

تأثیر سیکلوسپورین A روی حرکت ارتودنتیک دندان در رات نر

دکتر شهلا مؤمنی دانائی*، دکتر سیده مریم امیدخدا**، دکتر صغری بهمن پور***، دکتر حمیدرضا پاکشیر****، دکتر نادر تنیده*****

چکیده

سابقه و هدف: داروهای مهار کننده سیستم ایمنی که در درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شوند، با توجه به اثر آنها در ریمودلینگ استخوان می‌توانند بر حرکات دندانی به دنبال اعمال نیروی ارتودنسی نیز اثر ویژه‌ای داشته باشند. در این مطالعه اثر داروی خوراکی سیکلوسپورین A بر میزان حرکت دندان در Rat به دنبال اعمال نیروی ارتودنسی بررسی شده است.

مواد و روشها: در این مطالعه مورد - شاهدی، هشتاد Rat نر از نژاد Sprague-Dawley با وزن تقریبی ۲۸۰-۲۲۰ گرم به طور تصادفی در یکی از دو گروه شاهد و آزمایش قرار گرفتند. ۴ زیر گروه شاهد به منظور بررسی اثر حامل دارو (روغن زیتون) و تنش تراش دندان انسیزور بر حرکت دندان در دوره‌های ۱۵ و ۳۰ روزه و ۴ زیر گروه آزمایش جهت بررسی اثر دارو با میزان دارویی ۱۰ mg/kg و ۳۰ mg/kg (با روش Gastric gavages) هر یک برای دوره‌های ۱۵ و ۳۰ روزه، انتخاب شدند. دستگاه ثابت ارتودنسی شامل Niti coil spring بین دندان سنترال انسیزور و مولر اول در سمت راست در ماگزایلا بسته و با نیروی ۶۰ گرم فعال شد. جهت تعیین اختلاف در مقادیر ثبت شده در میزان حرکت دندان، از آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه و Tukey استفاده شد.

یافته‌ها: سیکلوسپورین A خوراکی با مقدار دارویی ۳۰ mg/kg در مدت ۳۰ روز و به گونه معنی‌داری سبب تسریع حرکت دندانی ($P < 0.05$) در Rat گردید. استرس تراش دندان و روغن زیتون به تنهایی موجب افزایش حرکت دندان نشدند.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های این بررسی و اثر چشمگیر سیکلوسپورین A بر حرکات دندانی در Rat می‌توان پیش‌بینی کرد که بیماران استفاده کننده از این دارو، در صورت نیاز و امکان درمان ارتودنسی، از حرکت دندانی بیشتری نسبت به افراد سالم برخوردار باشند.

کلید واژگان: حرکت ارتودنتیک دندان، سیکلوسپورین A Rat

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۱۰/۶ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۵/۱/۲۸ تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۸۵/۱/۲۹

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دوره ۲۵، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۶، ۲۱۵-۲۰۹

مقدمه

واسطه‌ای (Neurotransmitter) مشاهده می‌شوند. از این رو، داروهای مؤثر بر سیستم ایمنی یا سیستم عصبی ممکن است روی فعالیت سلولی مورد نیاز برای ریمودلینگ بافت‌های ساپورت کننده دندان نیز اثر بگذارند(۱). یکی از داروهای مؤثر بر سیستم ایمنی که امروزه مورد استفاده زیادی قرار گرفته و به عنوان یک داروی منحصر به فرد مهار کننده سیستم ایمنی (ایمونوساپرسیو) شناخته شده است، داروی سیکلوسپورین A (CsA) می‌باشد. این دارو برای بیماران نیازمند به پیوند اعضا و بسیاری از اختلالات

درمان ارتودنسی به واکنش دندانها وابسته است و حرکت دندان درون استخوان با واسطه لیگامان پریودنتال 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 پریودنتال اشاره کرد. به دنبال اعمال نیرو برای ایجاد حرکت دندان و ریمودلینگ لیگامان پریودنتال (PDL)، پدیده‌هایی مانند التهاب، از طریق سیستم ایمنی با فعال نمودن ماکروفاژها و آزادسازی پروستاگلندین و یا از طریق سیستم عصبی با تغییر سطح و توزیع مواد

E-mail:momenish@sums.ac.ir

*نویسنده مسئول: استادیار گروه ارتودنسی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.
**متخصص ارتودنسی.

