

The Effect of Amitriptyline and Sertraline on the Tooth Movement, Root Resorption and Alveolar Bone Remodeling After Load Application in Dogs

Mehdi Rafiei¹ 
Sousan Sadeghian² 

1. **Corresponding Author:** Assistant Professor, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

Email: mehdi.rafeei@khuif.ac.ir

2. Assistant Professor, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

Abstract

Introduction: Antidepressant drugs are the most commonly prescribed classes of pharmacologic agents in the public. The drugs have been shown to have a role in the regulation of bone cell function and as a result affecting the orthodontic tooth movements. The aim of this study was to determine the effect of Amitriptyline and Sertraline on the tooth movement, root resorption and alveolar bone remodeling after load application in dogs.

Materials & Methods: In this experimental study, 9 male dogs were randomly divided into three groups, first group sertraline, second group Amitriptyline and the control group (normal saline). A nickel titanium spring (200 gr) was used between second premolar and canine after 1st premolar extraction. After 2 months, the reduction of distance between 2nd premolar and canine was measured. The percentages of root resorption and bone formation were determined. The data were analyzed using repeated measures analysis at significance level of 0.05.

Results: In the three groups of amitriptyline, sertraline and control, the mean of teeth movement (p value = 0.483), external root resorption (p value = 0.608), total bone mineral density (p value = 0.078), bone formation percentage (p value = 0.616) and immature and lamellar bone formation (p value = 0.083), there was no statistical difference in any group and in premolar teeth

Conclusion: The rate of tooth movement and the percentages of bone formation and root resorption in dogs decreased with systemic administration of amitriptyline and sertraline; although this reduction was not statistically significant in comparison with control group.

Key words: Bone remodeling, Antidepressive Agents, Root resorption.

Received: 5.9.2020

Revised: 27.11.2020

Accepted: 29.12.2020

How to cite: Rafiei M, Sadeghian S. The Effect of Amitriptyline and Sertraline on the Tooth Movement, Root Resorption and Alveolar Bone Remodeling After Load Application in Dogs. J Isfahan Dent Sch 2021; 17(1): 64-72.

اثر سرتالین و آمی تریپتیلین بر حرکت دندانی، تحلیل ریشه، ریمودلینگ استخوان آلوئولار طی اعمال نیروی ارتودنسی در سگ

۱. نویسنده مسؤول: استادیار، گروه ارتودنسی، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.
Email: mehdi.rafieei@khuisf.ac.ir

مهدی رفیعی^۱ ID

سوسن صادقیان^۲ ID

۲. استادیار، گروه ارتودنسی، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.

چکیده

مقدمه: داروهای ضد افسردگی جزء داروهای پرمصرف در میان افراد جامعه می‌باشند. این داروها ممکن است اثراتی در تنظیم عملکرد سلولی استخوان داشته و در نتیجه؛ مقادیر حرکت دندانی طی اعمال نیروهای ارتودنسی را تحت تأثیر قرار دهد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین اثر داروهای سرتالین و آمی تریپتیلین بر روی میزان حرکات دندانی و ریمادلینگ استخوان آلوئولار طی اعمال نیروی ارتودنسی در سگ بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۹ سگ نر بالغ به صورت تصادفی در سه گروه سه‌تایی، گروه اول داروی سرتالین، گروه دوم داروی آمی تریپتیلین و گروه شاهد (نرمال سالین) تقسیم شدند. بعد از کشیدن دندان پرمولر اول در هر کوادرنات، یک فنر نیکل تیتانیومی با نیروی ۲۰۰ گرم در حد فاصل بین دندان کانین و پرمولر دوم متصل و فرم داده شد. در پایان ماه دوم، فاصله بین دندان‌های کانین و پرمولر دوم اندازه‌گیری شده و سپس درصد تحلیل ریشه و میزان تشکیل استخوان به صورت کلی و میزان تشکیل استخوان به تفکیک نوع استخوان (woven و lamellar) توسط پاتولوژیست تعیین گردید. برای تحلیل داده‌ها از آزمون آماری t-test استفاده شد ($\alpha = 0/05$).

