

بررسی تأثیر دارو بر سرعت حرکت ارتودنتیک دندانها (قسمت اول: هورمون‌ها و کورتیکوستروئیدها)

دکتر سید امیرحسین میرهاشمی^۱ - دکتر الهیار گرامی^۲ - دکتر احمد سوداگر^۳ - دکتر پدرام بقائیان^۴

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

Influence of medication on the rate of orthodontic tooth movement (Part 1: hormones and corticosteroids)

Amirhossein Mirhashemi¹, Allahyar Geramy², Ahmad Sodagar³, Pedram Baghaeian^{4†}

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[†]-Postgraduate Student, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (pedrambaghaeian@gmail.com)

The aim of this review article was to define the mechanism of action and effects of commonly used medications on the 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 this review. 34 article related to the effects of hormones and analgesics were evaluated in this article but their interpretation was hindered by the variability in experimental design, magnitude of force applied during tooth movement and medication regimens. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) reduced the rate of tooth movement while non-NSAIDs such as acetaminophen had no effect on the rate of OTM. Corticosteroids, parathyroid hormone and thyroxin increased the rate of tooth movement. Surgeons might slow OTM, but experimental studies are lacking. Medications might have an important influence on the rate of tooth movement and information on their consumption is necessary to adequately discuss treatment planning with patients.

Key Words: Orthodontic, Tooth movement, Medication

Journal of Dental Medicine-Tehran University of Medical Sciences 2015;28(1):15-25

† مولف مسوول: نشانی: تهران- انتهای کارگر شمالی بعد از انرژی اتمی- دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه آموزشی ارتودنتیکس
تلفن: ۰۱۵۹۵۰۸۸۰ نشانی الکترونیک: pedrambaghaeian@gmail.com

چکیده

هدف از این مطالعه مروری مشخص کردن مکانیسم عمل و تأثیر داروهای رایج مورد استفاده بر ریمادلینگ بافتی و حرکت ارتودنتیک دندان‌ها بود. یک بررسی مروری درباره اثرات داروها و مکمل‌های خوراکی روی سرعت تجربی حرکت دندان‌ها با استفاده از منابع اطلاعاتی (Cochrane library, Embase, Medline) از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۳ صورت گرفت. تعداد ۶۳ مقاله بررسی شد که ۳۴ مورد آن‌ها در رابطه با مسکن‌ها و هورمون‌ها 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. ضدالتهاب‌های غیر استروئیدی (NSAIDs) و اپیوئیدها باعث کاهش حرکت دندان‌ها شدند، اما مسکن‌های Non-NSAIDs مثل استامینوفن اثری بر روی حرکت دندان‌ها نداشتند. هورمون‌های کورتیکواستروئید، هورمون‌های پاراتیروئید و تیروکسین باعث افزایش حرکات دندان‌ها شدند. در حالی که استروژن احتمالاً کاهش دهنده حرکات هستند. هر چند که دلیل قاطعی در دست نیست. داروها احتمالاً یک اثر مهم بر روی سرعت حرکت دندان‌ها دارند و داشتن اطلاعات درباره مصرف آن‌ها برای مطرح کردن طرح درمان با بیمار دارای اهمیت می‌باشد.

کلید واژه‌ها: ارتودنتیک، حرکت دندان‌ها، دارو

وصول: ۹۳/۰۱/۳۱ اصلاح نهایی: ۹۳/۱۱/۲۲ تأیید چاپ: ۹۳/۱۲/۰۱

مقدمه

بیولوژیکی همچنین برای کنترل مشکلات مفصل تمپرومندیولار و مواجهه با عفونت‌های وپروسی و قارچی در طول دوره ارتودنسی اقدام به تجویز دارو می‌کنند (۴). یک بررسی جدید در مورد داروهایی که به طور معمول در کارهای ارتودنسی مورد استفاده قرار می‌گیرند یک دیدگاه و بینش را در مورد دوز رفتار دارویی و عوارض جانبی این عوامل ارائه می‌دهد. علاوه بر این داروها، ارتودنتیست‌ها در حرفه خود با بیماران ارتودنسی که برای پیشگیری یا درمان بیماری‌های مختلف اقدام به مصرف ویتامین‌ها، مواد معدنی و دیگر ترکیبات می‌کنند، مواجه می‌شوند بعضی از این داروها احتمال دارد که بر نتیجه کوتاه یا بلندمدت درمان‌های ارتودنسی تأثیرات شدیدی بگذارند اما در بسیاری از موارد دانسته‌ها در مورد طبیعت برهم کنش بین داروهایی خاص در ریمادلینگ بافت‌های استخوانی که باعث ریسک اثرات منفی می‌شود بسیار اندک است (۵)، بنابراین ارتودنتیست‌ها باید از فارماکولوژی داروها که باعث تغییر فیزیولوژی استخوان می‌شود اطلاع داشته باشند، چرا که این داروها می‌توانند درمان ارتودنسی را به تأخیر انداخته و Morbidity را افزایش دهند. هدف از این مطالعه مروری مشخص کردن مکانیسم عمل و تأثیر داروهای رایج مورد استفاده بر ریمادلینگ بافتی و حرکت ارتودنتیک دندان‌ها 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

درمان ارتودنسی بر این فرضیه استوار است که وقتی نیرویی به دندان اعمال شود، متعاقباً این نیرو به بافت‌های دربرگیرنده مجاور انتقال می‌یابد و در این بافت وقایع معین مکانیکی، شیمیایی و سلولی اتفاق می‌افتد که موجب تغییرات ساختاری شده و در نتیجه به حرکت دندان کمک می‌کند. تغییرات خاصی که در بافت استخوان پیرامون ریشه یک دندان در حال حرکت در طول ارتودنسی به وقوع می‌پیوندد به این طریق توصیف می‌شود که تحلیل استخوان در جهت فشار دیواره ساکت اتفاق افتاده و جلوی دندان در حال حرکت فضا ایجاد می‌کند، در حالی که رسوب استخوان در طرف کشش دیواره ساکت موجب حرکت دندان به سمت جلو می‌شود. این فاز اولیه حرکت دندان‌ها در درمان ارتودنسی یک التهاب حاد ایجاد می‌کند که مشخصه آن گشاد شدگی عروق پریودنتال است و حس درد یکی از عکس‌العمل‌های معمول بیماران در معرض نیروهای ارتودنسی است (۱). مولکول‌های تولید شده در بافت‌های مختلف بیمار، یا داروها و مواد غذایی که توسط بیمار مصرف می‌شود می‌تواند از طریق جریان خون، و تعامل یا سلول‌های متمرکز هدف به بافت‌های تحت فشار پارادنتال برسند. اثرات ترکیبی از نیروهای مکانیکی و یک یا بیشتر از یکی از این عوامل ممکن است بازدارنده، افزایش‌دهنده یا کمک کننده باشند (۲). طبق نظریه WHO در سال ۱۹۶۶، هرگونه محصول یا ماده که برای اصلاح سیستم‌های فیزیولوژیکی و وضعیت‌های پاتولوژیکی به منظور سود رساندن به شخص دریافت کننده استعمال می‌شود دارو نامیده می‌شود. (۳) ارتودنتیست‌ها اغلب برای کنترل درد ناشی از اعمال نیرو به بافت‌های