***دانشیار گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

****دانشیار گروه ارتودنسی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

*****دامپزشک، عضو هیأت علمی گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز.

آزمایش هر کدام شامل چهار زیر گروه ده‌تایی (n=۱۰)، حامل دارو (روغن زیتون)، تنش تراش و داروی سیکلوسپورین A (Novartis Pharma AG, Basle, Switzerland) دریافت کردند. در روند بیهوشی این حیوانات، از داروهای تزریقی داخل عضلانی به نام‌های کتامین هیدروکلرید (Ketaject, ۹۰ mg/kg, Rotexmedica, Trittau, Germany) و زایلازین (Rumpon, ۸ mg/kg, Alfasan, Woerden, Holland) در ناحیه bicepsfemoris استفاده شد (۱۹). در تمامی نمونه‌ها وسیله ارتودنسی نصب و لبه دندان انسیزور فک پایین به میزان ۲ تا ۳ میلی‌متر تراش داده شد. دو زیر گروه از گروه‌های شاهد در دوره ۱۵ و ۳۰ روزه، تنها حامل دارو (روغن زیتون) را دریافت کردند. دو زیر گروه دیگر از گروه‌های شاهد در دوره ۱۵ و ۳۰ روزه هیچ یک از حامل دارو یا داروی سیکلوسپورین A را دریافت نکردند و فقط دندان‌هایشان تراش داده شد. هر یک از زیرگروه‌های آزمایش نیز در دو دوره ۱۵ و ۳۰ روزه به میزان ۱۰ mg/kg و ۳۰ mg/kg میلی‌گرم دارو دریافت کردند. گروه‌های آزمایش برحسب دریافت میزان دارو و مدت زمان دریافت دارو به چهار زیرگروه تقسیم شدند که دو زیر گروه دریافت کننده ۱۰ mg/kg دارو در دوره ۱۵ و ۳۰ روزه و دو زیرگروه نیز دریافت کننده ۳۰ mg/kg دارو در دوره ۱۵ و ۳۰ روزه بودند. جدول ۱ اطلاعات مربوط به گروه‌های مورد بررسی را نشان می‌دهد.

روش اعمال نیرو و بررسی حرکت دندانی در این پژوهش مانند روش مورد استفاده در پژوهش Bridges (۱۹۹۸) بود (۲۰). فنر closed coil با اندازه متوسط و ابعاد (۰/۰۱"×۰/۰۳") از جنس نیکل تیتانیوم (Nitinol) ساخت کارخانه 3M Unitek (USA, Ca, Monrovia) به طول ۹mm توسط سیم لیگاتور ۰/۱۰" از دو سمت به مولر اول و انسیزور سمت راست ماگزینا متصل گردید. یک میلی‌متر فعال کردن فنر در دوره ۳۰ روزه ۶۰ گرم نیرو به دندان وارد می‌کرد (American Orthodontics product catalogue, 2000, USA, P: 103-109). به علت کاهش وزن ناشی از نصب وسیله و دریافت دارو، حیوانات هفته‌ای ۲ بار توزین و مقدار داروی آنها، براساس وزنشان تنظیم گردید. حیوانات در هر یک از زیرگروه‌ها، یک روز پس از پایان دوره زمانی تعیین

کلینیکی متأثر از سیستم ایمنی آسیب دیده، دارای اهمیت زیادی می‌باشد (۴-۲). سیکلوسپورین A به دلیل خواص استثنایی و نیز تاثیر جانبی بر اندام‌های گوناگون مانند مسمومیت کلیوی و کبدی، افزایش فشار خون، لته‌های برجسته، حساس و خونریزی‌دهنده و همچنین تغییر روند ریمودلینگ استخوان همواره مورد توجه و بررسی بوده است (۵).

به منظور ارزیابی اثر داروی سیکلوسپورین A بر ساخت و ساز مواد معدنی استخوان بررسی‌های گسترده‌ای انجام گرفته است. شماری از این بررسی‌ها نشان دادند که سیکلوسپورین A سبب افزایش پوکی استخوان در Rat و افزایش تحلیل استخوان می‌گردد (۱۳-۶). در بررسی‌های دیگری نشان داده شد که تاثیر داروی سیکلوسپورین A بر ریمودلینگ استخوان، در مقادیر ۵ mg/kg و ۱۰ mg/kg با تاثیر آن در مقدار ۳۰ mg/kg متفاوت است (۱۵، ۱۴). همچنین پژوهش دیگری نشان داد که اثرات جدی ناشی از تجویز سیکلوسپورین A بر روی بافت پریدنشیوم ممکن است به مدت زمان استفاده از دارو بستگی داشته باشد (۱۶). از سوی دیگر، برخی بررسی‌های in vivo (۱۸-۱۴) بر خلاف پژوهش‌های یاد شده (۱۳-۶)، کاهش تحلیل استخوان و افزایش تشکیل استخوان در Rat را گزارش نمودند.

