

ความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟันที่น่าสนใจ

เพ็งเฉลย ธรรมาณิชานนท์* ชิดชนก ลิธนะกุล**

บทคัดย่อ

ความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟันเป็นภาวะไม่พึงประสงค์ มีสาเหตุจากแรงทางทันตกรรมจัดฟันให้บนตัวฟันเหนียวทำให้เกิดสภาวะขาดเลือด ซึ่งผลที่ตามมา คือ หลอดเลือดตอบสนองกระบวนการอักเสบทั้งด้านของการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดองค์ประกอบของเซลล์ และสารเคมี สภาวะเหล่านี้เกิดร่วมกันส่งผลให้เกิดความเจ็บปวดและการเคลื่อนที่ของฟัน การเคลื่อนฟันกระตุ้นปลายประสาทรับรู้ความรู้สึกส่งสัญญาณต่อไปยังเซลล์ประสาทของเส้นประสาทคู่ที่ 5 (trigeminal neuron) ที่อยู่ปมประสาทของประสาทสมองคู่ที่ 5 (trigeminal ganglion) ต่อไปยังนิวเคลียสส่วนหางของเส้นประสาทคู่ที่ 5 (trigeminal nucleus caudalis) ที่เมดัลลาออบลองกาตา (medulla oblongata) และนิวเคลียสส่วนด้านท้องร่วมส่วนหลัง (ventroposterior nucleus) ในทาลามัส (thalamus) ตามลำดับ สุดท้ายสัญญาณจะเข้าไปยังคอร์เทกซ์รับรู้ความรู้สึก (sensory cortex) เพื่อรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวดและมีประสบการณ์ต่ออารมณ์นี้

ปัจจุบันมีวิธีการรักษาเพื่อบรรเทาความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟันหลากหลายวิธี เช่น วิธีการใช้ยา วิธีเชิงกล วิธีทางพฤติกรรม และการฉายเลเซอร์พลังงานต่ำ อย่างไรก็ตาม การศึกษาเพิ่มเติมยังมีความจำเป็นมาก เพื่ออธิบายประสิทธิผลและผลข้างเคียงของวิธีเหล่านี้ นอกจากนี้การรักษาด้วยยีนเป็นวิธีใหม่ที่น่าสนใจในการลดความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟันในอนาคต

คำสำคัญ : สารสื่อประสาท, การรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน, เซลล์ประสาทของเส้นประสาทคู่ที่ 5

Contemporary Interest in Orthodontic Pain

Peungchaleoy Thammanichanon* Chidchanok Leethanakul**

Abstract

Orthodontic pain is an usual negative effect caused by orthodontic treatment. Orthodontic force applied on teeth initially induced vascular occlusion and ischemia followed by a cascade of inflammatory reactions including changes of vascular, cellular and chemical components. These events act in an orchestrated way to finally outcome in orthodontic pain and tooth movement. Orthodontic tooth movement stimulates periodontal

Received: 14/7/63 Revised: 14/12/63 Accepted: 4/1/64

Corresponding author: Name: Assoc. Prof. Dr. Chidchanok Leethanakul Associated Professor Department of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Hat Yai

E-mail: lchidchanok@gmail.com

ผู้ติดต่อบทความ รศ.ดร.ทพญ.ชิดชนก ลิธนะกุล ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

อีเมล: lchidchanok@gmail.com

* อาจารย์ สาขาวิชาทันตกรรมสำหรับเด็ก สำนักทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

** รองศาสตราจารย์ ภาควิชาทันตกรรมป้องกัน คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จังหวัดสงขลา

* Lecturer, School of Pediatric Oral Health, Institute of Dentistry, Suranaree University of Technology, Thailand

** Associate Professor Department, of Preventive Dentistry, Faculty of Dentistry, Prince of Songkla University, Songkhla

sensory nerve endings, which transmit orthodontic pain signal through the trigeminal neuron at the trigeminal ganglia, the trigeminal nucleus caudalis at the medulla oblongata and the ventroposterior nucleus at the thalamus subsequently, finally the signal reaches the sensory cortex for pain perception and emotional experience.

To date, there are several therapeutic modalities to relieve orthodontic pain such as pharmacological, mechanical and behavioural approaches, including low-level laser therapy. However, further research is needed to clarify the effectiveness and side effect of these modalities. Moreover, gene therapy is a new approach that has been gaining interest for relieving orthodontic pain in the future.

Keywords: Neurotransmitter, Orthodontic treatment, Trigeminal neuron

บทนำ

การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันเป็นผลจากการให้แรงทางทันตกรรมจัดฟันไปที่ตัวฟัน และส่งผลให้ฟันเคลื่อนที่ในช่องว่างเนื้อเยื่อปริทันต์ (periodontal ligament space) ทำให้เกิดด้านกด (compression site) และกระตุ้นการตอบสนองของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ส่งผลให้เกิดกระบวนการปรับปรุงกระดูกและเนื้อเยื่อ (bone and tissue remodeling) นอกจากนี้ยังกระตุ้นปลายประสาทและกระบวนการอักเสบทำให้เกิดความเจ็บปวดขณะได้รับการรักษาขึ้นมา¹ ความเจ็บปวดเป็นปัญหาหนึ่งของการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องการรับการรักษาหรือทำการรักษาไม่ต่อเนื่อง แม้ว่าความเจ็บปวดนี้ไม่ได้มีความรุนแรง แต่อาจส่งผลถึงคุณภาพชีวิตและสุขภาพทั่วไปได้²

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้เข้าใจถึงความรู้ในปัจจุบันของความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟันทั้งในด้านลักษณะของความเจ็บปวด กลไกการเกิดความเจ็บปวด การส่งกระแสความเจ็บปวด และการจัดการความเจ็บปวดจากทันตกรรมจัดฟัน

ลักษณะของความเจ็บปวดจากทันตกรรมจัดฟัน (Characteristics of orthodontic pain)

ความเจ็บปวดจากการรักษาทันตกรรมจัดฟัน คือ ความเจ็บปวดทางใบหน้าและช่องปากจากการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน อับัติการณ์นี้เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 72 หลังจากผู้ป่วยได้รับการปรับเครื่องมือจัดฟันชนิดติดแน่น พบว่ามีอาการปวดตึงและรู้สึกไม่สบายบริเวณฟันที่ได้รับแรง³ การรักษาทางทันตกรรมจัดฟันมีขั้นตอนเริ่มจากการแยกฟัน การใส่ลวดจัดฟัน การใส่วงแหวนรอบฟัน (banding) การใช้ยางดึงฟัน (elastic rubber band) การขยายขากรรไกรบนอย่างรวดเร็ว (rapid maxillary expansion) และการถอดเครื่องมือชนิดติดแน่น (debonding) ล้วนทำให้เกิดความเจ็บปวดขึ้น⁴⁻⁷ ความเจ็บปวดนี้เริ่มเกิดขึ้น

ภายหลังการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันเป็นเวลา 12 ชั่วโมง และสูงสุดในเวลา 1 วัน โดยความเจ็บปวดจะค่อย ๆ ลดลงในวันที่ 3 ถึง 7 และกลับสู่ระดับปกติใน 1 เดือน^{8, 9} แม้ว่าความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันของผู้ป่วยส่วนใหญ่ลดลงใน 1 สัปดาห์หลังได้รับการรักษา แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีรู้สึกว่าเป็นความเจ็บปวดที่ยาวนาน¹⁰ นอกจากการรับรู้ความเจ็บปวดแล้ว ผลที่ตามมา คือ ความเจ็บปวดนี้ขัดขวางการเคี้ยว การพูด และคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพของผู้ป่วยลดลง² การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าความเจ็บปวดทางการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันมีผลต่อความเครียดทางอารมณ์การเรียนรู้และความจำอีกด้วย¹¹

กลไกการเกิดความเจ็บปวดจากทันตกรรมจัดฟัน (Mechanisms of orthodontic pain)

การเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันทำให้เกิดกระบวนการตอบสนองต่อการอักเสบ ทั้งการตอบสนองในระดับเซลล์ ระบบหลอดเลือด ระบบประสาท และระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อรอบตัวฟัน ทั้งเนื้อเยื่อปริทันต์และเนื้อเยื่อโพรงประสาทฟัน^{12, 13} มีผลต่อการกระตุ้นการสร้างสารสื่อกลาง เช่น พรอสตาแกลนดิน (prostaglandin, PG), แบริคไคนิน (bradykinin), ซับสแตนท์ พี (substance P), ฮิสตามีน (histamine), เซโรโตนิน (serotonin), ไกลซีน (glycine) และ ไซโตไคน์ (cytokine) ที่ส่งผลต่อความรู้สึกเจ็บปวดและเพิ่มการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นทำให้เกิดความปวดเพิ่มขึ้น (hyperalgesic response)^{14, 15} ฟันทางด้านกด (compressed site) หลอดเลือดจะถูกบีบและเกิดสภาวะขาดเลือดเฉพาะที่¹⁶

สภาวะขาดเลือดนี้มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของการสลายสารอาหารแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic respiration) ของเซลล์ปริทันต์และเกิดสภาวะความเป็นกรดขึ้น ผลของสภาวะ

ความเป็นกรดจะเปลี่ยนเป็นสัญญาณความเจ็บปวดผ่านทางตัวรับ acid-sensing ion channel 3 (ASIC3) ซึ่งเป็นตัวรับแบบไอออน แชนเนล (ion channel receptor) ที่จับกับไฮโดรเจนไอออน ที่บริเวณปลายประสาทของเนื้อเยื่อปริทันต์ และส่งผลเพิ่มความไวความรู้สึกเจ็บปวด¹⁷ สัญญาณความเจ็บปวดที่ผ่านทาง ASIC3 ถูกส่งไปยังเซลล์ประสาทของเส้นประสาทคู่ที่ 5 และปมประสาทของประสาทสมองคู่ที่ 5 กระตุ้นให้เซลล์ประสาทของเส้นประสาทคู่ที่ 5 หลังสารสื่อประสาท (neurotransmitters) ต่าง ๆ มาทั้งไปทางส่วนกลาง (central process) คือ trigeminal nucleus และส่วนปลาย (peripheral process) คือ เนื้อเยื่อปริทันต์ (periodontal tissues) เช่น แคลซิโทนิน ยีน รีเลทเตด เปปไทด์ (calcitonin gene related peptide, CGRP) และ ซัสแตนท์พี^{12, 18} สารสื่อประสาทเหล่านี้เป็นสาเหตุของหลอดเลือดขยายตัวและเกิดการสะสมของการอักเสบ เหตุการณ์เหล่านี้ย้อนกลับไปกระตุ้นให้ปลายประสาทหลังแคลซิโทนิน ยีน รีเลทเตด เปปไทด์ เพิ่มขึ้น ความเจ็บปวดเพิ่มขึ้นตามมาในรูปแบบวงจรสะท้อนกลับเชิงบวก (positive feedback loop)¹⁸ นอกจากนี้สารสื่อประสาทยังกระตุ้นการสร้างพรอสตาแกลนดิน ไปจับกับปลายประสาททำให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวดเพิ่มขึ้นเช่นกัน¹⁹