جدول ۱- مسکن‌ها و مخدرها

تأثیر	داروی مورد مطالعه	حیوان مورد مطالعه	سال	نام محقق
کاهش	ترامادول	موش	۲۰۱۲	Aghili و همکاران (۲)
بی‌تأثیر	Celecoxib	موش	۲۰۱۲	Hammad و همکاران (۹)
بی‌تأثیر	Paracetamol			
بی‌تأثیر	ketrolac			
کاهش	دیکلوفناک	موش	۲۰۱۱	Knop و همکاران (۱۲)
کاهش	دگزامتازون			
بی‌تأثیر	استامینوفن	موش	۲۰۰۹	Stabile و همکاران (۱۴)
بی‌تأثیر	Celecoxib			
کاهش	مورفین	موش	۲۰۰۹	Akhoundi و همکاران (۸)
کاهش	Celecoxib	موش	۲۰۰۸	Hauber Gameiro و همکاران (۱۳)
بی‌تأثیر	آسپرین	موش	۲۰۰۸	Gonzales و همکاران (۱۵)
بی‌تأثیر	استامینوفن			
کاهش	Celecoxib			
کاهش	پردنیزولون			
کاهش	Rofecoxib	موش	۲۰۰۷	Carlos و همکاران (۵)
بی‌تأثیر	Parecoxib			
بی‌تأثیر	Celecoxib			
کاهش	دیکلوفناک	موش	۲۰۰۶	de Carlos و همکاران (۱۶)
کاهش	Rofecoxib			
کاهش	آسپرین	موش	۲۰۰۶	Arias و Marquez Ovozco (۱۷)
بی‌تأثیر	استامینوفن			
کاهش	ایبوپروفن			
بی‌تأثیر	استامینوفن	خرگوش	۱۹۹۷	Roche و همکاران (۱۸)
کاهش	ایندومتاسین	موش	۱۹۹۷	Zhou و همکاران (۱۹)
بی‌تأثیر	استامینوفین	خوک	۱۹۹۶	Kcohoe و همکاران (۱۰)
کاهش	ایبوپروفین			
افزایش	Misoprostol			
کاهش	ایندومتاسین	خوک	۱۹۹۵	Giunta و همکاران (۲۰)
بی‌تأثیر	آسپرین	خوک	۱۹۹۲	Wong و همکاران (۲۱)
کاهش	آسپرین	موش	۱۹۹۱	Kogel و Kogel (۲۲)
کاهش	ایندومتاسین			
کاهش	ایندومتاسین	موش	۱۹۸۹	Mohammad و همکاران (۲۳)
کاهش	ایندومتاسین	گره	۱۹۸۶	Tunacay و Chumbley (۱۱)
بی‌تأثیر	فلوروپروفن	خرگوش	۱۹۸۴	Harris و Sandy (۲۴)

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

تمام تعداد مقالاتی که از طریق جستجو از (Medline) به دست آمد، ۳۵۳ مورد بود. با جستجو در (Cochrane library) و (Embase) 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 که به اختصار در جداول ۱ و ۲ به آن‌ها پرداخته شده است. نحوه استراتژی جستجو در نمودار ۱ آمده است.

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:

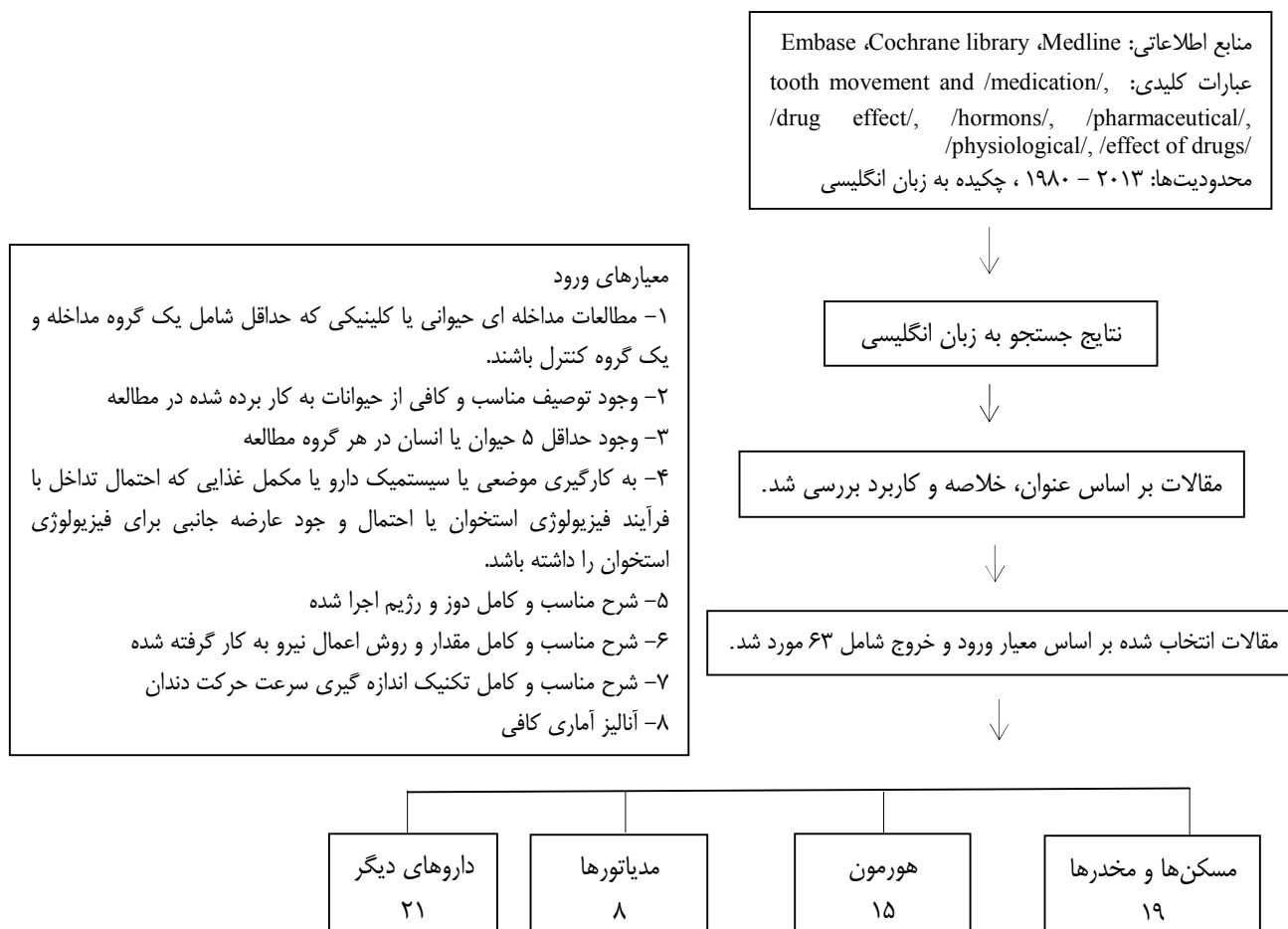
۱- مطالعات مداخله‌ای حیوانی یا کلینیکی که حداقل شامل یک گروه مداخله و یک گروه کنترل باشند.