با توجه به نقش پایه‌ای تحلیل و تشکیل استخوان در حرکات دندانی و استفاده روزافزون داروی سیکلوسپورین A و اثرات بسیار گوناگون آن، مانند افزایش یا کاهش تحلیل استخوان، هدف از انجام این پژوهش، بررسی تاثیر داروی سیکلوسپورین A بر سرعت حرکت دندان در Rat با توجه به میزان دارو و مدت زمان تجویز آن به دنبال اعمال نیروهای ارتودنسی بود.

مواد و روشها

در این تحقیق مورد - شاهدی، هشتاد Rat نر از نژاد Sprague - Dawley با وزن تقریبی ۲۸۰-۲۲۰ گرم و سن تقریبی ۳ ماهه مورد استفاده قرار گرفته، در شرایط استاندارد از نظر میزان رطوبت، تهویه، دما و نور و نگهداری شدند. علاوه بر این، آب و غذا به دلخواه (adlinitium) در دسترس آنها قرار داشت بود. Rat‌ها در دو گروه شاهد و

حرکت دندان در زیر گروه دریافت کننده سیکلوسپورین به میزان ۳۰ mg/kg در مدت ۳۰ روز (۲۲۳/۰/۶۳۵± میلی متر) انجام گرفت. در بررسی میزان حرکت دندان در زیر گروه‌های با تراش دندان، تفاوت ناچیزی مشاهده شد. این گروه‌ها اختلاف آماری نداشتند. در بررسی میزان حرکت دندان در زیرگروه‌های دریافت کننده روغن زیتون، نیز افزایش حرکت در گروه ۳۰ روزه مشاهده گردید، ولی این افزایش حرکت از نظر آماری قابل توجه نبود.

مقایسه حرکت دندان در زیرگروه‌های دریافت کننده سیکلوسپورین به میزان ۱۰ mg/kg، حرکت دندانی بیشتری را در گروه ۳۰ روزه نشان داد و این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$). همچنین حرکت دندانی در زیر گروه دریافت کننده سیکلوسپورین به میزان ۳۰ mg/kg در دوره ۳۰ روز، از گروه دریافت کننده این میزان دارو در دوره ۱۵ روز بیشتر بود و اختلاف آماری داشتند ($P < 0.05$). میزان حرکت دندان در هر یک از زیر گروه‌ها در نمودار ۱ نشان داده شده است.

بحث

یافته‌های این بررسی نشان دادند که داروی سیکلوسپورین می‌تواند به میزان ۳۰ mg/kg و مدت زمان ۳۰ روز سبب افزایش حرکت دندان در Rat گردد. همچنین تنش تراش دندان و افزایش بافت چربی تأثیری بر حرکت دندان نداشت.

بررسی‌های بی‌شماری نشان دادند که بافت چربی از طریق تغییر ترکیب لیپیدهای استخوان و افزایش یا کاهش اسید آراشیدونیک، می‌تواند بر روند ریمودلینگ استخوان و حرکت ارتودنتیک دندان اثر بگذارد (۲۵-۲۳). از سوی دیگر تنش تراش دندان نیز نقش مدیاتورهای خاصی مانند پروستاگلندین‌ها، هیستامین، سروتونین و گلوکوکورتیکوئید را مطرح می‌نماید (۲۶) که در این بررسی، اندازه‌گیری این عوامل پیش‌بینی نشده بود. در زیرگروه با تراش دندان، حرکت دندانی بیشتری نسبت به زیر گروه دریافت کننده ۱۰ mg/kg دارو و زیر گروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده شد. به نظر می‌رسد که در گروه فوق، تراش دندان به عنوان یک تنش، توانسته است طی ۱۵ روز، حرکت دندانی بیشتری ایجاد کند که البته میزان افزایش حرکت از