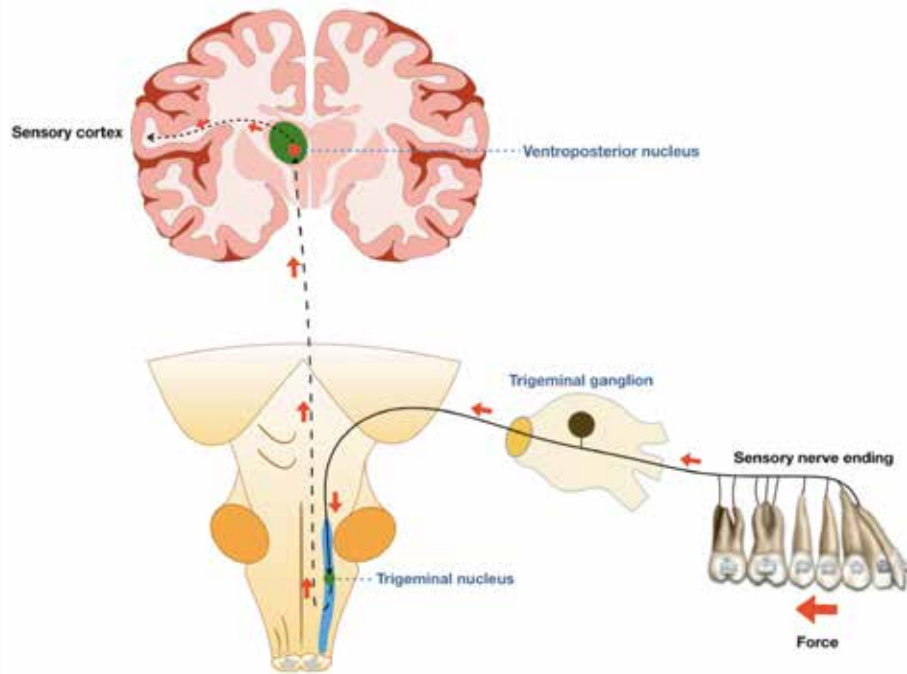
สภาวะขาดเลือดและความเป็นกรดทำให้เซลล์เยื่อหลอดเลือด (endothelial cell) และไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) หลังไนตริกออกไซด์ (nitric oxide, NO) สารสื่อสัญญาณนี้ทำให้เพิ่มการซึมผ่านผนังหลอดเลือด^{20, 21} และเพิ่มการเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาว (leucocyte) ทั้งชนิดนิวโตรฟิล (neutrophil) โมโนไซต์ (monocyte) ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) แมสต์เซลล์ (mast cell) แมคโครฟาจ (macrophage) และเซลล์ที (T cell) ผ่านมายังเนื้อเยื่อปริทันต์²²⁻²⁵ แมสต์เซลล์ยังหลั่งฮิสตามีน (histamine) และทูเมอร์เนโครซิส แฟกเตอร์ อัลฟา (tumour necrosis factor-alpha, TNF- α) กระตุ้นการเพิ่มของโปรตีนยึดเกาะในเซลล์เยื่อหลอดเลือดเพื่อช่วยในการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาว และการเคลื่อนตัวของออกนอกหลอดเลือดของเม็ดเลือดขาวไปยังช่องว่างเนื้อเยื่อปริทันต์ โดยการชักนำทางเคมี (chemotaxis) โดยที่โมเลกุลของการชักนำทางเคมีจะแตกต่างออกไปตามชนิดของเม็ดเลือดขาว เช่น นิวโตรฟิลถูกชักนำโดย mast cell-derived CXCL^{26, 27} ส่วนโมโนไซต์ถูกชักนำโดย monocyte chemotactic protein 1 ซึ่งมีปริมาณเพิ่มขึ้นตามแรงกระตุ้นการเคลื่อนที่²⁵ เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ และเซลล์อักเสบที่เข้ามาทำงานในช่องว่างปริทันต์จะหลั่งคีโมไคน์ (chemokines) ไซโตไคน์ (cytokines) และสารก่อการอักเสบ (inflammatory mediators) ชนิดต่าง ๆ เช่น อินเตอร์ลิวคิน 1 (interleukin-1, IL-1), อินเตอร์ลิวคิน 6 (interleukin-6, IL-6), พรอสตาแกลนดิน,

ทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์อัลฟา, อินเตอร์เฟอรอนแกมมา (interferon-gamma, IFN- γ), แมคโครฟาจ โคลนี สติมูเลตติ้ง แฟกเตอร์ (macrophage colony stimulating factor, M-CSF หรือ CSF-1) และวาสคิวลาร์ เอนโดทีเลียล โกรท แฟกเตอร์ (vascular endothelial growth factor, VEGF)^{9, 28-30} ในเนื้อเยื่อปริทันต์

สารสื่อกลางที่กล่าวถึงข้างต้นมีบทบาทส่งเสริม และ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของการอักเสบในบริเวณนั้นในระยะแรกของการเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน อีกทั้ง M-CSF ยังกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของโมโนไซต์ไปเป็นแมคโครฟาจ ส่งเสริมการรวมตัว (recruitment) และการแปรสภาพ (differentiation) ของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) เพิ่มการอักเสบและเป็นผลให้เกิดความเจ็บปวดตามมา นอกจากนี้ IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ และ M-CSF ยังมีบทบาทในการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์สลายกระดูก ในกระบวนการปรับรูปกระดูก (bone remodeling) และการเคลื่อนที่ของฟัน^{31, 32}

การส่งกระแสความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน (Transmission pathways of orthodontic pain)

เมื่อให้แรงทางทันตกรรมจัดฟันสู่ตัวฟัน แรงจะถูกส่งผ่านไปกระตุ้นปลายประสาทรับรู้ความรู้สึก (sensory nerve ending) ที่อยู่ในเนื้อเยื่อปริทันต์ และสัญญาณประสาทนี้ถูกส่งผ่านไปยัง first order neuron คือ เซลล์ประสาทของเส้นประสาทคู่ที่ 5 ในปมประสาทของประสาทสมองคู่ที่ 5 ซึ่งมีลักษณะเป็น pseudounipolar neuron ซึ่งมีแขนงประสาทยื่นไปสองทาง คือ แขนงส่วนปลาย (peripheral process) และแขนงส่วนกลาง (central processes) โดยแขนงส่วนปลายจะยื่นไปที่ผิวหนังใบหน้า เนื้อเยื่อช่องปาก รวมถึงเนื้อเยื่อปริทันต์และสร้างปลายประสาทรับรู้ความรู้สึกต่าง ๆ ทั้งความเจ็บปวด ความรู้สึกต่อแรงเชิงกล และอุณหภูมิ นอกจากนี้แขนงส่วนกลางของตัวเซลล์ประสาท ซึ่งมีจุดประสานประสาทหรือซินแนปส์ (synapse) กับ second order neuron ในด้านเดียวกัน คือ ส่วนนิวเคลียสส่วนหางของเส้นประสาทคู่ที่ 5 ที่อยู่ในไขสันหลัง (spinal cord) ระดับต้นและตามแนว cephalocaudally ของเมดัลลาออบลองกาตา สร้างเป็น trigeminothalamic tract จากนั้นสัญญาณประสาทจะถูกส่งขึ้นไปซินแนปส์กับ third order neuron ที่นิวเคลียสส่วนด้านท้องร่วมส่วนหลังของสมองส่วนทาลามัสในฝั่งตรงข้ามไฟเบอร์จากสมองส่วนทาลามัสถูกส่งไปยังบริเวณต่าง ๆ ของสมอง เช่น สมองส่วนฮิปโปแคมปัส (Hippocampus), อมิกดาลา



รูปที่ 1 การส่งกระแสความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

(amygdala), อินซูลาคอร์เทกซ์ (insular cortex) และคอร์เทกซ์รับรู้ความรู้สึกทางกาย (somatosensory cortex) ส่วนสมองเหล่านี้ส่งไฟเบอร์ไปรวมกัน และแปลผลข้อมูลความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันที่คอร์เทกซ์รับรู้ความรู้สึก ดังรูปที่ 1 สุดท้ายแล้วผู้ป่วยจัดฟันจะรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด และมีการสร้างอารมณ์ความรู้สึก เช่น ความกลัว ความไม่พึงพอใจ รวมถึงความทรงจำที่มีต่อความเจ็บปวดนั้น