یافته‌ها: در سه گروه آمی تریپتیلین، سرتالین و شاهد، میانگین میزان حرکت دندان ($p \text{ value} = 0/483$)، میزان تحلیل ریشه ($p \text{ value} = 0/608$)، میانگین رسوب کلی استخوان ($p \text{ value} = 0/078$)، درصد تشکیل استخوان نابالغ ($p \text{ value} = 0/616$) و درصد تشکیل استخوان لاملار ($p \text{ value} = 0/083$)، در هیچ گروه و در هیچ کدام از دندان‌های پرمولر تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: میزان حرکت دندان و میزان رسوب استخوان و تعداد تراپیکولاهای تحلیلی ریشه در سگ، با مصرف سیستمیک داروی آمی تریپتیلین و سرتالین کاهش یافته که از نظر آماری نسبت به گروه شاهد معنی‌دار نبود.

کلید واژه‌ها: ریمودلینگ استخوان، داروی ضد افسردگی، تحلیل ریشه.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۰/۹

تاریخ اصلاح: ۱۳۹۹/۹/۷

تاریخ ارسال: ۱۳۹۹/۶/۱۵

استناد به مقاله: رفیعی مهدی، صادقیان سوسن. اثر سرتالین و آمی تریپتیلین بر حرکت دندانی، تحلیل ریشه، ریمودلینگ استخوان آلوئولار طی اعمال نیروی ارتودنسی در سگ. مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان. ۱۴۰۰؛ ۱۷(۱): ۶۴-۷۲.

مقدمه

حرکت فیزیولوژیک دندان، فرایند آهسته‌ای است که اغلب در جهت اکلوزال در استخوان اسفنجی و یا به علت رشد در استخوان کورتیکال رخ می‌دهد (۱). مشخصه‌ی حرکت دندان‌ی که توسط نیروی ارتودنسی القا شده، تغییرات ریمودلینگ در بافت‌های دندان‌ی و پرپودنتال است. دو روند مرتبط باهم که در حرکات ارتودنتیک دندان‌ی نقش دارند: ۱- خم کردن استخوان آلئولار و ۲- ریمودلینگ بافت‌های پرپودنتال شامل سمان دندان، لیگامان پرپودنتال، استخوان آلئولار و لثه است. نیروی اعمال شده باعث فشار روی استخوان آلئول و لیگامان پرپودنتال در یک سمت و کشش در سمت مخالف می‌شود (۱).

تحلیل استخوان مشخصه‌ی بافت‌های لیگامان پرپودنتال تحت فشار است، در حالی که قرارگیری لیگامان پرپودنتال برای تحلیل استخوان و حرکت دندان‌ی لازم است. مطالعات فراوانی نشان داده است که سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر TNF، IL-1 و IL-8 با تنظیم تمایز استئوکلاست و بیان ماتریکس متالوپروتئاز، نقش مهمی در حرکت دندان‌ی طی درمان ارتودنسی بازی می‌کنند. عواملی که بر تولید و یا عملکرد این سایتوکاین‌ها اثر می‌گذارند، آثار تنظیمی بر میزان حرکت دندان‌ی طی ارتودنسی دارند (۲).

از آن‌جایی که پروستاگلاندین E نقش مهمی در آبشار سیگنال‌های که منجر به حرکت دندان می‌شود ایفا می‌کند، می‌توان انتظار داشت که بازدارنده‌های فعالیت آن، حرکت دندان را تحت تأثیر قرار دهند.

داروهایی که روی فعالیت پروستاگلاندین‌ها اثر می‌گذارند و لذا ممکن است پاسخ ایجاد شده در قبال نیروی ارتودنسی را تحت تأثیر قرار دهند شامل داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای (دوگزین، آمی‌تریپتیلین و ایمپ‌پرامین)، عوامل ضد آریتمی (پروکائین آمید)، داروهای ضد مالاریا (کینین، کلروکین) و متیل‌گزانتین‌ها است. لذا امکان مواجهه با پاسخ‌های غیر معمول به نیروی ارتودنسی در افرادی که از این داروها استفاده می‌کنند وجود دارد. (۳).