شده با اثر کشته شدند. فاصله ایجاد شده بین دندان مولر اول و دوم سمت راست ماگزایلا قبل از برداشتن فنر با وسیله اندازه‌گیری مخصوص (feeler gauge, American Orthodontics, USA) و با دقت ۰/۰۱ میلی‌متر اندازه‌گیری شد. برای جلوگیری از wedging effect در هنگام قرار دادن فیلر گیج بین دو دندان، فاصله دندانی بین دیستال سومین دندان مولر سمت راست تا مزیال اولین مولر سمت راست در ماگزایلا، با کولیس دیجیتالی (CD 4-Mitutoyo Corporation, Tokyo, Japan) قبل و پس از قرار دادن فیلر گیج اندازه‌گیری و دقت کافی به عمل آمد تا هر دو فاصله یکسان باشد (۲۱).

برای حذف تاثیر تفاوت در اندازه‌گیری فاصله‌های دندانی توسط بیش از یک نفر، تمامی اندازه‌گیری‌ها توسط یک نفر انجام شدند (۲۳). اندازه‌گیری‌ها به طور اتفاقی روی ۲۰ Rat مجدداً صورت گرفتند و آزمون Intra-observer reliability انجام شد. نتیجه، اعتبار ۹۶ درصدی اندازه‌گیری‌ها را تایید نمود. فاصله‌های دندانی ثبت شده با استفاده از آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه ANOVA و Tukey تجزیه و تحلیل گردیدند.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار حرکت دندانی در زیرگروه‌های هشت‌گانه در جدول ۱ نشان داده شده‌اند. بررسی حرکت دندانی در زیرگروه‌های ۱۵ روزه نشان داد که گروه دریافت کننده روغن زیتون، دارای کمترین میزان حرکت دندانی (۱۲۸/۰/۲۶۰± میلی‌متر) و گروه دریافت کننده سیکلوسپورین به میزان ۳۰ mg/kg دارای بیشترین میزان حرکت دندانی (۲۴۳/۰/۵۴۵± میلی‌متر) بودند.

در گروه‌های ۳۰ روزه، کمترین میانگین حرکت دندانی در زیر گروه با تراش دندان (۱۲۲/۰/۳۶۵± میلی‌متر) مشاهده شد و زیرگروه دریافت کننده ۳۰ mg/kg سیکلوسپورین دارای بیشترین میزان حرکت دندانی (۲۲۳/۰/۶۳۵± میلی‌متر) بودند.

مقایسه گروه‌های ۱۵ روزه و ۳۰ روزه نشان داد که کمترین میزان حرکت دندان در زیر گروه دریافت کننده روغن زیتون در مدت ۱۵ روز (۱۲۸/۰/۲۶۰± میلی‌متر) و بیشترین میزان

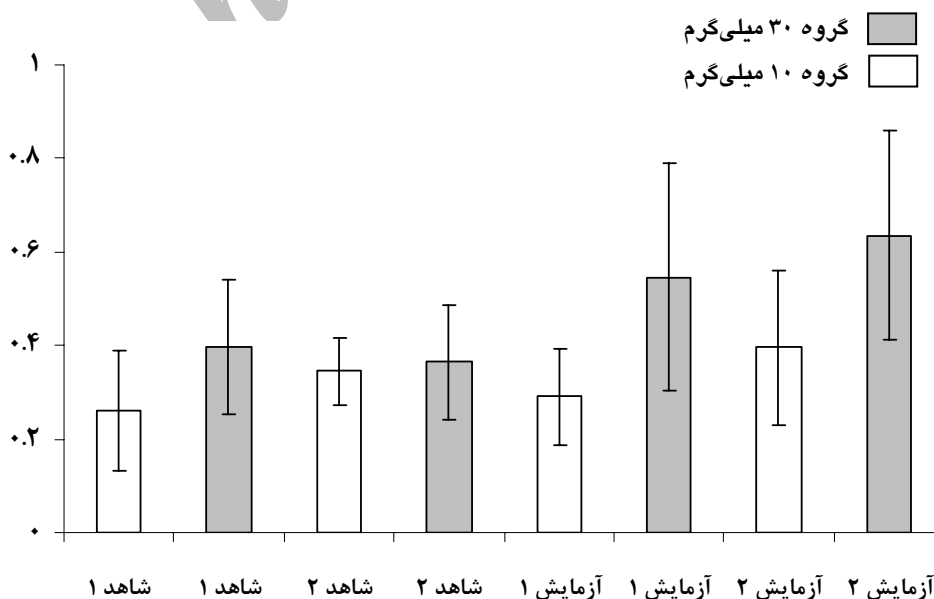
شدن ترس و عادت کردن حیوان به تراش طی این مدت و در نتیجه پایین آمدن سطح مدیاتورهای محرک تحلیل استخوان، قابل توجه است.

