلینگ استخوان در پاسخ به نیروهای ارتودنسی به کار رفته می‌شود. به هر حال بعضی و یا تمام این پاسخ‌ها ممکن است تحت تأثیر اتفاقات مختلف که در سایر نقاط بدن ایجاد می‌شود قرار بگیرند. برای مثال ملکول‌هایی که در بافت‌های بیمار تولید می‌شود، داروها و یا غذاهای مختلف که به صورت روزمره توسط بیمار استفاده می‌شود می‌تواند به بافت‌های پارادنتال تحت استرس نیروها از طریق جریان خون انتقال داده شود و با سلول‌های هدف موضعی تعامل برقرار

## منابع:

- 1- Momeni Danaei S, Omidkhoda M, Bahmanpour S, Pakshir H, Tanide N. The effect of cyclosporine A on the orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Sch.* 2007;25(2):209-15.
- 2- Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped.* 2009;135(1):16-26.
- 3- Gameiro GH, Pereira-Neto JS, Magnani MB, Nouer DF. The influence of drugs and systemic factors on orthodontic tooth movement. *J Clin Orthod.* 2007;41(2):73-8.
- 4- Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int.* 2001;32(5):365-71.
- 5- Krishnan V, Davidovitch Z. The effect of drugs on orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofacial Res.* 2006;9(4):163-71.
- 6- Sandy J, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod.* 1984;6(3):175-82.
- 7- Çağlaroğlu M, Erdem A. Histopathologic investigation of the effects of prostaglandin E2 administered by different methods on tooth movement and bone metabolism. *The Korean J Orthod.* 2012;42(3):118-28.
- 8- Spielmann T, Wieslander L, Hefti A. Acceleration of orthodontic tooth movement induced by topical application of prostaglandin (PGE1). *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 1989;99:162-5.
- 9- Yamasaki K, Shibata Y, Fukuhara T. The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*Macaca fuscata*). *J Dent Res.* 1982;61(12):1444-6.
- 10- Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK. The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped.* 1995;108(4):380-8.
- 11- Kale S, Kocadereli İ, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1, 25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E<sub>2</sub> on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped.* 2004;125(5):607-14.
- 12- Seifi M, Eslami B, Saffar AS. The effect of prostaglandin E2 and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod.* 2003;25(2):199-204.