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

جدول ۲- هورمون‌ها

تأثیر	داروی مورد مطالعه	حیوان مورد مطالعه	سال	نام محقق
افزایش	PTH	موش	۲۰۱۳	Li و همکاران (۲۵)
کاهش	اتینیل استرادیول	موش	۲۰۱۲	Olyaei و همکاران (۲۶)
افزایش	کاهنده استروژن	موش	۲۰۰۷	Arsalan و همکاران (۲۷)
بی‌تأثیر	Relaxin	موش	۲۰۰۷	Madan و همکاران (۲۸)
افزایش	Relaxin	موش	۲۰۰۵	Liu و همکاران (۲۹)
افزایش	کورتیکو استروئید	موش	۲۰۰۴	Kalia و همکاران (۳۰)
کاهش	استروژن	موش	۲۰۰۲	Haruyama و همکاران (۳۱)
افزایش	کاهنده استروژن	موش	۲۰۰۱	Takano و Yamashiro (۳۲)
افزایش	تیروکسین	موش	۲۰۰۰	Verna و همکاران (۳۳)
افزایش	PTH	موش	۲۰۰۰	Soma و همکاران (۳۴)
بی‌تأثیر	پردنیزولون	موش	۲۰۰۰	Ong و همکاران (۳۵)
افزایش	PTH	موش	۱۹۹۹	Soma و همکاران (۳۶)
افزایش	تیروکسین	موش	۱۹۹۸	Shiraz و همکاران (۳۷)
افزایش	کورتیکو استروئید	خرگوش	۱۹۹۲	Ashraf و همکاران (۳۸)



نمودار ۱- نحوه استراتژی جستجو

یافته‌ها

۱- مسکن‌ها و مخدرها

مخدرها

مخدرها به دو دسته اندوژن و اگزوژن تقسیم‌بندی می‌شوند این گروه دارویی می‌تواند باعث تداخل در متابولیسم استخوانی شود. گیرنده‌های مخدر (کاپا، دلتا و مو) در سلول‌های سیستم عصبی و دیگر سلول‌ها وجود دارند (۶) مخدرها می‌توانند موجب کاهش یا افزایش حرکت ارتودنتیک دندان‌ها شوند، برای مثال مخدرهای اندوژن با تعامل با نیتریک اکساید موجب افزایش سرعت حرکت دندان‌ها می‌شود ولی مخدرهای خارجی می‌توانند تأثیرات متفاوتی داشته باشند (۷) akhoundi و همکاران (۸) تأثیر مورفین بر روی حرکت ارتودنتیک دندان‌ها در موش‌ها مورد مطالعه قرار دادند که نشان داد تزریق موضعی ۵ mg/kg مورفین بعد از ۱۴ روز موجب کاهش سرعت حرکت دندان‌ها

شود در آزمایشی دیگر روی موش‌ها Aghili و همکاران (۲) عنوان کردند که تأثیر مصرف ترامادول با حرکت ارتودنتیک دندان‌ها با دوز استفاده شده رابطه دارد و در دوزهای بالاتر از ۱۰ mg/kg بعد از ۱۴ روز حرکت ارتودنتیک دندان‌ها کاهش پیدا می‌کند (۲).

NSAIDs

شایع‌ترین گروه دارویی که برای کنترل درد در ارتودنسی استفاده می‌شود (NSAIDs) هستند. این گروه اثرات ضد درد، ضدالتهابی و تب‌بری دارند و برای بسیاری از حالات مثل آرتريت روماتوئید، استئوآرتريت، نفرس، میگرن و دردهای بعد از جراحی تجویز می‌شوند (۹،۱۰). عملکرد این داروها بر اساس جلوگیری از عملکرد آنزیم سیکلواکسیژناز است که باعث تنظیم تولید پروستوگلاندین از اسید آراشیدونیک می‌شود. پروستوگلاندین‌هایی مثل پروستوگلاندین E2 و

در مطالعه‌ای Zhou و همکاران (۱۹) نشان دادند استفاده از ایندومتاسین با دوز ۴ mg/kg در موش‌ها باعث ایجاد اثر کوتاه مدت بازدارندگی روی حرکت مزیالی مولار که توسط اعمال نیروی ۴۰ mg القا شد می‌گردد مطالعات دیگر (۲۲،۲۳) نیروهای ۵۰ و ۶۰ یا ۱۰۰ gr را به ترتیب با دادن مقادیر ۲/۵ تا ۵mg/kg اعمال کردند، به ترتیب یک کاهش عمده در سرعت حرکت مولار در طول دوره آزمون از ۱۴ تا ۲۸ روز بدون توجه به سطح نیرو دیده شد تأثیر ایندومتاسین روی حرکت ارتودنتیک دندان‌های همچنین بر روی گربه‌ها و خوکچه‌ها مطالعه شد، در گربه‌ها حرکت مزیالی پری مولار سوم با القاء نیروی ۲۵۰ gr ایجاد شد، ایندومتاسین به صورت خوراکی به مقدار ۵ mg/kg در روز داده شد که نتیجه عمده آن کاهش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان بود (۱۱).