Laekeman و همکاران (۴) در مطالعه‌ی خود به این نتیجه رسیدند که بیماران افسرده‌ی استفاده‌کننده از داروهای ضد افسردگی، مواد معدنی استخوانی بیشتری نسبت به افراد سالم از دست می‌دهند. همچنین Hodge و همکاران (۵) نیز نشان دادند SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor) عملکرد سلول‌های استخوانی را مهار کرده، بنابراین استفاده‌ی مزمن از این داروها باعث از دست رفتن استخوان می‌شود. با توجه به افزایش روزافزون بیماری افسردگی و متعاقب آن مصرف داروهای ضد افسردگی، اهمیت این داروها نیز افزایش یافته است (۶) و درصد قابل توجهی از افراد کاندیدای دریافت درمان‌های ارتودنسی، ممکن است جهت رفع افسردگی از این داروها استفاده کنند.

به عنوان مثال آمی‌تریپتیلین، یک ممانعت‌کننده از بازجذب سروتونرژیک و نورآدرنرژیک (Serotonin-SNRI) است که به طور گسترده در درمان افسردگی مآثر و انواع مختلف درد، شامل دردهای نوروپاتیکیک و میگرن استفاده می‌شود و از آن‌جایی که خاصیت ضدالتهابی و اثر آنتاگونیستی روی پروستاگلاندین دارد، می‌تواند در درمان ارتودنسی تداخل کند.

داروی ضد افسردگی سرتالین از خانواده‌ی داروهای ضد افسردگی مهارکننده‌ی برداشت مجدد انتخابی سروتونین (SSRI) است که تبادل مولکول‌های شیمیایی موجود در مغز را برقرار کرده و می‌تواند موجب بهبود علائم بیماری‌های افسردگی، اضطراب و وسواس گردد و از آن‌جایی که خاصیت ضدالتهابی و اثر آنتاگونیستی روی پروستاگلاندین دارد در درمان ارتودنسی تداخل ایجاد نماید (۷).

نتایج مطالعه‌ی Albani و همکاران (۸) بر روی موش‌های آزمایشگاهی نشان داد که استفاده‌ی مزمن از داروی فلوکستین و ایمپ‌پرامین باعث کاهش مدیاتورهای التهابی در هیپوتالاموس موش شد.

Mtabaji و همکاران (۹) به این نتیجه رسیدند که

به علت نزدیکی به دندان‌های پرمولر دوم و امکان مداخله با حرکات دندانی کشیده شده و یک فنر حلقوی بسته از جنس نیکل تیتانیوم (Close coil spring with eyelets, size 9F, G& H wire Co., USA) که در فاصله‌ی مورد نظر نیروی ۲۰۰ گرمی (نیروی مناسب برای حرکت دندان) را اعمال می‌نماید توسط دو حلقه ساخته شده از لیگاجور وایر ۰/۱۴ اینچ (CREATIVE, China) که دور دندان‌های کانین و پرمولر دوم قرار گرفته و توسط کامپوزیت روی سطح دندان محکم گردید و در محل قرار داده شد.

در نهایت اندازه‌گیری فاصله‌ی بین دو دندان بر روی دو نقطه تعیین شده دیستال تاج دندان کانین مزیال تاج دندان پرمولر دوم که توسط فرز علامت گذاری شده بود، توسط کولیس دیجیتالی انجام گردید.

تزریق دارو در گروه سرتالین (دکتر عبیدی، ایران) به صورت روزانه ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و در گروه آمی‌تریپتیلین (دکتر عبیدی، ایران) به صورت ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم از ابتدای مطالعه انجام گردید و در گروه شاهد ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم فسفات سالین با خاصیت بافری یه صورت روزانه صورت گرفت.

در پایان هر ماه از شروع مطالعه، فاصله‌ی بین دندان‌های کانین و پرمولر دوم اندازه‌گیری شده و بعد از پایان ماه دوم، دندان پرمولر دوم همراه با استخوان اطراف جهت انجام مطالعات هیستولوژیک خارج گردید تا درصد تحلیل ریشه و میزان تشکیل استخوان به تفکیک نوع استخوان (woven و lamellar) توسط پاتولوژیست توسط نرم‌افزار نیلو (Nilu pathology image analyzer, Iran) تعیین گردد. با مقایسه‌ی میزان حرکت دندانی بین سه گروه تأثیر داروی سرتالین و آمی‌تریپتیلین روی میزان حرکات دندانی بررسی گردید.

میزان رسوب استخوان و مساحت ناحیه‌ی تحلیل رفته ی ریشه به مساحت کلی ریشه توسط پاتولوژیست اندازه‌گیری شد و جهت اطمینان از نتایج، ۲ بار با فاصله‌ی ۴ هفته، تکرار گردید.

داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای به صورت آنتاگونیستی در برابر پروستوگلاندین E2 عمل می‌کند.

اگرچه اثرات داروهای ضد افسردگی بر استخوان آلوئول و حرکت دندانی تا حدودی بررسی شده ولی مطالعات موجود در این زمینه کافی نیست و همچنین به دلیل شیوع بالای مصرف داروهای ضد افسردگی در جامعه‌ی ایرانی، هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر داروهای ضد افسردگی سرتالین و آمی‌تریپتیلین را بر روی حرکات دندانی و استخوان آلوئولار سگ می‌باشد و بر اساس فرضیه‌ی صفر داروهای ضد افسردگی سرتالین و آمی‌تریپتیلین بر روی حرکات دندانی و استخوان آلوئولار تأثیری ندارد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی- حیوانی، تعداد ۹ رأس سگ نر بالغ، دارای سلامت کامل و سیستم دندانی کامل و عدم وجود تجویز دارو یا آزمایشات قبلی بر روی حیوان که در شرایط یکسان نگهداری شدند، انتخاب شدند و سگ‌هایی که قبلاً آزمایش دیگری روی آن‌ها انجام شده بود و یا دندان‌های پرمولر یا کانین مناسب برای انجام تحقیق را نداشتند از مطالعه خارج شدند.

نمونه‌ها به صورت تصادفی به سه گروه ۳ تایی تقسیم گردید: گروه مورد اول دریافت‌کننده‌ی داروی آمی‌تریپتیلین، گروه مورد دوم دریافت‌کننده‌ی داروی سرتالین و گروه شاهد، دریافت‌کننده فسفات سالین با خاصیت بافری می‌باشند. در هر سگ ۴ ناحیه (سمت راست فک بالا، راست فک پایین، چپ فک بالا و چپ فک پایین) مورد بررسی قرار گرفت.

به علت نازک و کوتاه بودن ریشه دندان‌های پرمولر اول در نژاد سگ انتخابی (پس از مشاوره با دامپزشک) دندان‌های پرمولر دوم به عنوان واحد حرکت و دندان‌های کانین (به علت ریشه‌ی بلند آن‌ها) به عنوان واحد انکورجیج انتخاب شدند. با تهیه‌ی رادیوگرافی پری‌اپیکال از سلامت دندان‌های پرمولر دوم اطمینان حاصل شد. سپس دندان‌های پرمولر اول

میانگین میزان تحلیل ریشه ($p \text{ value} = 0/608$) و رسوب کلی استخوان (TBF (Total bone formation) ($p \text{ value} = 0/078$) در هر سه گروه مورد آزمایش و در هیچ کدام از دندان‌های پرمولر تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت.

میانگین درصد تشکیل استخوان نابالغ (Woven bone formation) WBF ($p \text{ value} = 0/616$) و استخوان لاملار (LBF (Lamellar bone formation) ($p \text{ value} = 0/083$) در هر سه گروه و در هیچ کدام از دندان‌های پرمولر تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت (جدول ۱).

داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون‌های آماری t-test و نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ (IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل شدند و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین میزان حرکت دندان در سه گروه آمی‌تریپتیلین، سرتالین و شاهد در هیچ گروه و در هیچ کدام از دندان‌های پرمولر تفاوت آماری معنی‌دار وجود نداشت ($p \text{ value} = 0/483$).

جدول ۱: میزان حرکت دندان، تحلیل ریشه، رسوب کلی استخوان، تشکیل استخوان نابالغ و تشکیل استخوان لاملار در سه گروه آمی‌تریپتیلین، سرتالین و شاهد

p value	سرتالین		آمی‌تریپتیلین		متغیرها
	شاهد	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۴۸۳	۰/۹۲ \pm ۳/۶۸	۱/۰۷ \pm ۳/۷۷	۰/۵۶ \pm ۳/۱۷		حرکت دندان
۰/۶۰۸	۸/۳۳ \pm ۲/۴۱	۷/۹۲ \pm ۲/۲۶	۷/۹۶ \pm ۱/۷۵		تحلیل ریشه
۰/۰۷۸	۹/۷۹ \pm ۱/۹۹	۱۰/۹۲ \pm ۱/۶۲	۹/۵۴ \pm ۱/۸۴		رسوب کلی استخوان
۰/۶۱۶	۴/۲۵ \pm ۱/۱۰	۴/۴۶ \pm ۱/۰۱	۴/۱۲ \pm ۰/۹۳		تشکیل استخوان نابالغ
۰/۰۸۳	۵/۵۰ \pm ۱/۰۰	۶/۴۶ \pm ۰/۹۲	۵/۴۲ \pm ۱/۲۰		تشکیل استخوان لاملار