- 13- Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 1996;66(5):339-50.
- 14- Sekhavat AR, Mousavizadeh K, Pakshir HR, Aslani FS. Effect of misoprostol, a prostaglandin E 1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped.* 2002;122(5):542-7.
- 15- Kokkinos PP, Shaye R, Alam BS, Alam SQ. Dietary lipids, prostaglandin E2 levels, and tooth movement in alveolar bone of rats. *Calcif tissue inter.* 1993;53(5):333-7.
- 16- Iwami-Morimoto Y, Yamaguchi K, Tanne K. Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 1999;69(4):365-71.
- 17- Umit Gurton A, Akin E, Sagdic D, Olmez H. Effects of PGI2 and TxA2 Analogs and Inhibitors in Orthodontic Tooth Movement. *Angle Orthod.* 2004;74(4):526-32.
- 18- Sakuma Y, Li Z, Pilbeam CC, Alander CB, Chikazu D, Kawaguchi H, et al. Stimulation of cAMP production and cyclooxygenase-2 by prostaglandin E<sub>2</sub> and selective prostaglandin receptor agonists in murine osteoblastic cells. *Bone.* 2004;34(5):827-34.
- 19- Zhu W, Yang B, Fu H, Ma L, Liu T, Chai R, et al. Flavone inhibits nitric oxide synthase (NOS) activity, nitric oxide production and protein S-nitrosylation in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;458(3):590-5.
- 20- Moncada S, Palmer R, Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol rev.* 1991;43(2):109-42.
- 21- Nakago-Matsuo C, Matsuo T, Nakago T. Basal nitric oxide production is enhanced by hydraulic pressure in cultured human periodontal ligament fibroblasts. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped.* 2000;117(4):474-8.
- 22- Akin E, Gurton AU, Ölmez H. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped.* 2004;126(5):608-14.
- 23- Shirazi M, Nilforoushan D, Alghasi H, Dehpour A-R. The role of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Angle Orthod.* 2002;72(3):211-5.
- 24- Hellsing E, Hammarström L. The effects of pregnancy and fluoride on orthodontic tooth movements in rats. *Eur J Orthod.* 1991;13(3):223-30.
- 25- Karadeniz EI, Gonzales C, Elekdag-Turk S, Isci D, Sahin-Saglam AM, Alkis H, et al. The effect of fluoride on orthodontic tooth movement in humans. A two- and three-dimensional evaluation. *Aust Orthod J.* 2011;27(2):94-101.
- 26- Gonzales C, Hotokezaka H, Karadeniz EI, Miyazaki T, Kobayashi E, Darendeliler MA, et al. Effects of fluoride intake on orthodontic tooth movement and orthodontically induced root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139(2):196-205.
- 27- Kepsch M, Wilkinson M, Petocz P, Darendeliler MA. The effect of fluoride administration on rat serum osteocalcin expression during orthodontic movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(4):515-24.
- 28- Shils ME, Shike M. *Modern nutrition in health and diseases.* 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
- 29- Midgett RJ, Shaye R, Fruge Jr JF. The effect of altered bone metabolism on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1981;80(3):256-62.
- 30- Goldie RS, King GJ. Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium-deficient, and lactating rats. *Am J Orthod.* 1984;85(5):424-30.
- 31- Seto H, Aoki K, Kasugai S, Ohya K. Trabecular bone turnover, bone marrow cell development, and gene expression of bone matrix proteins after low calcium feeding in rats. *Bone.* 1999;25(6):687-95.
- 32- Reynolds JJ, Holick M, De Luca H. The role of vitamin D metabolites in bone resorption. *Calcif tissue Res.* 1973;12(1):295-301.
- 33- Castillo L, Tanaka Y, DeLuca H. The mobilization of bone mineral by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in hypophosphatemic rats. *Endocrinol.* 1975;97(4):995-9.
- 34- Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Yamashiro T. Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1, 25 (OH) 2D3 and mechanical force in the rat. *J Dent Res.* 1992;71(8):1487-92.
- 35- Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;94(4):278-84.
- 36- Maritz FJ, Conradie MM, Hulley PA, Gopal R, Hough S. Effect of statins on bone mineral density and bone histomorphometry in rodents. *Arterioscler Thrombos Vascul Biol.* 2001;21(10):1636-41.
- 37- Yazawa H, Zimmermann B, Asami Y, Bernimoulin J-P. Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation, and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J periodontol.* 2005;76(2):295-302.
- 38- Biosse-Duplan M, Baroukh B, Dy M, de Vernejoul M-C, Saffar J-L. Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *Am J Pathol.* 2009;174(4):1426-34.
- 39- Križnar I, Sprogar Š, Drevenšek M, Vaupotic T, Drevenšek G. Cetirizine, a histamine H1 receptor antagonist, decreases the first stage of orthodontic tooth movement in rats. *Inflam Res.* 2008;57:29-30.
- 40- Meh A, Sprogar S, Vaupotic T, Cör A, Drevenšek G, Marc J, et al. The effect of cetirizine, an H1 receptor antagonist, on bone modeling during orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139(4):e323-9.
- 41- Chiang CY, Chen YT, Hung FM, Tu HP, Fu MJ, Fu E. Cyclosporin A inhibits the expression of cyclooxygenase 2 in gingiva. *J Periodontol Res.* 2007;42(5):443-9.
- 42- Chen R, Fu M, Chih Y, Gau C, Chiang C, Nieh S, et al. Effect of cyclosporine A on orthodontic tooth movement in rats. *Orthod Craniofacial Res.* 2011;14(4):234-42.
- 43- Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, et al. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod.* 2009;31(6):572-7.

- 44- Fleisch H. The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2001;4(1):30.
- 45- Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod.* 2004;26(5):469-73.
- 46- Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res.* 1994;73(8):1478-86.
- 47- Keles A, Grunes B, DiFuria C, Gagari E, Srinivasan V, Darendeliler MA, et al. Inhibition of tooth movement by osteoprotegerin vs. pamidronate under conditions of constant orthodontic force. *Eur J Oral Sci.* 2007;115(2):131-6.
- 48- Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(3):311-20.
- 49- Karras JC, Miller JR, Hodges JS, Beyer JP, Larson BE. Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;136(6):843-7.
- 50- Krishnan V, Vijayaraghavan N, Manoharan M, Raj J, Davidovitch Ze, editors. The Effects of Drug Intake by Patients on Orthodontic Tooth Movement. *Seminars in Orthodontics;* 2012;18(4):278-85.
- 51- Sodagar A, Donyavi Z, Arab S, Kharrazifard MJ. Effect of nicotine on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139(3):e261-5.
- 52- Lee W. Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement—With particular emphasis on the relationship to the method of PGE<sub>1</sub> administration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990;98(3):231-41.
- 53- Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(3):321-6.