در مطالعه Guinta و همکاران (۲۰) بر روی خوکچه‌ها نیروی ۱۰۰ gr جدا کردن دندان‌های انسپرو اعمال شد و ایندومتاسین به مقدار ۱۰ mg/kg به آن‌ها داده شد. هر چند مستقیماً هیچ گونه حرکت دندان‌های اندازه‌گیری نشد، اما کاهش Turnover استخوان قویاً یک کاهش در حرکت ارتودنتیک دندان‌ها را مطرح می‌سازد.

اثر دیکلوفناک در مطالعه de Carlos و همکاران (۱۶) بر روی یک نمونه موش که در آن تبیینگ مزیالی مولار اول به وسیله یک نیروی ۵۰ یا ۱۰۰ gr ایجاد شد، مورد بررسی قرار گرفت. تزریق ۱۰ mg/kg دیکلوفناک باعث توقف کامل حرکت ارتودنتیک دندان‌ها شد.

Sandy و Harris (۲۴) در مطالعه خود نشان داد بعد از دادن ایبوپروفن به اندازه ۳۰ mg/kg، سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها به طور قابل‌ملاحظه‌ای کاهش یافت. از طرف دیگر، هیچ‌گونه اثر بازدارندگی در دوزهای پایین Flurbiprofen بر روی حرکت مزیالی مولارهای اول خرگوش با اعمال نیروی ۱۰۰ gr مشاهده نشد.

اثر تزریق موضعی Refecoxib ۱ mg/kg در یک نمونه موش که در آن حرکت مزیالی مولارهای اول توسط نیروی ۵۰ یا ۱۰۰ gr آغاز شده بود. در مطالعه de Carlos و همکاران (۱۶) مورد بررسی قرار گرفت. هیچ‌گونه حرکت ارتودنتیک دندان‌ها با نیروی ۵۰ gr اتفاق نیفتاد، اما با اعمال نیروی ۱۰۰ gr حرکت ارتودنتیک دندان آغاز شد، هر چند که در این مورد سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها نسبت به گروه کنترل بدون دارو کم بود.

پروستوگلاندین E1 مدیاتورهای مهمی در تحلیل استخوان هستند (۱۲،۱۱).

به طور کلی دو ایزوفرم از سیکلواکسیژناز وجود دارد. Cox1 که یک ایزوفرم ترکیبی است و Cox2 که القایی می‌باشد. Cox1 برای ایجاد هموستاز بافتی حائز اهمیت است، در حالی که Cox2 با القاء سایتوکاین‌ها ایجاد شده و در پیشرفت التهاب نقش دارد. بازدارنده‌های غیرانتخابی Cox مثل آسپرین، ایندومتاسین و ناپروکسن باعث تسکین درد در موارد التهابی می‌شوند (۱۳) در اوایل دهه ۱۹۹۰ آشکار شد که Cox1 باعث ساخت پروستوگلاندین که مسؤول حفاظت از مخاط است می‌شود در حالی که Cox2 در عکس العمل‌های التهابی به وجود می‌آید که در نتیجه ساخت پروستوگلاندین باعث ایجاد درد می‌شود (۱۴). یک گروه خاص از NSAIDs به اصطلاح Coxibs هستند این‌ها بازدارنده‌های خاص Cox2 هستند که برای کنترل استوآرتريت توسعه یافتند اما از آن‌ها همچنین در دردهای حاد یا مزمن استفاده می‌شود (۱۵،۳۹).

مطالعات روی اثرات NSAIDs در طول حرکت ارتودنتیک دندان‌های تجربی در حیوانات تماماً اثرات نسبتاً کوتاه مدت استفاده دارو را ارزیابی می‌کند. مطالعات کاهش در تعداد استئوکلاست جایی که پروستوگلاندین به طور مستقیم یا غیر مستقیم در تمایز استئوکلاست یا در تحریک آن‌ها درگیر هستند را نشان می‌دهد. این حالت در مورد آسپرین و فلوروپروفن (۲۴)، ایندومتاسین (۲۰)، ایبوپروفن (۱۷) صدق می‌کند هر چند تأثیر آن‌ها در کاهش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها چندان واضح نیست.

اولین و پرمصرف‌ترین داروی گروه NSAIDs؛ Asetylslyclic می‌باشد. Wong و همکاران (۲۱) نشان دادند استفاده از این دارو به مقدار ۶۵ mg/kg در خوک‌ها سرعت حرکت انسیزورهای لترال را با اعمال نیروی ملایم ۸ gr کاهش نمی‌دهد. در مطالعه دیگر سرعت حرکت انسیزورهای لترال در موش‌ها در نتیجه اعمال نیروی ۳۵ gr بعد از دادن آسپرین با دوز ۱۰۰ mg/kg دوبار در روز کاهش یافت (۱۷) همچنین تزریق موضعی Copper salicylate به مقدار ۱۷/۵ تا ۳۵ mg/kg منجر به کاهش چشمگیری در حرکت مزیالی مولار در موش‌ها بعد از اعمال نیروی ۵۰ یا ۱۰۰ gr شد (۲۲). تفاوت در نتایج می‌تواند به علت تفاوت در طرح مطالعات باشد.

در آزمایشی دیگر بر روی موش‌ها تأثیر استفاده کوتاه مدت Celecoxib بر حرکت ارتودنتیک دندان مورد بررسی قرار گرفت. کاربرد Celecoxib ۵۰ mg/kg بعد از ۲ روز تأثیری بر سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها نداشت (۱۴).

استامینوفن

استامینوفن یک مسکن بسیار متداول است، این دارو خاصیت ضدالتهابی ندارد و بنابراین هرچند که ساختار شیمیایی آن با NSAIDs مشابه است. اما نمی‌توان آن را در یک گروه دانست، اختلاف مهم دیگر آن است که اگرچه NSAIDs بازدارنده Cox1 و Cox2 است اما استامینوفن بازدارنده ی سومین ایزوفرم (Cox3) که تنها در مغز و نخاع فعال است می‌باشد در نتیجه استامینوفن کمترین اثر را روی سنتز پروستوگلاندین دارد (۱).