بحث

در مطالعات مختلفی از جمله Hajhashemi و همکاران (۱۰) و مطالعه Sawynok و Reid (۱۱) اثرات ضد التهابی آمی‌تریپتیلین به سایت‌های بالاتر از نخاع یعنی CNS نسبت داده شده است. همچنین اثرات ساداتیو داروی آمی‌تریپتیلین ممکن است باعث اثرات ضد التهابی آن در تجویز سیستمیک این دارو گردد.

دلیل بررسی داروی آمی‌تریپتیلین و سرتالین در این مطالعه اثرات ضد التهابی گزارش شده برای آن‌ها در مطالعات فوق و شیوع مصرف آن در درمان افسردگی‌ها و دردهای نوروپاتیکی و میگرن بود. همان‌طور که می‌دانیم طی اعمال نیروی ارتودنسی در ناحیه‌ی فشار، سایتوکاین‌هایی مانند پروستاگلاندین E2 و IL 1,6 و نیز TNF- α از سلول‌های PDL آزاد می‌شوند که منجر به ایجاد التهاب و افزایش RANKL گردید؛ و به دنبال آن استئوکلاست‌ها فعال شده و

با رد فرضیه‌ی صفر و بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، میزان حرکت دندان و تحلیل ریشه حین حرکت دندان و میزان رسوب استخوانی با مصرف سرتالین و آمی‌تریپتیلین در مدل حیوانی سگ کاهش داشت ولی از نظر آماری این کاهش معنی‌دار نبود.

در مورد مکانیسم اثر ضد التهابی ناشی از آمی‌تریپتیلین و سرتالین، مطالعات اندکی انجام گرفته است. با این حال تئوری شایع در مورد اثر ضد افسردگی آمی‌تریپتیلین و سرتالین بیان می‌کند که این داروها غلظت نوروترانسمیترهای مونوآمین مثل نوراپی‌نفرین و سروتونین را در سیناپس‌ها در سیستم عصبی مرکزی تغییر می‌دهد. احتمالاً همین مکانیسم باعث تغییر میزان التهاب محیطی نیز می‌شود.

طور که از نتایج مطالعه مشخص است میانگین حرکت دندان پرمولر دوم سگ تنها به میزان جزئی در گروه آزمون که به آن‌ها آمی‌تریپتیلین و سرترالین تجویز شده بود، کاهش یافته و این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبوده است.

به عبارتی با توجه به اینکه التهاب ناشی از فشار و کشش در PDL باعث حرکات ارتودنتیک دندان‌ها می‌شود، می‌توان اینگونه استدلال کرد که در مطالعه‌ی حاضر شاید علت معنی‌دار نبودن نتایج در گروه شاهد و آزمون را بتوان به کم بودن حجم نمونه نسبت داد.

اثرات داروهای ضد افسردگی دیگری بر روی سرعت حرکت دندان در مطالعات مشابه بررسی شده است. از جمله Rafiei و همکاران (۲۷)، کاهش در میزان حرکت دندان بعد از تجویز فلوکستین در موش را گزارش کردند. این اثر را می‌توان بر اساس اثرات ضد التهابی داروهای ضد افسردگی مانند فلوکستین که در مطالعات حیوانی متعدد نشان داده شده است، توجیه کرد (۱۰، ۱۹، ۲۶).

Siadat و همکاران (۲۸) در بررسی تأثیر داروی آمی‌تریپتیلین بر روی حرکت دندان نیز به نتایج مشابه نتایج مطالعه حاضر رسیدند. ولی نتایج مطالعه‌ی Mirhashemi و همکاران (۲۹) نشان دهنده‌ی افزایش میزان حرکت دندان به دنبال مصرف فلوکستین در موش آزمایشگاهی می‌باشد که با نتایج مطالعه‌ی حاضر مغایرت داشت.