เมื่อมีแรงมากระทำต่อฟัน สัญญาณประสาทจากปลายประสาทรับรู้ความรู้สึกนี้จะถูกส่งผ่านไปยัง first order neuron คือ เซลล์ประสาทของเส้นประสาทคู่ที่ 5 ส่งต่อไปยัง second order neuron ในด้านเดียวกัน คือ ส่วนนิวเคลียสส่วนหางของเส้นประสาทคู่ที่ 5 ที่อยู่ในเมดัลลาออบลองกาตา จากนั้นสัญญาณประสาทจะถูกส่งขึ้นไปซินแนปส์กับ third order neurons ที่นิวเคลียสส่วนด้านท้องร่วมส่วนหลังของสมองส่วนทาลามัส ในฝั่งตรงข้าม และส่งไปแปลผลข้อมูลความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันที่คอร์เทกซ์รับรู้ความรู้สึก

การจัดการความเจ็บปวดจากทันตกรรมจัดฟัน (Management of orthodontic pain)

ความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟันเป็นผลไม่พึงประสงค์ของการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน เกิดจากการได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟันทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด การหลั่งสารตั้งต้นของการอักเสบ (proinflammatory cytokine) และสารสื่อประสาท

ปัจจุบันมีวิธีการลดความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟันหลากหลายวิธี ทั้งวิธีการใช้ยา (pharmacological approach)^{19, 33-35} วิธีเชิงกล (mechanical approach)^{36, 37} การใช้เลเซอร์พลังงานต่ำ (Low-level laser therapy; LLLT),^{38, 39} วิธีทางพฤติกรรม (behavioral approach)^{40, 41} และวิธีใหม่ที่สนใจในการศึกษา คือ การรักษาด้วยยีน (gene therapy)⁴² ดังตารางที่ 1

การใช้ยาลดปวดความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟัน

ที่ผ่านมาได้มีการศึกษาจำนวนมากที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวด และรู้สึกไม่สบายจากการจัดฟันของยาชนิดต่าง ๆ เช่น ไอบูโพรเฟน (ibuprofen), แอสไพริน (aspirin), อะเซตามิโนเฟน (acetaminophen), นาพรอกเซน โซเดียม (naproxen sodium), ไพร์อกซิแคม (piroxicam) รวมถึงโรเฟคอกซิบ (rofecoxib) ที่เป็นตัวยับยั้ง cox-2⁴³⁻⁴⁵ ยาที่มีถูกนำมาใช้ในการลดความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน คือ ยาแก้ปวดที่ไม่มีส่วนประกอบของสเตียรอยด์หรือเอ็นเสด (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs NSAIDs) การใช้ NSAIDs เป็นวิธีที่ได้ผลดี และตัวยานี้ทำงานโดยการยับยั้งการสร้างเอนไซม์ COX ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการอักเสบที่ทำให้เกิดความเจ็บปวด

การศึกษาเพื่อดูช่วงเวลาการใช้ยาระงับปวดโดยแบ่งผู้ป่วย 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับไอบูโพรเฟนทั้งก่อนการรักษา

และหลังการรักษา กลุ่มที่ได้รับไอบูโพรเฟนหลังการรักษาเพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) พบว่ากลุ่มที่ได้รับไอบูโพรเฟนทั้งก่อนการรักษาและหลังการรักษามีประสิทธิภาพในการลดความรู้สึกปวดที่ได้ผลดีกว่า⁴⁶ เมื่อเปรียบเทียบผลของยาอะเซตามิโนเฟน ไอบูโพรเฟน แอสไพริน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกโดยให้ก่อนการรักษา 1 ชั่วโมงและให้ทุก ๆ 6 ชั่วโมงหลังการรักษา พบว่ายาทุกชนิดมีผลการลดปวดที่ได้ผลดีกว่ากลุ่มยาหลอก และยาที่ให้ผลลดปวดดีที่สุด คือ แอสไพริน ตามมาด้วย ไอบูโพรเฟน และอะเซตามิโนเฟน⁴⁷ และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผลของไอบูโพรเฟนและไพร็อกซิแคมพบว่าไพร็อกซิแคมมีผลการควบคุมความเจ็บปวดได้ดีกว่า⁴⁸ แต่อย่างไรก็ตามยาที่มีผลยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดินนั้น มีผลต่อการยับยั้งกระบวนการอักเสบซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญของการเคลื่อนฟัน

การใช้วิธีเชิงกลลดความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟัน

วิธีเชิงกลเพื่อลดความเจ็บปวดการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันมีได้หลายวิธีทั้งการใช้แรงสั่นเชิงกล (vibration)⁴⁹ การเคี้ยวหมากฝรั่ง⁵⁰ การกัดแผ่นพลาสติก⁵¹ และการฝังเข็ม⁵² การใช้แรงสั่นเชิงกลเพื่อลดความเจ็บปวดถูกนำมาใช้เป็นครั้งแรกโดย Marie และคณะ⁵³ โดยให้แรงสั่นบนตัวฟันก่อนความเจ็บปวดเริ่มขึ้นหลังการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อแรงสั่นได้ถ้ามีความเจ็บปวดเกิดขึ้นที่ฟันแล้ว หลักการของแรงสั่นเชิงกลคือการสร้างการไหลเวียนเลือดให้ปกติคืนจากการถูกบีบด้วยแรงทางทันตกรรมจัดฟันและช่วยยับยั้งการสร้างผลผลิตของการอักเสบ ซึ่งส่งผลต่อความเจ็บปวด⁴⁹ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาของแรงสั่นเชิงกลยังคงมีความขัดแย้ง จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม^{37, 49, 53, 54}

การเคี้ยวหมากฝรั่งและแผ่นพลาสติก (plastic wafer) ในช่วงสองถึงสามชั่วโมงแรกหลังจากปรับเครื่องมือจัดฟัน พบว่าสามารถลดความเจ็บปวดลงได้⁵⁵ การศึกษาของ White⁵⁶ พบว่าร้อยละ 63 ของผู้ป่วยทั้งหมดมีความรู้สึกเจ็บปวดลดลงหลังจากเคี้ยว Aspergum ซึ่งเป็นหมากฝรั่งที่ผสมแอสไพริน ปริมาณน้อยหลังจากได้รับการปรับเครื่องมือทันตกรรมจัดฟัน การศึกษาของ Mohri และคณะ⁵⁷ พบความสัมพันธ์ระหว่างการระงับความเจ็บปวดด้วยการเคี้ยวหมากฝรั่งกับ serotonergic (5-HT) neuron ซึ่งเกี่ยวข้องกับการส่งผ่านสัญญาณความเจ็บปวด พบว่าการเคี้ยวหมากฝรั่งเป็นพฤติกรรมที่มีจังหวะเวลา (rhythmic behavior) จะไปกดการตอบสนองของความเจ็บปวดผ่านทาง serotonergic (5-HT)-descending inhibitory pathway