یافته‌های به دست آمده نشان دادند که در دوره ۱۵ روزه، میزان حرکت دندان در زیر گروه دریافت کننده ۱۰ mg/kg دارو بیشتر از زیر گروه دریافت کننده روغن زیتون بوده است ولی میزان این اختلاف معنی‌دار نبوده است. به نظر می‌رسد این مقدار دارو، نتوانسته است طی ۱۵ روز، حرکت دندان چشگیری ایجاد کند. این یافته با یافته‌های به دست آمده از بررسی‌های مشابه، که مقدار ۱۵ mg/kg دارو را طی ۱۴ روز عامل تحلیل شدید و پوکی استخوان دانسته

نظر آماری معنی‌دار نبود. علت این میزان افزایش حرکت دندان در این دوره را می‌توان به ماهیت تنش و ایجاد ترس و درد احتمالی همراه با تراش دندان در حیوان نسبت داد. درد و ترس به عنوان نوعی استرس می‌تواند باعث ترشح و آزادسازی نوروترانس میترها و مدیاتورهای خاصی مانند ACTH، گلوکوکورتیکوئید، هیپستامین، سروتونین و پروستاگلندین‌ها در خون شوند (۲۶)، نقش پروستاگلندین‌ها در تسریع حرکت دندان به خوبی شناخته شده است (۲۷-۳۰). مقایسه میزان حرکت دندان در زیر گروه‌های دارای تراش دندان، در دوره ۱۵ و ۳۰ روزه اختلاف بسیار کمی را نشان داد که از نظر آماری معنی‌دار نبود. این امر با کم

جدول ۱- حرکت دندان در زیرگروه‌های شاهد و آزمایش برحسب دریافت روغن زیتون، استرس تراش، میزان دارو و مدت زمان دریافت دارو

گروه	زیر گروه	میانگین میزان حرکت دندان \pm انحراف معیار (mm)
شاهد	I	روغن زیتون در ۱۵ روز
	I	روغن زیتون در ۳۰ روز
	II	استرس تراش در ۱۵ روز
	II	استرس تراش در ۳۰ روز
آزمایش	I	سیکلوسپورین ۱۰ mg/kg در ۱۵ روز
	I	سیکلوسپورین ۳۰ mg/kg در ۱۵ روز
	II	سیکلوسپورین ۱۰ mg/kg در ۳۰ روز
	II	سیکلوسپورین ۳۰ mg/kg در ۳۰ روز



نمودار ۱- میزان حرکت دندان در زیر گروه‌های شاهد و آزمایش

دیده شد، که تفاوت معنی‌داری را با گروه‌های کنترل نشان داد. این یافته با بررسی Emilio Del Pozo (۱۹۹۲) نیز همخوانی داشت (۱۴).

عدم وجود اختلاف معنی‌دار آماری میان زیرگروه‌های آزمایش ۱۰ mg/kg، همچنین میان زیرگروه‌های آزمایش ۳۰ mg/kg، از اهمیت بیشتر طول دوره درمان نسبت به مقدار داروی تجویز شده حکایت می‌کند. این یافته نیز با نتیجه پژوهش Spolidorio (۲۰۰۴) قابل مقایسه است. وی در تحقیق خود با ۱۰ mg/kg دارو طی دوره‌های ۶۰ و ۱۲۰ روز نتایج کاملاً متناقضی در مقایسه با همین مقدار دارو طی ۱۸۰ و ۲۴۰ روز به دست آورد. به نظر می‌رسد بررسی اثرات استفاده از همین مقادیر داروی سیکلوسپورین در دوره‌های طولانی‌تر، نتایج گوناگونی را موجب می‌شود.