در مطالعه‌ی هیستولوژیک Reitan (۳۰) در مورد حرکت ارتودنتیک دندان در حیوانات، نشان داده شده است که ضایعات اولیه و پیشرفته‌ی تحلیل ریشه مشابه با فاز تحلیلی در دوره‌ی ریمودلینگ استخوان تراپکولار است، که این نواحی تحلیل رفته متعاقباً با سمان سلولار ترمیم می‌شود.

التهاب ایجاد شده طی حرکت دندان، باعث فعال شدن ادنتوکلاست‌ها و تحلیل خارجی ریشه در اثر آزاد شدن آنزیم‌های تحلیل برنده‌ی بافت سخت می‌شوند. مؤید اثر استئوکلاست‌ها و ادنتوکلاست‌ها در میزان تحلیل ریشه، مطالعاتی است که بر روی اثر میزان استرس بر میزان تحلیل ریشه در طی حرکت ارتودنتیک دندان انجام شده است.

باعث تحلیل استخوان در ناحیه فشار و ایجاد حرکات دندان‌گردید (۱۲). حال اگر بتوان به طریقی این فرایند التهابی در سمت فشار را کاهش داد، شاید بتوان میزان حرکات دندان‌ها را کمتر نمود. از جمله مطالعاتی که در مورد اثرات داروهای ضد افسردگی بر روی پروستوگلاندین‌ها انجام شده است، می‌توان به مطالعه‌ی Lee (۱۳) و Mtabaji و همکاران (۹) اشاره کرد.

Lee و همکاران نشان دادند که داروهای ضد افسردگی باعث پیشگیری از بیوسنتز پروستوگلاندین‌ها می‌گردند. Mtabaji و همکاران (۹) بیان کردند که داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای به صورت آنتاگونیستی در برابر پروستوگلاندین E2 عمل می‌کند.

مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که NSAIDs هم درد ناشی از حرکت ارتودنسی را به صورت مؤثر کاهش می‌دهند و هم توالی حرکت دندان را به وسیله‌ی مهار یا حداقل کاهش واکنش‌های التهابی و تحلیل استخوان مرتبط با حرکت دندان، تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱۴-۱۹) که با نتایج مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد. این اثر NSAIDs مشابه اثر مهار آمی‌تریپتیلین بر روی تولید واسطه‌های التهابی می‌باشد.

همان‌طور که اشاره شد، آمی‌تریپتیلین دارویی سروتونرژیک بوده و باعث افزایش سطح سروتونین در مغز می‌گردد (۲۰-۲۴) سروتونین علاوه بر عملکرد به عنوان یک نوروترانسمیتر، کارکردهای فیزیولوژیک متعدد دیگری در ارگان‌های محیطی بدن دارد (۲۵). در بدن انسان بیش از ۱۷ گیرنده برای سروتونین شناسایی شده‌اند و از جمله سلول‌های گیرنده‌ی سروتونین می‌توان استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها را نام برد (۲۶).

اثرات داروی آمی‌تریپتیلین و سرترالین بر روی میزان تحلیل و تشکیل استخوان می‌تواند از طریق همین تأثیر غیر مستقیم روی استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها باشد.

بنابراین امکان تداخل اثرات ضد التهابی با التهاب شروع‌کننده‌ی حرکات ارتودنتیک دندان‌ها وجود دارد که اهمیت کلینیکی این تئوری در طی این مطالعه بررسی گردید. همان

یافته بود که می‌تواند ناشی از کاهش اندک التهاب در PDL و هممانگ با کاهش جزئی در میزان تحلیل خارجی ریشه باشد. همچنین با کمتر شدن رسوب استخوان، تحلیل خارجی ریشه نیز کاهش یافته بود.

در نهایت کاهش میزان رسوب استخوان در گروه‌های آزمون نسبت به گروه شاهد و همچنین کاهش میزان تحلیل خارجی ریشه بیانگر کاهش التهاب در PDL در طی حرکت ارتودنتیک پرمولر دوم سگ می‌باشد که این کاهش در تشکیل استخوان و تحلیل ریشه مؤید کاهش در میزان حرکت در طی مدت مطالعه در گروه آزمون می‌باشد.