การฝังเข็มเป็นอีกหนึ่งวิธีในการลดความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟัน โดยทำการฝังเข็มก่อนการปรับเครื่องมือทันตกรรมจัดฟันที่จุด Hegu (LI4) อยู่ระหว่างกระดูกฝ่ามือที่ 1 และ 2 ด้านหลังมือ และจุด Jiache (St6) คือ จุดที่วัดจากมุมขากรรไกรล่างเฉียงขึ้นมาทางกล้ามเนื้อ masseter เป็นระยะระหว่างนิ้วหัวแม่มือกับนิ้วชี้กางออก แม้ว่าวิธีนี้มีการศึกษาที่บอกถึงประสิทธิผลที่ดีและมีความปลอดภัย^{52, 58} แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงกลไกของการรักษาด้วยวิธีนี้⁵⁹

วิธีทางพฤติกรรม

วิธีทางพฤติกรรม เช่น การบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy, CBT)⁶⁰ การออกกำลังกาย⁶¹ และการรักษาด้วยเพลง (music therapy)⁶² วิธีเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยสงบลงและดึงดูดความสนใจของผู้ป่วยที่รับการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันที่มีความกังวลและเครียด ภายหลังมีความรู้สึกปวดฟันเกิดขึ้น การบำบัดทางความคิดและพฤติกรรมเป็นจิตบำบัด (psychotherapy) ชนิดหนึ่งที่มีเป้าหมายเพื่อจัดการกับอารมณ์ในทางลบของมนุษย์ เช่น ความเศร้า ความกังวล ความเครียด โดยการปรับเปลี่ยนความคิด (cognitive) และพฤติกรรม (behavioral) หลักการของวิธีการบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม คือ ความกังวลที่เพิ่มขึ้นมีผลต่อการเพิ่มความรู้สึกเจ็บปวดผ่านทางสมองส่วนระบบลิมบิก (limbic system) ที่เป็นสื่อกลางของวิถีประสาท (neural pathway) ทางอารมณ์ ส่วนการออกกำลังกายและการรักษาด้วยเพลงนั้นจะเป็นการดึงดูดความสนใจผ่านทางสมองส่วนเปลือกอินซูลาร์ (insular cortex) ซึ่งเป็นสื่อกลางของวิถีประสาททางอารมณ์เช่นกัน⁶⁰⁻⁶² อย่างไรก็ตามการลดความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟันด้วยวิธีทางพฤติกรรมนั้นยังคงต้องมีการศึกษาเพื่อยืนยันถึงประสิทธิภาพที่แท้จริง

การรักษาด้วยการฉายเลเซอร์พลังงานต่ำ

ในปัจจุบันได้นำการฉายเลเซอร์พลังงานต่ำมาใช้ประโยชน์ในการลดความเจ็บปวดทั้งทางการแพทย์และทางทันตกรรม⁶³ รวมถึงความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน⁶⁴ การศึกษากันพบว่ามีประสิทธิภาพของเลเซอร์พลังงานต่ำ สามารถลดความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน⁶⁵⁻⁶⁸ แต่ยังมีบางการศึกษาที่พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉายเลเซอร์พลังงานต่ำกับกลุ่มควบคุม⁶⁹ อีกทั้งวิธีนี้มีความค่าใช้จ่ายราคาสูงสำหรับเครื่องกำเนิดเลเซอร์ การศึกษาของ Bicakci และคณะ⁷⁰ พบว่าการฉายเลเซอร์พลังงานต่ำหลังจากการปรับเครื่องมือทางทันตกรรมจัดฟันมีความเจ็บปวดลดลง และพบปริมาณของพรอสตาแกลนดินในน้ำเหลืองเหงือก (gingival

ตารางที่ 1 วิธีการจัดการความเจ็บปวดการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

วิธีการจัดการความเจ็บปวด	ตัวอย่าง	ประสิทธิภาพ	ข้อจำกัด
วิธีการใช้ยา (pharmacological approaches)	ไอบูโพรเฟน ⁴⁷	ได้ผลดี	อาจมีผลต่ออัตราการเคลื่อนฟัน
	แอสไพริน ⁴⁷	ได้ผลดีมาก	อาจมีผลต่ออัตราการเคลื่อนฟัน
	อะเซตามิโนเฟน ⁴⁷	ได้ผลปานกลาง	
	พริอ็อกซิแคม ⁴⁸	ได้ผลดีมาก	อาจมีผลต่ออัตราการเคลื่อนฟัน
วิธีเชิงกล (mechanical approach)	การใช้แรงสั่นเชิงกล ⁴⁹	มีความขัดแย้งกันอยู่	ต้องการศึกษาประสิทธิภาพเครื่องมือเพิ่มเติม
	การเคี้ยวหมากฝรั่ง ⁵⁰ และการกัดแผ่นพลาสติก ⁵¹	มีความขัดแย้งกันอยู่	มีการศึกษาค่อนข้างน้อย
	การฝังเข็ม ⁵²	ได้ผลดี	ยังไม่ทราบกลไกของการรักษา มีการศึกษาค่อนข้างน้อย
วิธีทางพฤติกรรม (behavioral approach)	การบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม ⁶⁰	มีความขัดแย้งกันอยู่	ต้องการศึกษาประสิทธิภาพเครื่องมือเพิ่มเติม
	การออกกำลังกาย ⁶¹	มีความขัดแย้งกันอยู่	มีการศึกษาค่อนข้างน้อย
	การรักษาด้วยเพลง ⁶²	มีความขัดแย้งกันอยู่	
การฉายเลเซอร์พลังงานต่ำ (low-level laser therapy; LLLT)	เลเซอร์สีแดงพลังงานต่ำ เลเซอร์รังสีอินฟราเรดพลังงานต่ำ	ได้ผลดี	ราคาแพง
การรักษาด้วยยีน (gene therapy)	lentivirus containing a TRPV1 shRNA sequence ⁴²	ได้ผลดี (ยังจำกัดในสัตว์ทดลอง)	ยังคงมีข้อจำกัดในเรื่องความปลอดภัยทางชีวภาพ

crevicular fluid) ลดลงเช่นกัน นอกจากนี้พบว่าจำนวนครั้งในการฉายเลเซอร์พลังงานต่ำระหว่างการฉายหนึ่งครั้ง หรือ สองครั้ง ภายหลังจากใส่ยางแยกฟันไป 24 ชั่วโมง ไม่พบความแตกต่างในการลดความเจ็บปวด⁷¹ การศึกษาของ Bayani และคณะ⁷² เปรียบเทียบผลการลดความเจ็บปวดของยาไอบูโพรเฟน การเคี้ยวแผ่นพลาสติก การฉายเลเซอร์สีแดงพลังงานต่ำ และการฉายเลเซอร์รังสีอินฟราเรดพลังงานต่ำ ภายหลังที่ได้รับการปรับเครื่องมือทันตกรรมจัดฟันพบว่า การฉายเลเซอร์รังสีอินฟราเรดพลังงานต่ำมีผลที่ดีที่สุดในการควบคุมความเจ็บปวด