از سوی دیگر، از آنجا که در هیچ یک از بررسی‌هایی که بر روی اثر عوامل دارویی و هورمونی بر حرکت دندان به دنبال اعمال نیرو انجام شده، تنش تراش به عنوان گروه کنترل جداگانه در نظر گرفته نشده است، بنابراین به نظر می‌رسد بررسی بیشتر این عامل، طی تحقیقات دیگر ضروری باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این بررسی نشان داد که تجویز خوراکی سیکلوسپورین A به صورت روزانه با مقدار داروی ۳۰ mg/kg به مدت ۳۰ روز، به گونه‌ای معنی‌دار سبب تسریع حرکت ارتودنتیک دندان در Rat می‌شود. تجویز خوراکی روغن زیتون و تنش تراش دندان اثری بر افزایش یا کاهش حرکت دندان در هنگام درمان ارتودنسی ندارد.

سیاسگزاری

انجام این پژوهش با تأیید و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز میسر گردیده است که بدین وسیله از زحمات این عزیزان تشکر و قدردانی می‌گردد.

بودند، متفاوت بود (۶،۷،۹). همچنین، در مقایسه بین زیرگروه دارای تراش دندان و زیرگروه دریافت کننده روغن زیتون مشاهده شد که طی ۱۵ روز، روغن زیتون سبب کاهش حرکت دندان شده است. اگر چه برای این کاهش که از نظر آماری هم معنی‌دار نبود، دلیل موجهی یافت نشد، اما می‌توان اینگونه برداشت نمود که روغن زیتون در دوره ۱۵ روز، تأثیری بر حرکت دندان نداشته است. همچنین در زیرگروه‌های ۱۵ روزه، بیشترین میزان حرکت دندان در زیر گروه دریافت کننده ۳۰ mg/kg دارو دیده شد که با سایر زیرگروه‌ها، تفاوت آماری نداشت. چنین به نظر می‌رسد که میزان ۳۰ mg/kg دارو طی ۱۵ روز، اثر قابل توجهی بر افزایش حرکت دندان ندارد.

مقایسه نتایج در زیر گروه‌های ۳۰ روزه نشان داد که در زیر گروه دریافت کننده روغن زیتون، حرکت دندان بیشتری نسبت به زیر گروه با تراش دندان ایجاد شده بود. اگر چه این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ولی علت افزایش حرکت دندان، علیرغم معنی‌دار نبودن از نظر آماری، در این زیر گروه را می‌توان به افزایش بافت چربی و چاق شدن تدریجی Rat‌ها نسبت داد. براساس پژوهش انجام شده توسط Iwami-Morimoto (۱۹۹۹) چربی‌های رژیم غذایی حاوی دو نوع اسید چرب از گروه n-6 و n-3 هستند که هر دو برای بدن لازم می‌باشند (۲۴). با توجه به نتایج تحقیقات در این زمینه (۲۳،۲۵)، شاید بتوان علت حرکت زیاد دندان در این زیرگروه را به حضور چربی‌های n-6، بالا بودن اسید آراشیدونیک و PGE₂ در استخوان آلوئول نسبت داد. اما از معنی‌دار نبودن آماری این تفاوت، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که روغن زیتون طی ۳۰ روز نیز قادر به افزایش حرکت دندان نبوده است. همچنین یافته‌ها در زیرگروه‌های ۳۰ روزه، نشان دادند که میزان ۱۰ mg/kg داروی سیکلوسپورین، نتوانست میزان حرکت دندان را به طور چشمگیری متاثر کند که با تحقیق انجام شده توسط Nassar (۲۰۰۴) همخوانی نداشت. او نشان داد که ۱۰ mg/kg دارو سبب تحلیل شدید استخوان می‌گردد (۱۰). بیشترین حرکت دندان در گروه دریافت کننده سیکلوسپورین ۳۰ mg/kg