از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به وجود مشکلات در نگهداری بدون آسیب وسایل ارتودنسی در داخل دهان سگ‌ها و دبانند شدن متعدد وسایل و نیاز به باند مجدد آن‌ها در ویزیت‌های روزانه از سگ اشاره نمود. در انتها پیشنهاد می‌شود به بررسی ایمنوهیستوشیمی و رادیولوژیک اثرات داروهای ضد افسردگی بر مقادیر حرکات دندانی، ریمودلینگ استخوان و تحلیل ریشه در بیماران تحت درمان ارتودنسی نیز پرداخته شود. همچنین اثرات داخل سلولی داروهای ضد افسردگی بر روی استئوکلست‌ها نیز بررسی شود.

نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که میزان حرکت دندان و میزان رسوب استخوان و تعداد تراپکولاهای تحلیلی ریشه در سگ، با مصرف سیستمیک داروی آمی‌تریپتیلین و سرتالین کاهش یافته که از نظر آماری نسبت به گروه شاهد معنی‌دار نبود. این کاهش می‌تواند مربوط به اثرات ضد التهابی گزارش شده این دارو در مطالعات دارویی باشد.

استرس، محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال را تحت تأثیر قرار داده و از این طریق سیستم ایمنی را تغییر می‌دهد. چون استئوکلست‌ها و استئوبلاست‌ها از سیستم ایمنی مشتق می‌شوند، تغییر فعالیت آن‌ها از طریق استرس ممکن است میزان تحلیل ریشه را تحت تأثیر قرار دهد (۳۱). بنابراین مشخص می‌شود بیماران با سطح استرس بالا، میزان تحلیل ریشه‌ی زیادی نشان می‌دهند (۳۲).

بنابراین کاهش التهاب به دنبال مصرف آمی‌تریپتیلین می‌تواند باعث کاهش تحلیل ریشه به وسیله‌ی کاهش فعالیت استئوکلست‌ها گردد. در مطالعه‌ی حاضر نیز، کاهش میزان تحلیل ریشه به دنبال مصرف آمی‌تریپتیلین مشاهده شد.

کاهش جزئی تحلیل ریشه در گروه آزمون با کاهش جزئی مشاهده شده در حرکات دندانی در این گروه هماهنگ می‌باشد هر چند مانند میزان حرکت کلینیکی دندان، این کاهش در میزان تحلیل خارجی ریشه که به صورت غیرمستقیم بیانگر تعداد استئوکلست‌ها و میزان التهاب می‌باشد، آن قدر نیست که از نظر آماری معنی‌دار باشد.

بین تراکم استخوان و تحلیل ریشه نیز ارتباطی دیده شده است. دندان‌هایی که در مجاورت به استخوان کورتیکال تراکم حرکت داده می‌شوند، متحمل میزان بیشتری از تحلیل ریشه در مقایسه با مواردی که دندان در استخوان تراپکولار حرکت داده می‌شود، می‌گردند (۳۳). در مطالعات حیوانی، موش‌های صحرایی که دچار نقصان کلسیم بودند و در نتیجه‌ی تراکم استخوان آلوتول آن‌ها پایین‌تر بوده است، متعاقب حرکت دندان میزان تحلیل ریشه‌ی کمتری داشته‌اند (۳۱).

در مطالعه‌ی حاضر در اثر تجویز داروی آمی‌تریپتیلین و سرتالین میزان تشکیل استخوان تنها به میزان اندکی کاهش

References

1. Krishnan V, Davidovitch Z. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006; 129(4): 469-32.
2. Graber L, Vanarsdall R, Vig K, Graber L, Vanarsdall R, Vig K. Orthodontics current principles and techniques. 5th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2011. p. 247-85, 921.