การรักษาด้วยยีน

การรักษาด้วยยีนโดยใช้ตัวนำยีน หรือ ลำดับดีเอ็นเอใส่ในเซลล์ที่สนใจเพื่อเปลี่ยนลำดับการแสดงออกของยีน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของการทำงานในระดับโมเลกุลของเซลล์

เหล่านั้น การรักษาด้วยยีนนี้ได้ผลดีทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากโรคมะเร็ง⁷⁴ การบรรเทาความเจ็บปวดนั้นสามารถทำได้ด้วยวิธีนี้เช่นกัน โดยการนำ endogenous opioid genes ใส่เข้าไปในเซลล์ประสาท⁷³ ตัวนำยีนนี้มีหลากหลายชนิด เช่น adenovirus,⁷⁵ lentivirus,⁷⁶ herpes simplex virus⁷⁷ และ adenoassociated virus⁷⁸ ตัวนำเหล่านี้ได้ถูกพัฒนาเพื่อนำยีนที่สนใจเข้าสู่เซลล์ที่ต้องการให้เกิดการเปลี่ยนแปลง

การรักษาด้วยยีนเพื่อลดความเจ็บปวดการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันพบว่ามีการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยการนำ lentivirus ที่มี TRPV1 shRNA sequence ในการยับยั้งการแสดงออกของ TRPV1 และลดความเจ็บปวดทางทันตกรรมจัดฟัน⁴² อย่างไรก็ตามในทางคลินิกการรักษาด้วยยีนนั้นยังคงมีข้อจำกัดในเรื่องความปลอดภัยทางชีวภาพ (biosafety concern)⁷⁹

สรุป

ความเจ็บปวดเป็นปัญหาหนึ่งที่เกิดขึ้นในการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน และส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การลดความเจ็บปวดจึงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นในการรักษา ปัจจุบันกลไกของโมเลกุลของพยาธิสภาพความเจ็บปวดนี้ยังไม่ชัดเจน การศึกษาถึงวิธียุทธศาสตร์ของความเจ็บปวดจากการรักษาทางทันตกรรมจัดฟันยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติม วิธีที่ได้รับการนิยมนในการลดความเจ็บปวดในปัจจุบัน คือการรับประทาน NSAIDs ซึ่งอาจส่งผลต่อความเร็วในการเคลื่อนฟันที่ลดลง การฉายเลเซอร์พลังงานต่ำก็เป็นอีกหนึ่งวิธีที่ได้ผลการรักษาที่ดี แต่ค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง ส่วนวิธีเชิงกลและวิธีทางพฤติกรรมนั้นยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติมในด้านประสิทธิภาพ รวมทั้งวิธีใหม่ที่เป็นการรักษาด้วยยีนเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการลดความเจ็บปวดแต่ยังต้องศึกษาอีกมากในด้านของความปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. Krishnan V, Davidovitch Ze. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod and Dentofacial Orthopedi* 2006;129(4):469. e1 -e32.
2. Johal A, Fleming PS, Al Jawad FA. A prospective longitudinal controlled assessment of pain experience and oral health-related quality of life in adolescents undergoing fixed appliance treatment. *Orthodontics & Craniofacial Research* 2014;17(3):178 -86.
3. Asiry MA, Albarakati SF, Al-Marwan MS, Al-Shammari RR. Perception of pain and discomfort from elastomeric separators in Saudi adolescents. *Saudi Med J* 2014;35(5):504 - 7.
4. Panda S, Verma V, Sachan A, Singh K. Perception of pain due to various orthodontic procedures. *Quintessence Int* 2015;46(7):603 -9.
5. Baldini A, Nota A, Santariello C, Assi V, Ballanti F, Cozza P. Influence of activation protocol on perceived pain during rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist* 2015;85(6):1015 - 20.
6. Tuncer Z, Ozsoy FS, Polat-Ozsoy O. Self-reported pain associated with the use of intermaxillary elastics compared to pain experienced after initial archwire placement. *The Angle Orthodontist* 2011;81(5):807 - 11.
7. Normando TS, Calçada FS, Ursi WJdS, Normando D. PATIENTS' REPORT OF DISCOMFORT AND PAIN DURING DEBONDING OF ORTHODONTIC BRACKETS: A COMPARATIVE STUDY OF TWO METHODS. *World journal of orthodontics* 2010;11(4).
8. Marković E, Fercec J, Šćepan I, Glišić B, Nedeljković N, Juloski J, et al. The correlation between pain perception among patients with six different orthodontic archwires and the degree of dental crowding. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2015;143(3-4):134 - 40.
9. Ertan Erdirinç AM, Dinçer B. Perception of pain during orthodontic treatment with fixed appliances. *The European Journal of Orthodontics* 2004;26(1):79 - 85.
10. Bergius M, Berggren U, Kiliaridis S. Experience of pain during an orthodontic procedure. *European journal of oral sciences* 2002;110(2):92 - 8.
11. Li HS, Ke J, Zhao GZ, Wu LA, Kou JP, Liu HC. Effects of Danggui-Shaoyao-San on the Influence of Spatial Learning and Memory Induced by Experimental Tooth Movement. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(14):1948 - 55.
12. Levrini L, Sacerdote P, Moretti S, Panzi S, Caprioglio A. Changes of substance P in the crevicular fluid in relation to orthodontic movement preliminary investigation. *The Scientific World Journal* 2013;2013.
13. Chavarria-Bolaños D, Martinez-Zumaran A, Lombana N, Flores-Reyes H, Pozos-Guillen A. Expression of substance P, calcitonin gene-related peptide, β -endorphin and methionine-enkephalin in human dental pulp tissue after orthodontic intrusion: a pilot study. *The Angle Orthodontist* 2014;84(3):521 -6.
14. Sacerdote P, Levrini L. Peripheral mechanisms of dental pain: the role of substance P. *Mediators of inflammation* 2012;2012.
15. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment-a frontier in orthodontics. *Progress in orthodontics* 2013;14(1):42.
16. Noda K, Nakamura Y, Kogure K, Nomura Y. Morphological changes in the rat periodontal ligament and its vascularity after experimental tooth movement using superelastic forces. *The European Journal of Orthodontics* 2009;31(1):37 - 45.
17. Gao M, Long H, Ma W, Liao L, Yang X, Zhou Y, et al. The role of periodontal ASIC3 in orofacial pain induced by experimental tooth movement in rats. *Eur J Orthod* 2016;38(6):577 -83.
18. Long H, Liao L, Gao M, Ma W, Zhou Y, Jian F, et al. Periodontal C GRP contributes to orofacial pain following experimental tooth movement in rats. *Neuropeptides* 2015;52:31 - 7.
19. Ren Y, Vissink A. Cytokines in crevicular fluid and orthodontic tooth movement. *European journal of oral sciences* 2008; 116(2):89 - 97.
20. Omori Y, Takahashi S-S, Todoki K. Role of nitric oxide in post-ischemic gingival hyperemia in anesthetized dogs. *Redox report* 2002;7(5):300 - 3.