References

1. Graber TM, Vanarsdall RL. Orthodontics currents principles and techniques. 3rd Ed. St. Louis. The C.V. Mosby Co. 2005;Chap6;125-126.
2. Ayanoglou CM, Godeau G: Cyclosporine A-induced alterations of dentinogenesis in rat molars. J Oral Pathol Med 1997;26:129-134.
3. Russell RGG, Graveley R, Cyclosporine A: Mode of action and effects on bone and joint tissues. Scand J Rheumatol 1992;21:9-18.
4. Akhlaghi F, Andrew K: Distribution of cyclosporine in organ transplant recipients. Clin Pharmacokinet 2002;41: 615-637.
5. Shirazi M, Khosrowshahi M, Dehpour AR: The effect of chronic renal insufficiency on orthodontic tooth movement in Rats. Angle Orthod 2001;71:494-498.
6. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M: Cyclosporine A in vivo produces severe osteopenia in rats: Effects of dose and duration of administration. Endocrinol 1988;123:2571-2577.
7. Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S: The effect of cyclosporine A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. Endocrinol 1989;124:2179-2184.
8. Dung Hsieh Y, Nieh S, Wikesjo ME: Effects of cyclosporine A on alveolar bone: An experimental study in the rat. J Periodontol 1999;70:189-94.
9. Chin Shen E, Earl FU, Dung Hsieh Y: Effects of cyclosporine A on dental alveolar bone: A histomorphometric study in rats. J Periodontol 2001;72:659-665.
10. Nassar CA, Nassar PO, Holzhausen M: Effects of cyclosporine A on alveolar bone homeostasis in a rat periodontitis model. J Periodontal Res 2004;39:143-148.
11. Muchmore JS, Cooper DK, Zuhdi N: Loss of vertebral bone density in heart transplant patients. Transplant Proc 1991;23:1184-85.
12. Rich GM, Mudge GH, Laffel GL: Cyclosporine A and prednisone associated osteoporosis in heart transplantation recipients. J Heart Lung Transplant 1992;11:950-958.
13. Negri AL, Plantalech LC, Otero A: Post – transplantation osteoporosis. Medicine 1999;59:777-786.
14. Del pozo E, Elford P, Perrelet R: Prevention of adjuvant arthritis by cyclosporine in rats. Seminars in arthritis and rheumatism 1992;21;(Suppl 3):23-29.
15. Del Pozo E, Graber M, Elford P: Regression of bone and cartilage loss in adjuvant arthritic rats after treatment with cyclosporine A. Journal of seminars in arthritis and rheumatism 1990;33:247-252.
16. Spolidorio LC, Spolidorio DM, Holzhausen M: Effects of long – term cyclosporine therapy on the periodontium of rats. J Periodontal Res 2004;39:257.
17. Orcel P, Bielakoff J, Modrowski D: Cyclosporine A induces in vivo inhibition of resorption and stimulation of formation in rat bone. J Bone Miner Res 1989;4:387-391.
18. Reinhold G, Katrin S, Bianca B: Skeletal effects of cyclosporine A are gender related in rats. Endocrinol 2003; 144:40-49.
19. Flecknell PA, Waynforth HB: Experimental and surgical technique in the rat. 2nd Ed. London: Academic press limited 1992;Chap3:118-119.

20. Bridges T, King G, Mohammed A: The effect of age on tooth movement and mineral density in the alveolar tissues of the rat. *Am J Orthod* 1998;93:245-49.
21. Sekhavat AR, Pakshir HR, Mousavizadeh K: Effect of misoprostol, prostaglandin E1 analogue, on orthodontic tooth movement in rats. Specialty thesis, Shiraz University of Medical Sciences, School of dental Medicine, 1379-80.
22. Leiker BJ, Nanda RS, Currier GF, Howes RI, Sinha PK: The effects of exogenous prostaglandin on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;108:380-388.
23. Alma SQ, Kokkinos PP, Alma BS. Fatty acid composition and arachidonic acid concentrations in alveolar bone of rats fed diets with different lipids. *Calcif Tissue Int* 1993;53:330-332.
24. Iwami – Morimotoy, Yamaguchi K, Tanne K: Influence of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid on experimental tooth movement in rats. *Angle Orthod* 1999;69:365-371.
25. Kokkinos PP, Shaye R, Alma BS: Dietary lipids, prostaglandin E2 levels, and tooth movement in alveolar bone of rats. *Calcif Tissue Int* 1993;53:333-337.
26. Bonica JJ: *Biochemistry and modulation of nociception and pain*. 2nd Ed. Philadelphia: Lea and Sebigier 1990;Chap5:96-99.
27. Gurton AU, Akin E, Sagdic D: Effects of PGI2 and TXA2 analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 2004;74:526-532.
28. Boekenoogen DI, Sinha PK, Nanda RS: The effects of exogenous prostaglandin E2 on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;109:277-286.
29. Zhang D: The experimental research on the changes in the amount of prostaglandins in rat alveolar bone during tooth movement. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue za Zhi* 1992;27:290-292 (Abstract).
30. 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;25:199-204.