

ผลของยาต้านเศร้ากลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของสารสื่อประสาทเซโรโตนินแบบเฉพาะเจาะจงต่อการปรับรูปร่างกระดูกภายหลังเกิดการอักเสบขณะเคลื่อนที่ของฟันที่รักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

ณัฐนันท์ วัฒนอนเนก*

บทคัดย่อ

กลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของสารสื่อประสาทเซโรโตนินแบบเฉพาะเจาะจง เป็นกลุ่มยาที่ถูกใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาผู้ป่วยภาวะซึมเศร้า และความผิดปกติทางจิตอื่น ๆ ไม่เฉพาะกลุ่มยานี้มีหน้าที่เพิ่มสารสื่อประสาทเซโรโตนินในสมอง แต่กลุ่มยานี้ยังส่งผลต่อสารสื่อกลางต่าง ๆ ต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก ซึ่งอาจสอดคล้องกับการปรับรูปร่างกระดูกภายหลังเกิดการอักเสบ และการสูญเสียของรากฟัน ขณะเคลื่อนที่ของฟันที่รักษาทางทันตกรรมจัดฟัน วัตถุประสงค์ของบทความปริทัศน์นี้เพื่ออธิบายหน้าที่ของสารสื่อประสาทเซโรโตนิน ผลของกลุ่มยาด้านเศร้ากลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของสารสื่อประสาทเซโรโตนินแบบเฉพาะเจาะจง ต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก และผลของยากลุ่มนี้ต่อกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นที่กระดูกเบ้าฟัน และการสูญเสียของรากฟัน ขณะเคลื่อนที่ของฟันที่รักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

คำสำคัญ: สารสื่อประสาทเซโรโตนิน, ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของสารสื่อประสาทเซโรโตนิน, ทันตกรรมจัดฟัน, การปรับรูปร่างกระดูกภายหลังเกิดการอักเสบ, การสูญเสียของรากฟันขณะเคลื่อนที่ทางทันตกรรมจัดฟัน

Received: 27/10/2564 Revised: 21/02/2565 Accepted: 22/03/2565

Corresponding author: Name: Nattanan Wattanaanek, Sirindhorn College of Public Health Khon Kaen, Khon Kaen 40000 Thailand

E-mail: wa_n30@hotmail.com

ผู้ติดต่อบทความ: ณัฐนันท์ วัฒนอนเนก วิทยาลัยการสาธารณสุขสิรินธรขอนแก่น อำเภอเมืองขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40000 ประเทศไทย
อีเมล: wa_n30@hotmail.com

* ทันตแพทย์ชำนาญการ วิทยาลัยการสาธารณสุขสิรินธรขอนแก่น อำเภอเมืองขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น

* Dentist, Professional level, Sirindhorn College of Public Health Khon Kaen, Khon Kaen

Effect of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) Anti-depressant Drugs on Bone Remodeling in Orthodontic Treatment

Nattanan Wattanaanek*

Abstract

The selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are widely used in the treatment of depression and other psychological disturbances. Not only SSRIs upregulate the serotonin in the brain, but SSRIs also affect the mediators for bone mineral density changes, which may correspond to bone remodeling and root resorption during orthodontic tooth movement. The objectives of this review article are to describe the role of serotonin, SSRIs in bone metabolism, the effect of SSRIs on alveolar bone remodeling and root resorption.

Key words: serotonin, selective serotonin reuptake inhibitors, orthodontic tooth movement, bone remodeling, orthodontic induced root resorption

บทนำ

ภาวะซึมเศร้า (depressive disorder) เป็นหนึ่งในความผิดปกติทางอารมณ์ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้ทั่วโลกประมาณ 322 ล้านคน ประเทศไทยพบผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าจำนวนมากกว่า 2 ล้านคน คิดเป็นร้อยละ 4.4¹ ภาวะซึมเศร้าเป็น 1 ใน 3 สาเหตุนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพ หรือก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิต ช่วงอายุที่พบมากที่สุด คือ วัยรุ่นอายุตั้งแต่ 14 ปีขึ้นไป² เมื่อพิจารณาช่วงอายุของผู้ป่วย ผู้ซึ่งสนใจมารับการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน จากรายงานสภาวะสุขภาพช่องปากแห่งชาติ ครั้งที่ 8 ประเทศไทย พ.ศ. 2560 พบว่า ร้อยละ 45.4 จากการสัมภาษณ์เด็กที่อายุมากกว่า 15 ปี ต้องการรับบริการจัดฟัน³

ผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้า ได้รับการรักษาโดยการได้รับยาต้านเศร้า ซึ่งแบ่งเป็นหลากหลายกลุ่มยา ได้แก่ กลุ่มยาด้านเศร้า ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีน (monoamine oxidase inhibitors, MAOI : phenelzine (Nardil®)), กลุ่มยาด้านเศร้า ออกฤทธิ์ช่วยเพิ่มระดับสารเซโรโทนิน (serotonin) และสารนอร์พีนเฟริน (norepinephrine) ประกอบไปด้วย กลุ่มไตรไซคลิก (the tricyclic antidepressants, TCAs : amitriptyline (Elavil®), nortriptyline (Imipraline®)) กลุ่มเอสเอ็นอาร์ไอ (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs : venlafaxine (Effexor®), duloxetine (Cymbalta®)) และกลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของสารสื่อประสาทเซโรโทนินแบบเฉพาะเจาะจง (the selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่นิยมใช้เป็นกลุ่มหลัก (drug of choice) ในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้า เนื่องจากยาเหล่านี้มีผลข้างเคียง

(side effect) เล็กน้อย⁴ เมื่อเทียบกับอีก 3 กลุ่ม และพบว่ามีหลายการศึกษาได้อธิบายถึงผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ต่อปริมาณการเปลี่ยนแปลงของกระดูกซึ่งมีผลทั้งเพิ่มมวลกระดูกและลดมวลกระดูก^{5, 6}

ดังนั้น วัตถุประสงค์ของบทความปริทัศน์นี้ คือ อธิบายกลไกของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน กลไกของกลุ่มยา SSRIs ต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก (bone metabolism) และผลของยากลุ่มนี้ต่อการปรับรูปร่างกระดูก (bone remodeling) ภายหลังเกิดการอักเสบ การสูญเสียของรากฟัน (root resorption) ขณะเคลื่อนที่ของฟันที่รักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

กลุ่มยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของสารสื่อประสาทเซโรโทนินแบบเฉพาะเจาะจง (SSRIs)

ยาด้านเศร้า กลุ่มยา SSRIs เป็นยากลุ่มแรกในการรักษาความผิดปกติทางอารมณ์และความวิตกกังวลที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมากที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มวัยรุ่น⁷

กลไกของยา คือ ยับยั้งการดูดซึมกลับของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน (serotonin; 5-hydroxytryptamine, 5-HT) เป็นหลัก และยับยั้งการดูดซึมกลับของสารสื่อประสาทนอร์พีนเฟริน และสารโดปามีน (dopamine) เล็กน้อย ทำให้พบปริมาณสารสื่อประสาทเซโรโทนินมากขึ้นบริเวณสมอง⁸ กลุ่มยาประกอบไปด้วย fluoxetine (Prozac®), paroxetine (Paxil®), citalopram (Celexa®), sertraline (Zoloft®), fluvoxamine (Luvox®) และ escitalopram (Lexapro®) โดย fluoxetine

เป็นยาที่นิยมใช้อย่างกว้างขวางมากที่สุด^{9, 10} ยากลุ่มนี้มีความปลอดภัยสูงเนื่องจากผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์เล็กน้อยได้แก่¹¹⁻¹³ ระคายเคืองกระเพาะอาหาร:6.4%-42.5% อาการคลื่นไส้:6.4%-42.5% อาการท้องร่วงและปวดศีรษะ:6.8%-38.3% อาการสั่นกระตุกและนอนไม่หลับ:5.5%-31.0% อาการอ่อนล้าและเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ:8.0%-73.0%¹⁴