3. Proffit W, Fields H. Contemporary orthodontics. 5th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2012. p. 278-312.
4. Laekeman G, Zwaenepoel L, Reyntens J, de VM, Casteels M. Osteoporosis after combined use of a neuroleptic and antidepressants. *Pharm World Sci* 2008; 30(5): 613-6.
5. Hodge JM, Wang Y, Berk M, Collier FM, Fernandes TJ, Constable MJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors inhibit human osteoclast and osteoblast formation and function. *Biol Psychiatry* 2013; 74(1): 32-9.
6. Wehrwein P. Astounding increase in antidepressant use by Americans [Online]. 2011 [cited 2011 Oct 20]; Available from: URL: <https://www.health.harvard.edu/blog/astounding-increase-in-antidepressant-use-by-americans-201110203624>.
7. Sansone RA, Sansone LA. SSRIs: bad to the bone? *Innov Clin Neurosci* 2012; 9(7-8): 42-7.
8. Alboni S, Benatti C, Montanari C, Tascetta F, Brunello N. Chronic antidepressant treatments resulted in altered expression of genes involved in inflammation in the rat hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 2013; 721(1-3): 158-67.
9. Mtabaji JP, Manku MS, Horrobin DF. Actions of the tricyclic antidepressant clomipramine on responses to pressor agents. Interactions with prostaglandin E2. *Prostaglandins* 1977; 14(1): 125-32.
10. Hajhashemi V, Sadeghi H, Minaiyan M, Movahedian A, Talebi A. Central and peripheral anti-inflammatory effects of maprotiline on carrageenan-induced paw edema in rats. *Inflamm Res* 2010; 59(12): 1053-9.
11. Sawynok J, Reid A. Antinociception by tricyclic antidepressants in the rat formalin test: differential effects on different behaviours following systemic and spinal administration. *Pain* 2001; 93(1): 51-9.
12. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167(2): 188-94.
13. Lee RE. The influence of psychotropic drugs on prostaglandin biosynthesis. *Prostaglandins* 1974; 5(1): 63-8.
14. Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod* 1997; 67(3): 231-6.
15. 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.
16. Polat O, Karaman AI. Pain control during fixed orthodontic appliance therapy. *Angle Orthod* 2005; 75(2): 214-9.
17. Bernhardt MK, Southard KA, Batterson KD, Logan HL, Baker KA, Jakobsen JR. The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120(1): 20-7.
18. Steen Law SL, Southard KA, Law AS, Logan HL, Jakobsen JR. An evaluation of preoperative ibuprofen for treatment of pain associated with orthodontic separator placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2000; 118(6): 629-35.
19. Sari E, Olmez H, Gurton AU. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004; 125(3): 310-5.
20. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009; 26(10): 1019-26.
21. Briley M, Moret C. Treatment of comorbid pain with serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. *CNS Spectr* 2008; 13(7 Suppl 11): 22-6.
22. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol* 2009; 89(2): 176-92.
23. Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfill X, Alegre C, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(12): 1741-6.
24. Young L. Post-herpetic neuralgia: a review of advances in treatment and prevention. *J Drugs Dermatol* 2006; 5(10): 938-41.
25. de Vernejoul MC, Collet C, Chabbi-Achengli Y. Serotonin: good or bad for bone. *Bonekey Rep* 2012; 1: 120.
26. Gustafsson BI, Thommesen L, Stunes AK, Tommeras K, Westbroek I, Waldum HL, et al. Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *J Cell Biochem* 2006; 98(1): 139-51.
27. Rafiei M, Sadeghian S, Torabinia N, Hajhashemi V. Systemic effects of fluoxetine on the amount of tooth movement, root resorption, and alveolar bone remodeling during orthodontic force application in rat. *Dent Res J (Isfahan)* 2015; 12(5): 482-7.

28. Siadat S, Sadeghian S, Heidarpour M, Razavi M, Izadi S. The effects of systemic prescription of amitriptyline on orthodontic tooth movement rate, root resorption and alveolar bone remodeling in dog. *Biomed pharmacol J* 2017; 10(3): 1537-44.
29. Mirhashemi AH, Ahmad Akhouni MS, Sheikhzadeh S, Momeni N, Dehpour A, Alaeddini M, et al. Effect of fluoxetine consumption on orthodontic tooth movement in rats. *Front Dent* 2015; 12(12): 882-9.
30. Reitan K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1960; 46(12): 881-900.
31. 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.
32. Davidovitch Z. The immune system possibly modulates orthodontic root resorption. In: Davidovitch Z, Mah J, editors. *Biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation*. Boston, MA: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics; 2000. p. 207-17.
33. Horiuchi A, Hotokezaka H, Kobayashi K. Correlation between cortical plate proximity and apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 114(3): 311-8.