اثر استامینوفن روی حرکت ارتودنتیک دندان در خرگوش‌ها با دادن مقدار ۵۰۰ mg/kg در روز مورد بررسی قرار گرفت. با اعمال نیروی ۱۰۰ gr هیچ گونه اثری روی سرعت حرکت مزایلی مولار مشاهده نشد (۱۸). به طور مشابه در دو مطالعه بر روی موش‌ها کاربرد ۲۰۰ mg و ۴۰۰ mg در هر کیلوگرم استامینوفن در روز به مدت ۲ تا ۱۰ روز هیچ گونه اثری در سرعت جایابی دندان‌ها مشاهده نشد (۱۴، ۱۷). از آن جایی که استامینوفن اثری بر روی سرعت حرکت ارتودنتیک دندان‌ها با این مقادیر ندارد هر سه مطالعات نشان می‌دهند که این دارو می‌تواند به عنوان مسکن برای کنترل دردهای ناشی از ارتودنسی تجویز شود.

۲- هورمون‌ها

کورتیکواستروئید

کورتیکواستروئیدها یک دسته از هورمون‌های استروئیدی هستند که در قشر غده فوق کلیوی تولید می‌شود. این گروه در بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیکی مثل واکنش‌های استرسی، واکنش‌های ایمنی و التهابی، متابولیسم کربوهیدرات‌ها، کاتابولیزم پروتئین و سطوح الکترولیت خون درگیر هستند.

بعضی از کورتیکواستروئیدها مثل کورتیزول را گلوکوکورتیکوئید می‌نامند. این گروه عمدتاً در کنترل متابولیسم پروتئین- چربی و

کربوهیدرات درگیرند، اما خواص ضدالتهابی هم دارند. گلوکوکورتیکوئیدها همچنین در فیزیولوژی استخوان شرکت دارند، اما نحوه عملکرد آن‌ها هنوز روشن نیست. تشخیص داده شده که استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها می‌توانند گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدها را فعال کنند (۴۰).

اثر ضدالتهابی این داروها به علت بلاک کردن غیر مستقیم فسفولیپاز A2 و سرکوب سنتز Cox2 و Cox1 می‌باشد. این خاصیت منجر به جلوگیری از سنتز پروستوگلاندین و لوکوترین می‌شود. عملکرد سرکوب کنندگی سیستم ایمنی به علت ممانعت از Interleukins و IFN-r است.

Ashcraft و همکاران (۳۸) تأثیر کورتیزون بر حرکت ارتودنتیک دندان در خرگوش‌ها را بررسی کردند. کورتیزون استات در دوز ۱۵ mg/kg برای مدت ۴ روز قبل و در طول اعمال یک نیروی ارتودنسی حدوداً ۱۰۰ gr برای مدت ۱۴ روز، تزریق شد. در مقایسه با گروه کنترل این رژیم باعث افزایش چشمگیری در سرعت حرکت ارتودنتیک دندان شد. همچنین سرعت ریلیس در گروه مورد آزمایش نسبت به گروه کنترل سریع‌تر بود.

در مطالعه دیگر پردنیزولون در دوز ۱ mg/kg در موش‌ها برای یک دوره ۱۲ روزه و بعد از آن یک دوره تجربی ۱۲ روزه داده شد، در طول فاز دوم مطالعه، مولار اول با نیروی ۳۰ gr حرکت مزایلی داشت. این درمان اثر مهمی روی سرعت حرکت ارتودنتیک دندان نداشت (۳۵). همین طرح تجربی در مطالعه Kalia و همکاران (۳۰) که در آن متیل پردنیزولون در دوز ۸ mg/kg داده می‌شد، به کار برده شد. در یک گروه آزمایشی یک پرئود القایی ۷ هفته‌ای به کار گرفته شد. سپس حرکت ارتودنتیک دندان برای ۳ هفته با یک نیروی ۲۵ gr اجرا شد، که منجر به افزایش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان گردید. به هر حال در گروه آزمایشی دیگر بدون دوره القایی، متیل پردنیزولون تأثیری روی سرعت حرکت ارتودنتیک دندان نداشت.

تفاوت در نتایج این مطالعات احتمالاً نشان دهنده اثرات ترکیبی از دوز، بیج، دوره‌های القایی و فعالیت ضدالتهابی نسبی گلوکوکورتیکوئید به کار رفته است.

قرص ضدبارداری

قرص‌های ضدبارداری شامل استروژن سنتتیک (معمولاً اتینیل استرادیول) و پروژسترون هستند که استفاده از این داروها یکی از شایع‌ترین روش‌ها برای جلوگیری از بارداری است. مطالعات انجام شده نشان دهنده کاهش Turnover استخوانی حین استفاده از قرص‌های ضدبارداری با دوزهای مختلف پروژسترون است، بنابراین به نظر می‌رسد مصرف قرص‌های ضد بارداری احتمال تغییر سرعت حرکت ارتودنتیک دندان را به واسطه تغییر در متابولیسم استخوان ایجاد می‌کنند (۲۷،۴۱).

در یک مطالعه بر روی موش‌ها که انسیزورها با نیروی تقریبی ۳۰ gr در جهت دیستالی جابجا شدند کاهش چشمگیر حرکت ارتودنتیک دندان بعد از مصرف ۱۰۰ mc g/kg/day اتینیل استرادیول و ۱ mg/kg/day پروژسترون به مدت ۲ هفته از مصرف دارو مشاهده شد، همچنین تعداد استئوکلاست‌ها بعد از ۱۴۰ و ۷۰ روز از اعمال نیرو کاهش یافت (۲۶).

Relaxin

ریلکسین یک نوع هورمون بارداری است که قبل از تولد نوزاد ترشح می‌شود و باعث شل شدن دهانه گردن رحم و در نتیجه تسهیل زایمان می‌شود، ریلکسین همچنین بر روی روندهای فیزیولوژیک بسیاری مثل متابولیسم کلاژن، رگ سازی و جلوگیری از فیبروزیس تأثیر دارد بنابراین ریلکسین می‌تواند با تغییر در لیگامان پریودنتال به حرکت ارتودنتیک دندان تأثیر بگذارد (۴۲).

Madan و همکاران (۲۸) در مطالعه خود بر روی موش‌ها نیروی مزیالی کننده ۴۰ gr بر روی مولرهای ماگزیلا اعمال کردند، نتایج نشان داد که کاربرد موضعی ریلکسین تأثیر زیادی در سرعت حرکت دندان ندارد. اگرچه نسبت به گروه کنترل موجب کاهش استحکام مکانیکی لیگامان پریودنتال و افزایش لقی دندان می‌شود در مقابل Liu و همکاران (۲۹) نشان دادند که تزریق وریدی ۵/۳ gr/kg/day ریلکسین با اعمال نیروی ۴۰ gm بر روی مولرها می‌تواند موجب افزایش سرعت حرکت ارتودنتیک در بعد ساژیتال شود که دلیل این امر را به نحوه تجویز ریلکسین نسبت داده به نحوی که تزریق وریدی ریلکسین نسبت به تزریق زیر مخاطی تأثیرات به مراتب قوی‌تری از خود نشان می‌دهد.