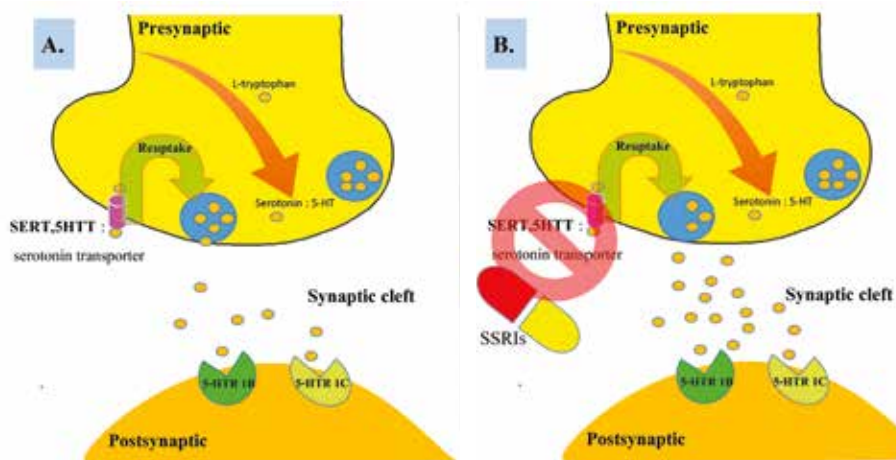
สารเซโรโทนินต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก

ภาวะซึมเศร้า มีสาเหตุเกิดจากปริมาณสารสื่อประสาทเซโรโทนินภายในสมองที่น้อยกว่าปกติ¹⁵ หน้าที่ของสารสื่อประสาทเซโรโทนินจะควบคุมการทำงานของสมองหลากหลายด้าน ได้แก่ การควบคุมอารมณ์¹⁶, ความกังวล¹⁷, ความต้องการสารเสพติด¹⁸ และควบคุมภาวะการรับประทานอาหารที่ผิดปกติ¹⁹

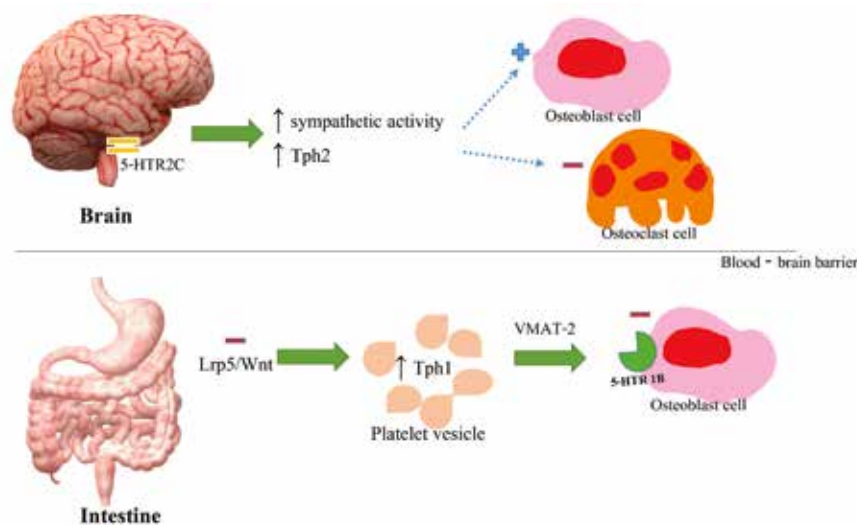
โดยปกติ ร่างกายมีการดูดซึมกลับสารเซโรโทนินผ่านการทำงานของตัวขนส่งสารเซโรโทนิน (serotonin transporter, SERT) ชนิดไฟว์เอชทีที (5-hydroxytryptamine transporter, 5HTT) ซึ่งวางตัวอยู่ที่บริเวณก่อนซินแนปส์ (presynaptic) นอกจากนี้ที่บริเวณหลังซินแนปส์ (postsynaptic) ยังปรากฏตัวรับสารเซโรโทนิน (5-hydroxytryptamine receptor, 5-HTR) ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก²⁰ เพราะจากการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ พบว่า ที่ผิวเซลล์สลายกระดูก (osteoclast cell) และเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast cell) ประกอบไปด้วย ตัวรับสารเซโรโทนินชนิดไฮดรอกซีทริปตามีนวินบี (hydroxytryptamine receptor 1B, 5-HTR1B), ชนิดไฮดรอกซีทริปตามีนทูบี (hydroxytryptamine receptor 2B, 5-HTR2B)²¹ (ดังรายละเอียดในรูปที่ 1A)