21. D'Attilio M, Di Maio F, D'Arcangela C, Rita Filippi M, Felaco M, Lohinai Z, et al. Gingival endothelial and inducible nitric oxide synthase levels during orthodontic treatment: a cross-sectional study. *The Angle Orthodontist* 2004; 74(6):851 - 8.
22. Yamasaki K, Shibasaki Y, Fukuhara T. Behavior of mast cells in periodontal ligament associated with experimental tooth movement in rats. *Journal of dental research* 1982; 61(12):1447 - 50.
23. Yan Y, Liu F, Kou X, Liu D, Yang R, Wang X, et al. T cells are required for orthodontic tooth movement. *Journal of dental research* 2015;94(10):1463 - 70.
24. Scott DA, Krauss J. Neutrophils in periodontal inflammation. *Periodontal disease*. 15: Karger Publishers; 2012. p.56 - 83.
25. Zeng M, Kou X, Yang R, Liu D, Wang X, Song Y, et al. Orthodontic force induces systemic inflammatory monocyte responses. *Journal of dental research* 2015;94(9):1295 - 302.
26. Zenobia C, Luo XL, Hashim A, Abe T, Jin L, Chang Y, et al. Commensal bacteria-dependent select expression of CXCL 2 contributes to periodontal tissue homeostasis. *Cellular microbiology* 2013;15(8):1419 - 26.
27. Hajishengallis E, Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *Journal of dental research* 2014;93(3):231 - 7.
28. Gameiro GH, Schultz C, Trein MP, Mundstock KS, Weidlich P, Goularte JF. Association among pain, masticatory performance, and proinflammatory cytokines in crevicular fluid during orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2015;148(6): 967 - 73.
29. d'Apuzzo F, Cappabianca S, Ciavarella D, Monsurrò A, Silvestrini-Biavati A, Perillo L. Biomarkers of periodontal tissue remodeling during orthodontic tooth movement in mice and men: overview and clinical relevance. *The Scientific World Journal* 2013;2013.
30. Luppapornlarp S, Kajii TS, Surarit R, Iida J. Interleukin-1 β levels, pain intensity, and tooth movement using two different magnitudes of continuous orthodontic force. *The European Journal of Orthodontics* 2010;32(5):596 - 601.
31. Patil AK, Shetty AS, Setty S, Thakur S. Understanding the advances in biology of orthodontic tooth movement for improved ortho-perio interdisciplinary approach. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2013;17(3):309.
32. Graves D, Li J, Cochran D. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *Journal of dental research* 2011;90(2):143 - 53.
33. Gupta M, Kandula S, Laxmikanth SM, Vyavahare SS, Reddy SB, Ramachandra CS. Controlling pain during orthodontic fixed appliance therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID): a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Journal of Orofacial Orthopedics/ Fortschritte der Kieferorthopädie* 2014;75(6):471 - 6.
34. Angelopoulou M, Vlachou Va, Halazonetis D. Pharmacological management of pain during orthodontic treatment: a meta-analysis. *Orthodontics & craniofacial research* 2012;15(2):71 - 83.
35. Xiaoting L, Yin T, Yangxi C. Interventions for pain during fixed orthodontic appliance therapy: A systematic review. *The Angle orthodontist* 2010;80(5):925 - 32.
36. Woodhouse NR, DiBiase AT, Papageorgiou SN, Johnson N, Slipper C, Grant J, et al. Supplemental vibrational force does not reduce pain experience during initial alignment with fixed orthodontic appliances: a multicenter randomized clinical trial. *Scientific reports* 2015;5:17224.
37. Miles P, Smith H, Weyant R, Rinchuse DJ. The effects of a vibrational appliance on tooth movement and patient discomfort: a prospective randomised clinical trial. *Australian orthodontic journal* 2012;28(2):213.
38. Costa FAL, Neto FLM. Satellite glial cells in sensory ganglia: its role in pain. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 2015;65(1):73 - 81.
39. Feldman-Goriachnik R, Hanani M. Functional study of endothelin B receptors in satellite glial cells in trigeminal ganglia. *Neuroreport* 2011;22(10):465 - 9.
40. Baldini A, Nota A, Santariello C, Assi V, Ballanti F, Cozza P. Influence of activation protocol on perceived pain during rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* 2015;85(6): 1015 - 20.
41. Wang J, Jian F, Chen J, Ye N, Huang Y, Wang S, et al. Cognitive behavioral therapy for orthodontic pain control: a randomized trial. *Journal of dental research* 2012;91(6):580 - 5.
42. Guo R, Zhou Y, Long H, Shan D, Wen J, Hu H, et al. Transient receptor potential Vanilloid 1-based gene therapy alleviates orthodontic pain in rats. *International journal of oral science* 2019;11(1):11.
43. Chumbley AB, Tuncay OC. The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics* 1986; 89(4):312 - 4.
44. Polat O, Karaman AI. Pain control during fixed orthodontic appliance therapy. *The Angle Orthodontist* 2005;75(2): 214 - 9.