هورمون پاراتیروئید

PTH توسط غده‌های پاراتیروئید ترشح می‌شود نقش عمده آن افزایش غلظت کلسیم در خون می‌باشد که متعاقباً باعث تحریک تحلیل استخوان می‌شود. حالت پاتولوژیک PTH پرکاری و کم کاری پاراتیروئید است. نتیجه کم کاری پاراتیروئید کمبود هورمون PTH فعال است. در مراحل اولیه پرکاری پاراتیروئید، تولید بیش از حد هورمون باعث تحلیل استخوان، کاهش تصفیه کلیه‌ای کلسیم و افزایش جذب کلسیم روده‌ای می‌شود که این موارد نهایتاً منجر به افزایش سطح کلسیم سرم می‌گردد. در پرکاری ثانویه، ترشح PTH به علت هیپوکلسمی افزایش یافته و درمان مستلزم تجویز مکمل ویتامین D3 یا فسفات است (۲۵،۴۳).

بسیاری از داده‌ها آزمایشگاهی و کلینیکالی نشان می‌دهد که استفاده روزانه در دوزهای کوتاه منجر به افزایش توده دانسیته و قدرت استخوان می‌گردد (۴۴). Teriparatide ترکیبی از بخش فعال PTH (1 through 34) است که برای درمان پوکی استخوان پیشرفته تجویز می‌شود. تزریق روزانه این دارو باعث تحریک استخوان سازی شده و منجر به افزایش دانسیته معدنی استخوانی می‌شود (۴۵).

تأثیر PTH روی حرکت ارتودنتیک دندان در موش‌ها در مطالعه Soma و همکاران (۳۶) مورد مطالعه قرار گرفت. تحریک چشمگیری در سرعت حرکت ارتودنتیک دندان توسط PTH بیرونی در روش وابسته به دوز اتفاق افتاد. اما این حالت فقط در صورتی است که کاربرد آن کم و بیش به طور مداوم از طریق اینفیوژن سیستمیک (۳۶) یا دریافت موضعی (۳۴) یک روز در میان به طریق آزادسازی آهسته باشد. دوز ۰/۱ تا ۱/۰ m در کیلوگرم در روز PTH کامل (1-84) به اندازه بخش (1-34) موثر بود. در یک گروه آزمایشی PTH در متیل سلولوز حل شده که این حالت ممکن است به عنوان کاربرد کوتاه مدت متناوب در نظر گرفته شود. به هر حال سرعت حرکت دندان افزایش یافت که احتمالاً علت می‌تواند تحریک Turnover استخوان باشد (۳۴).

هورمون تیروئید

تیروئید دو نوع هورمون تولید می‌کند، تیروکسین و کلسی تونین.

بحث و نتیجه گیری

مقالات بازبینی شده تقریباً منحصراً شامل مطالعات روی حیوانات بود، مطالعاتی که از نظر کلینیکالی به خوبی طراحی شده باشند تقریباً نادرند، تنوع زیاد در مدل‌های حیوانات، روش‌های دادن دارو و مشخصات نیرو مانع مقایسه داده‌های آزمایشات مختلف می‌شوند. اشکال عمده دیگر این است که قیاس مستقیم مطالعات آزمایشگاهی بر روی حیوانات و وضعیت کلینیکالی غیرممکن است. به هر حال تأثیر دارو به احتمال زیاد در وضعیت کلینیکالی و آزمایشگاهی در جهت مشابهی هستند.

گروه عمده‌ای از داروهای تجویز شده (داروهای ضد افسردگی و طیف وسیعی از آنتی‌بیوتیک‌ها) ممکن است اثرات جانبی ناخواسته‌ای را آنچنان که توسط Bartzela و همکاران (۱) بررسی شد در ارتودنسی داشته باشند. اما هیچ گونه اثری بر روی حرکت ارتودنتیک دندان از این داروها شناخته نشده است. بنابراین تمرکز ما بر روی دسته دیگری از داروها از قبیل ضدالتهاب‌ها، مسکن‌ها، کورتیکواستروئیدها، استروژن‌ها و دیگر هورمون‌ها و تنظیم کننده‌های کلسیم و همه آن‌هایی که احتمال اثرگذاری را روی سرعت حرکت ارتودنتیک دندان دارند، می‌باشد. بعضی از این گروه‌های دارویی اثر تحریک کنندگی و بعضی دیگر اثر بازدارندگی روی سرعت حرکت ارتودنتیک دندان دارند.

مهم‌ترین بازدارنده‌ها NSAIDsها هستند که اثرات ضدالتهابی و ضد درد دارند. هرچند که عملکرد آن‌ها مشابه است اما تأثیر متفاوتی در سرعت حرکت ارتودنتیک دندان دارند. مطالعات درباره تأثیر NSAIDs روی حرکت ارتودنتیک دندان در یک دوره نسبتاً کوتاه آزمایشی انجام شد. بنابراین یافته‌های حاصل از این مطالعات ممکن است تأثیر طولانی مدت استفاده از دارو را کمتر از مقدار واقعی تخمین زده باشد. از دیگر مسکن‌ها استامینوفن در رابطه با ارتودنسی مورد مطالعه قرار گرفت و هیچ اثری از آن بر روی حرکت ارتودنتیک دندان دیده نشد ولی مصرف مسکن‌های مخدر با تأثیر وابسته به دوز می‌تواند موجب کاهش حرکات دندان شوند.

کورتیکواستروئیدها و به ویژه گلوکوکورتیکوئید باعث تحریک حرکت ارتودنتیک دندان می‌شوند. اما این تحریک بستگی به فعالیت نسبی ضدالتهابی کورتیکواستروئید و پروتکل دادن دارو دارد. دادن PTH به صورت موضعی یا سیستمیک باعث افزایش سرعت حرکت

تیروکسین یک Prohormone است که می‌تواند به فرم فعال خود Tri-Iodothyronine (T3) تغییر یابد. این هورمون فعال بر روی فعالیت و متابولیسم سلول‌ها تأثیر گذاشته و نقش بسیار مهمی در رشد و نمو فیزیکی دارد. به علاوه T4 در جذب کلسیم روده تأثیر دارد. در نتیجه می‌توان گفت این هورمون به طور غیر مستقیم در Bone turnover دخالت دارد (۱).