สารสื่อประสาทเซโรโทนินสังเคราะห์จากร่างกาย 2 ระบบ ได้แก่ ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract)²² และระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)²³ โดยเซโรโทนินสังเคราะห์จากอินทรีปโตแฟน (tryptophan hydroxylase, Tph) ที่มีโครงสร้างแตกต่างกัน คือ ทริปโตเฟนไฮดรอกซีเลสวัน (tryptophan hydroxylase 1, Tph1) และทริปโตเฟนไฮดรอกซีเลสทู (tryptophan hydroxylase 2, Tph2) ตามลำดับ ส่งผลต่อการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกแตกต่างกันและไม่สามารถแลกเปลี่ยนผ่านตัวกั้นระหว่างเลือดกับสมองได้ (blood-brain barrier)^{22, 23}

1. สารสื่อประสาทเซโรโทนินที่ผลิตจากระบบทางเดินอาหาร บริเวณผนังลำไส้ ซึ่งพบเป็นส่วนใหญ่ เกี่ยวข้องกับ low-density lipoprotein receptor (Lrp) family, Lrp5 คือ ยีน Lrp5 ที่ enterochromaffin cells บริเวณผนังลำไส้ โดย Lrp5 เป็นรีเซปเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการผลิต Tph²⁴ Lrp5 ทำงานร่วมกับ วิถีสัญญาณวินท์และปีตาแคทินิน (Wnt/ β -catenin pathway) ซึ่งเป็นรีเซปเตอร์ร่วมกัน²⁵ ส่งผลให้ β -catenin ภายในเซลล์ ไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างกระดูกได้²⁶ กระบวนการที่เกิดขึ้น คือ เมื่อ Lrp5 ถูกยับยั้ง พบว่าปริมาณ Tph1 เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้ปริมาณเซโรโทนินในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น²⁴ และถูกเก็บในถุงเกล็ดเลือด (platelet vesicle) เป็นโมเลกุลเล็ก ๆ และเคลื่อนที่ผ่าน 5HTT ลำเลียงไปจับกับรีเซปเตอร์ต่าง ๆ ในร่างกายผ่านตัวพา ชนิด vesicular monoamine transporter (VMAT-2) ส่งผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด ระบบการอักเสบและภูมิคุ้มกัน²⁷ เมื่อปริมาณเซโรโทนินในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นจะไปลดการเพิ่มจำนวนเซลล์



รูปที่ 1 A แผนภาพแสดงการทำงานของ 5-HT, SERT, 5HTT, 5-HTR1B และ 5-HTR2B ที่บริเวณก่อนซินแนปส์ ช่องว่างซินแนปส์ และหลังซินแนปส์
B แผนภาพแสดงการทำงานของยากลุ่ม SSRIs โดยเข้าไปยับยั้งการทำงานของ SERT, 5HTT ซึ่งทำให้ปริมาณ 5-HT ที่บริเวณช่องว่างซินแนปส์มีเพิ่มขึ้น



รูปที่ 2 แผนภาพแสดงกระบวนการสร้างสารเซโรโทนินจากระบบทางเดินอาหารและระบบประสาทส่วนกลาง และผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์กระดูก

สร้างกระดูก (osteoblast proliferation) ผ่าน 5-HT1B ที่ผิวเซลล์สร้างกระดูก ส่งผลให้มวลกระดูกลดลง²⁴ (ดังรายละเอียดในรูปที่ 2)

2. สารสื่อประสาทจากระบบประสาทส่วนกลาง

เป็นการทำงานโดยกระตุ้นการทำงานที่ตัวรับไฮดรอกซีทริปตามีนทูซี (hydroxytryptamine receptor 2C, 5-HT2C) ซึ่งวางตัวอยู่ที่สมองส่วนกลางเวนโทรมีเดียล นิวเคลียส ของไฮโปทาลามัส นิวคลีไอ (Ventromedial nucleus of the hypothalamus nuclei, VMH) เป็นผลให้กระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic activity) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้กระบวนการแบ่งตัวของเซลล์สร้างกระดูกมีการทำงานมากขึ้น และยับยั้งการแบ่งตัวและการเปลี่ยนแปลงเพื่อทำหน้าที่เฉพาะอย่างของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast differentiation)²⁸ (ดังรายละเอียดในรูปที่ 2)