45. Sari E, Ölmez H, Gürton AÜ. Comparison of some effects of acetylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2004;125(3):310 - 5.
46. Minor V, Marris CK, McGorray SP, Yeziarski R, Fillingim R, Logan H, et al. Effects of preoperative ibuprofen on pain after separator placement. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* 2009;136(4):510 - 7.
47. Sudhakar V, Vinodhini T, Mohan AM, Srinivasan B, Rajkumar B. The efficacy of different pre-and post-operative analgesics in the management of pain after orthodontic separator placement: a randomized clinical trial. *Journal of pharmacy & bioallied sciences* 2014;6(Suppl 1):S80.
48. Kohli SS, Kohli VS. Effectiveness of piroxicam and ibuprofen premedication on orthodontic patients' pain experiences: A randomized control trial. *The Angle Orthodontist* 2011;81(6):1097 - 102.
49. Lobre WD, Callegari BJ, Gardner G, Marsh CM, Bush AC, Dunn WJ. Pain control in orthodontics using a micropulse vibration device: A randomized clinical trial. *The Angle Orthodontist* 2015;86(4):625 - 30.
50. Benson P, Razi R, Al-Bloushi R. The effect of chewing gum on the impact, pain and breakages associated with fixed orthodontic appliances: a randomized clinical trial. *Orthodontics & craniofacial research* 2012;15(3):178 - 87.
51. Murdock S, Phillips C, Khondker Z, Hershey HG. Treatment of pain after initial archwire placement: a noninferiority randomized clinical trial comparing over-the-counter analgesics and bite-wafer use. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics* 2010;137(3):316 - 23.
52. Vachiramon A, Wang W. Acupuncture and acupressure techniques for reducing orthodontic post-adjustment pain. *The journal of contemporary dental practice* 2005;6(1):163 - 7.
53. Marie S, Powers M, Sheridan J. Vibratory stimulation as a method of reducing pain after orthodontic appliance adjustment. *Journal of Clinical Orthodontics* 2003;37(4):205-8.
54. Woodhouse N, DiBiase A, Johnson N, Slipper C, Grant J, Alsaleh M, et al. Supplemental vibrational force during orthodontic alignment: a randomized trial. *Journal of dental research* 2015;94(5):682 - 9.
55. Proffit W. Orthodontic treatment planning: limitations, controversies, and special problems. *Contemporary orthodontics* 2000.
56. White L. Pain and cooperation on orthodontic treatment 1984.
57. Mohri Y, Fumoto M, Sato-Suzuki I, Umino M, Arita H. Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans. *Pain* 2005;118(1-2):35 - 42.
58. Boleta-Ceranto DdCF, Souza RSd, Silverio-Lopes S, Moura NC. Orthodontic post-adjustment pain control with acupuncture. *Dental press journal of orthodontics* 2014;19(4):100 - 6.
59. Yang Z-L, Ouyang Z-w, Cheng Y-G, Cheng Y-X. A NEUROMAGNETIC STUDY OF ACUPUNCTURING L1-4 (HEGU). *Acupuncture & electro-therapeutics research* 1995;20(1): 15 - 20.
60. Wang J, Wu D, Shen Y, Zhang Y, Xu Y, Tang X, et al. Cognitive behavioral therapy eases orthodontic pain: EEG states and functional connectivity analysis. *Oral Diseases* 2015; 21(5):572 - 82.
61. Sandhu SS, Sandhu J. Effect of physical activity level on orthodontic pain perception and analgesic consumption in adolescents. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2015;148(4):618 - 27.
62. Xiaomei X, Lihua Z, Yahua J, Yue H, Suhua H, Siwei Y. Clinical research of music in relieving orthodontic pain. *West China Journal of Stomatology* 2013;31(4).
63. Huang Z, Ma J, Chen J, Shen B, Pei F, Kraus VB. The effectiveness of low-level laser therapy for nonspecific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis research & therapy* 2015;17(1):1 - 8.
64. Stein S, Korbmacher-Steiner H, Popovic N, Braun A. Pain reduced by low-level laser therapy during use of orthodontic separators in early mixed dentition. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2015;76(5):431 - 9.
65. Eslamian L, Borzabadi-Farahani A, Hassanzadeh-Azhiri A, Badiie MR, Fekrazad R. The effect of 810-nm low-level laser therapy on pain caused by orthodontic elastomeric separators. *Lasers in medical science* 2014;29(2):559-64.
66. Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Innocenti G, Gatto MR, Bonetti GA. The effect of diode superpulsed low-level laser therapy on experimental orthodontic pain caused by elastomeric separators: a randomized controlled clinical trial. *Lasers in medical science* 2015;30(1):35 - 41.
67. Nóbrega C, da Silva EMK, de Macedo CR. Low-level laser therapy for treatment of pain associated with orthodontic elastomeric separator placement: a placebo-controlled randomized double-blind clinical trial. *Photomedicine and laser surgery* 2013;31(1):10 - 6.
68. Farias RD, Closs LQ, Miguens Jr SAQ. Evaluation of the use of low-level laser therapy in pain control in orthodontic patients: A randomized split-mouth clinical trial. *The Angle Orthodontist* 2016;86(2):193 - 8.

69. AlSayed Hasan MMA, Sultan K, Hamadah O. Evaluating low-level laser therapy effect on reducing orthodontic pain using two laser energy values: a split-mouth randomized placebo-controlled trial. *European journal of orthodontics* 2018;40(1):23 - 8.
70. Bicakci AA, Kocoglu-Altan B, Toker H, Mutafl, Sumer Z. Efficiency of low-level laser therapy in reducing pain induced by orthodontic forces. *Photomedicine and laser surgery* 2012;30(8):460 - 5.
71. Almallah MM, Almahdi WH, Hajeer MY. Evaluation of low level laser therapy on pain perception following orthodontic elastomeric separation: a randomized controlled trial. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016; 10(11):ZC23.
72. Bayani S, Rostami S, Ahrari F, Saeedipouya I. A randomized clinical trial comparing the efficacy of bite wafer and low level laser therapy in reducing pain following initial arch wire placement. *Laser therapy* 2016;25(2):121 - 9.
73. Tzabazis AZ, Klukinov M, Feliciano DP, Wilson SP, Yeomans DC. Gene therapy for trigeminal pain in mice. *Gene therapy* 2014;21(4):422 - 6.
74. Fink DJ, Wechuck J, Mata M, Glorioso JC, Goss J, Krisky D, et al. Gene therapy for pain: results of a phase I clinical trial. *Annals of neurology* 2011;70(2):207 - 12.
75. Watanabe M, Nasu Y, Kumon H. Adenovirus-mediated REIC/Dkk-3 gene therapy: Development of an autologous cancer vaccination therapy. *Oncology letters* 2014;7(3):595 - 601.
76. Seo J-H, Jeong E-S, Choi Y-K. Therapeutic effects of lentivirus-mediated shRNA targeting of cyclin D1 in human gastric cancer. *BMC cancer* 2014;14(1):175.
77. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation-viral strategies and host response. *Journal of oral microbiology* 2013;5(1):22766.
78. Fischer G, Pan B, Vilceanu D, Hogan Q, Yu H. Sustained relief of neuropathic pain by AAV-targeted expression of CBD3 peptide in rat dorsal root ganglion. *Gene therapy* 2014;21(1):44 - 51.
79. VandenDriessche T, Collen D, Chuah MK. Biosafety of onco-retroviral vectors. *Current gene therapy* 2003;3(6):501 - 15.