تأثیر تیروکسین بیرونی بر روی حرکت ارتودنتیک دندان در یک نمونه موش که در آن نیروی ۲۵ cn روی مولار اول به مدت ۲۱ روز اعمال می‌شد، بررسی شد. بعد از یک دوره القایی ۴ هفته‌ای که در آن ۰.۰۳٪ تیروکسین به آب آشامیدنی اضافه شده بود یک افزایش مهم در حرکت ارتودنتیک دندان مشاهده شد (۳۳).

همچنین Shirazi و همکاران (۳۷) نشان دادند که مصرف تیروکسین از طریق دهان در دوز ۲۰ mg/kg/day، ۱۰، ۵ باعث تحریک وابسته به دوز حرکت دندان می‌شود.

استروژن

استروژن‌ها هورمون‌های جنسی زنانه هستند و ۳ فرم متفاوت دارد. اولین و مهم‌ترین شکل آن Estradiol است که از نخستین عادت ماهیانه تا یائسگی تولید شده و در تنظیم Estrous cycle نقش مهمی دارد. دومین فرم هورمون Estrone است که بعد از یائسگی هنگامی که مقدار کلی استروژن‌ها کاهش می‌یابد، تولید می‌شود. سومین فرم Estriol است که عمدتاً در دوران بارداری فعال می‌شود. رابطه بین کاهش استروژن‌ها بعد از یائسگی و پیشرفت پوکی استخوان مسلم است (۴۶).

در آزمایشی بر روی موش‌ها سرعت حرکت باکالی مولرها که توسط نیروی ۱۲/۵ gr در طول Estrous cycle در موش‌ها اعمال شد، نتایج نشان داد که سرعت حرکت دندان نسبت عکس با سطح استروژن دارد (۳۱) در مطالعه دیگر Yamashiro و Takano-Yamamoto (۳۲) به بررسی تأثیر برداشتن تخمدان روی حرکت با کولینگوالی دندان‌های مولار در موش که توسط نیروی ۱۰ gf ایجاد شده بود پرداختند. افزایش عمده‌ای در سرعت حرکت ارتودنتیک دندان دیده شد این مطالعات نشان دادند که مکمل‌های استروژن می‌تواند باعث کاهش سرعت حرکت ارتودنتیک دندان شود.

به هر حال انسان‌ها در روی زمین از هر فرهنگ و جامعه ای طیف وسیعی از مولکول‌ها را در فرم‌های اجزاء سازنده غذا یا دارو مصرف می‌کنند. مولکول‌های مربوط به داروها توسط پزشکان، دندانپزشکان، ارگان‌های بهداشتی و یا حتی خود بیماران تجویز و توصیه می‌شود. هدف از تجویز هر یک از داروها درمان بیماری خاصی است، اما این داروها همچنین اثرات سیستمیک بر روی بعضی از سیستم‌ها، ارگان‌ها، بافت‌ها و سلول‌ها دارند یعنی از این سیستم‌ها من جمله سیستم عصبی غدد درون ریز، سیستم ایمنی رگ‌ها و اسکلت‌ها می‌توانند به آسانی به حضور مولکول‌های مربوط به دارو در بدن واکنش داده و فانکشن خود را تغییر دهند. این چنین تغییراتی می‌تواند بر خط سیر و نتیجه فرآیندهای درمانی مثل درمان‌های ارتودنسی شدیداً تأثیر بگذارد بنابراین تهیه یک لیست کامل به وسیله ارتودنتیست باید اثرات هر یک از داروهای مصرفی را بررسی و تعیین کند و این یافته‌ها را به عنوان یک ابزار مهم برای دستیابی و پیش بینی متغیرهایی که احتمال اثرگذاری بر روی نتیجه درمان را دارند به کار گیرد.

ارتودنتیک دندان می‌گردد. عیناً همین تأثیر هنگامی که سنتز PTH داخلی برای مثال به واسطه یک رژیم کم کلسیم تحریک می‌شود، دیده می‌شود از طرف دیگر دادن PTH یا بخش فعال آن در کوتاه مدت بصورت متناوب یک اثر آنابولیک روی استخوان‌ها دارد. به هر حال هیچ گونه داده‌ای دال بر آن که این گونه رژیم غذایی اثر بازدارندگی روی حرکت ارتودنتیک دندان دارد، در دست نمی‌باشد (۴۴).
دادن تیروکسین بیرونی سرعت حرکت ارتودنتیک دندان را در یک طریقه وابسته به دوز افزایش می‌دهد. همچنین Calcitonin در تغییر شکل استخوان و هوموستاز کلسیم نقش دارد هرچند که هیچ گونه داده تجربی در مورد تأثیر آن روی سرعت حرکت ارتودنتیک دندان در دست نیست.

در مورد مکمل‌های استروژن، تعدیل کننده‌های خاصی گیرنده استروژن (مثل Raloxifene) و قرص‌های ضد حاملگی هم این رابطه صادق است. هرچند یک رابطه عکس بین استروژن‌ها و حرکت ارتودنتیک دندان پیشنهاد شد، دلیل قاطعی در مورد این تأثیر در مقالات موجود نیست.

منابع:

- 1- 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 Orthop.* 2009;135(1):16-6.
- 2- Aghili H, Moghadam MG, Yassaei S, Meybodi ARF, Tabatabaei SMA. Effect of tramadol at different doses on orthodontic tooth movement and bone resorption in rats. *Dent Research J.* 2013;10(3):337.
- 3- Krieger E, Jacobs C, Walter C, Wehrbein H. Current state of orthodontic patients under Bisphosphonate therapy. *Head Face Med.* 2013;9(1):10.
- 4- Terranova VP, Nishimura F. Periodontal ligament cells are chemotactic to fibroblast collagenase. *J Dent Res.* 1996;75(4):993-1001.
- 5- de Carlos F, Cobo J, Perillan C, Garcia MA, Arguelles J, Vijande M, et al. Orthodontic tooth movement after different coxib therapies. *Eur J Orthod.* 2007;29(6):596-9.
- 6- Nilforoushan D, Shirazi M, Dehpour AR. The role of opioid systems on orthodontic tooth movement in cholestatic rats. *Ang Orthod.* 2002;72(5):476-80.
- 7- Saper JR, Lake AE 3rd. Continuous opioid therapy (COT) is rarely advisable for refractory chronic daily headache: limited efficacy, risks, and proposed guidelines. *Headache.* 2008;48(6):838-49.
- 8- Akhoundi MS, Reza Dehpour A, Rashidpour M, Alaeddini M, Javad Kharazifard M, Noroozi H. The effect of morphine on orthodontic tooth movement in rats. *Aust Orthod J.* 2010;26(2):113.
- 9- Hammad SM, El-Hawary YM, El-Hawary AK. The use of different analgesics in orthodontic tooth movements. *Angle Orthod.* 2012;82(5):820-6.
- 10- 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.
- 11- Chumbley AB, Tuncay OC. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod.* 1986;89(4):312-4.
- 12- Knop LAH, Shintcovsk RL, Retamoso LB, Ribeiro JS, Tanaka OM. Non-steroidal and steroidal anti-inflammatory use in the context of orthodontic movement. *Eur J Orthod.* 2012;34(5):531-5.
- 13- Hauber Gameiro G, Nouer DF, Pereira Neto JS, Siqueira VC, Andrade ED, Duarte Novaes P, et al. Effects of short-and long-term celecoxib on orthodontic tooth movement. *Angle Orthod.* 2008;78(5):860-5.
- 14- Stabile A, Stuani M, Leite-Panissi C, Rocha M. Effects of short-term acetaminophen and celecoxib treatment on orthodontic tooth movement and neuronal activation in rat. *Brain Res bul.* 2009;79(6):396-401.
- 15- Gonzales C, Hotokezaka H, Matsuo K-I, Shibazaki T, Yozgatian JH, Darendeliler MA, et al. Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod.* 2009;79(4):715-26.

- 16- de Carlos F, Cobo J, Díaz-Esnal B, Arguelles J, Vijande M, Costales M. Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *Am J Orthod Dentofacial Orthoped.* 2006;129(3):402-6.
- 17- Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130(3):364-70.
- 18- Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod.* 1997;67(3):231-6.
- 19- Zhou D, Hughes B, King GJ. Histomorphometric and biochemical study of osteoclasts at orthodontic compression sites in the rat during indomethacin inhibition. *Arch Oral Biol.* 1997;42(10):717-26.
- 20- Giunta D, Keller J, Nielsen FF, Melsen B. Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;108(4):361-6.
- 21- Wong A, Reynolds EC, West VC. The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992;102(4):360-5.
- 22- Kögel A, Kögel J. To influence the mechanical load periodontium during orthodontic tooth movement induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs in Tierexperiment. *Fortschritte der Kieferorthopädie.* 1991;52(4):204-11.
- 23- Mohammed AH, Tatakis DN, Dziak R. Leukotrienes in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989;95(3):231-7.
- 24- Sandy J, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *The European Journal of Orthodontics.* 1984;6(3):175-82.
- 25- Li F, Li G, Hu H, Liu R, Chen J, Zou S. Effect of parathyroid hormone on experimental tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013;144(4):523-32.
- 26- Olyaei P, Mirzakouchaki B, Ghajar K, Seyyedi SA, Shalchi M, Garjani A, et al. The effect of oral contraceptives on orthodontic tooth movement in rat. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(1):e146-50.
- 27- Arslan SG, Arslan H, Ketani A, Hamamci O. Effects of estrogen deficiency on tooth movement after force application: an experimental study in ovariectomized rats. *Acta Odontol Scand.* 2007;65(6):319-23.
- 28- Madan MS, Liu ZJ, Gu GM, King GJ. Effects of human relaxin on orthodontic tooth movement and periodontal ligaments in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(1):8-e1.
- 29- Liu ZJ, King GJ, Gu GM, Shin JY, Stewart DR. Does human relaxin accelerate orthodontic tooth movement in rats? *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1041:388-94.
- 30- Kalia S, Melsen B, Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod Craniofac Res.* 2004;7(1):26-34.
- 31- Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda H, Mitani H. Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2002;81(6):406-10.
- 32- Yamashiro T, Takano-Yamamoto T. Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J Dent Res.* 2001;80(9):1858-61.
- 33- Verna C, Dalstra M, Melsen B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *Eur J Orthod.* 2000;22(4):343-52.
- 34- Soma S, Iwamoto M, Higuchi Y, Kurisu K. Effects of continuous infusion of PTH on experimental tooth movement in rats. *J Bone Miner Res.* 1999;14(4):546-54.
- 35- Ong CK, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthod.* 2000;70(2):118-25.
- 36- Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, et al. Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *J Dent Res.* 2000;79(9):1717-24.
- 37- Shirazi M, Dehpour A, Jafari F. The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats. *J Clin Pediatr Dent.* 1998;23(3):259-64.
- 38- Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1992;102(4):310-9.
- 39- Laudanno O, Cesolari J, Esnarriaga J, Rista L, Piombo G, Maglione C, et al. Gastrointestinal damage induced by celecoxib and rofecoxib in rats. *Dig Dis Sci.* 2001;46(4):779-84.
- 40- Angeli A, Dovio A, Sartori M, Masera R, Ceoloni B, Prolo P, et al. Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966(1):97-107.
- 41- Vescovi JD, VanHeest JL, De Souza MJ. Short-term response of bone turnover to low-dose oral contraceptives in exercising women with hypothalamic amenorrhea. *Contracept.* 2008;77(2):97-104.
- 42- Samuel CS, Butkus A, Coghlan JP, Bateman JF. The effect of relaxin on collagen metabolism in the nonpregnant rat pubic symphysis: the influence of estrogen and progesterone in regulating relaxin activity. *Endocrinol.* 1996;137(9):3884-90.
- 43- Shinoda Y, Kawaguchi H, Higashikawa A, Hirata M, Miura T, Saito T, et al. Mechanisms underlying catabolic and anabolic functions of parathyroid hormone on bone by combination of culture systems of mouse cells. *J Cell Biochem.* 2010;109(4):755-63.
- 44- Ohshima S, Kobayashi H, Yamaguchi N, Nishioka K, Umeshita Sasai M, Mima T, et al. Expression of osteopontin at sites of bone erosion in a murine experimental arthritis model of collagen induced arthritis: Possible involvement of osteopontin in bone destruction in arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1094-101.
- 45- Kaback LA, Soung DY, Naik A, Geneau G, Schwarz EM, Rosier RN, et al. Teriparatide (1-34 human PTH) regulation of osterix during fracture repair. *J Cell Biochem.* 2008;105(1):219-26.
- 46- Herter LD, Accetta SG. Contraception and pregnancy in adolescence. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77(Supl 2):170-8.