กลไกของกลุ่มยา SSRIs ต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก

ผลจากห้องปฏิบัติการ พบว่ายา SSRIs มีกลไกไปยับยั้ง 5HTT บริเวณสมอง ส่งผลให้ยับยั้งการดูดคืนกลับของสารเซโรโตนินบริเวณช่องว่างซินแนปส์ (synaptic cleft)²⁹ (ดังรายละเอียดในรูปที่ 1B) จากการทดลองในสัตว์ พบว่า 5HTT แสดงออกอย่างมากใน รีเซปเตอร์ แอกติเวเตอร์ ออฟ นิวเคลียร์ แฟกเตอร์ แคปบา บี ไคแกนด (receptor activator of NF kappa B ligand, RANKL) ส่งผลให้เพิ่มการเปลี่ยนแปลงเพื่อทำหน้าที่เฉพาะอย่างของเซลล์สลายกระดูก³⁰ และมีผลยับยั้งการทำงานของ 5-HT2B ที่ผิวเซลล์สร้างกระดูก ทำให้เซลล์สร้างกระดูกลดการแบ่งตัว, ลดการสร้างและสะสมแร่ธาตุของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast formation and mineralized) ทำให้มีมวลกระดูกที่ลดลง³¹

แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อศึกษาระยะเวลาแตกต่างกัน สัตว์ทดลองที่ได้รับยา 3 สัปดาห์ พบปริมาณมวลกระดูกเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นผลจากการทำงานเฉพาะตำแหน่ง แต่สัตว์ทดลองที่ได้รับยา 6 สัปดาห์ พบมวลกระดูกลดลง ซึ่งเป็นผลมาจากระบบซิมพาเทติกที่ทำงานเพิ่มมากขึ้น³² เนื่องจากปัจจัยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก ประกอบไปด้วยหลายปัจจัย ได้แก่ ชนิดของยา (type of drugs) ปริมาณของยา (dose) อายุและเพศ (age and gender) และระยะเวลาในการได้รับยา (duration)

1. ชนิดของยา

กลุ่มยา SSRIs มี 6 ชนิด ได้แก่ fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram และ escitalopram โดยมีหลักการทำงานของรีเซปเตอร์ที่เฉพาะเจาะจงต่อสารสื่อประสาทเซโรโตนินไม่แตกต่างกัน แต่ต่างกันที่โครงสร้างของยา ซึ่งส่งผลต่อผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดเท่านั้น^{10, 33-34} ผลจากห้องปฏิบัติการพบว่า ที่ปริมาณและความเข้มข้นของยา 4 ชนิดแรก ส่งผลต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์สลายกระดูกและลดจำนวนเซลล์สร้างกระดูกที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน citalopram ไม่ส่งผลต่อเซลล์กระดูก²¹ ขณะที่ escitalopram มีการศึกษาในสัตว์ทดลองเปรียบเทียบกับ fluoxetine พบว่ามีผลต่อการสลายมวลกระดูกน้อยกว่า แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁵

2. ปริมาณของยา

ยาแต่ละชนิดจะมีปริมาณการจ่ายยาที่แตกต่างกัน ได้แก่ fluoxetine 20-80 มก., paroxetine 20-50 มก., citalopram 10-50 มก., sertraline 50-150 มก., fluvoxamine 50-300 มก. และ escitalopram 5-20 มก. ซึ่งแม้ว่าแพทย์จะพิจารณาปรับ

ปริมาณยาแตกต่างกัน ทั้งนี้ขึ้นกับระดับความรุนแรงของอาการซึมเศร้า แต่จากการศึกษาพบว่าปริมาณของยาที่แตกต่างกันไม่ได้ส่งผลต่อระดับการเปลี่ยนแปลงของยาในกระแสเลือด ยกเว้น sertraline, citalopram³⁴ และ escitalopram¹⁰ ซึ่งผลจากห้องปฏิบัติการ พบว่าเมื่อ sertraline มีปริมาณเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้สัดส่วน RANKL ต่อออสติโอโปรติเจริน (osteoprotegerin, OPG) ลดลง³⁶, citalopram ไม่ได้ส่งผลยับยั้งการเปลี่ยนแปลงเพื่อทำหน้าที่เฉพาะอย่างของเซลล์สลายกระดูก³² และจากการสำรวจปริมาณ RANKL, OPG ในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา escitalopram ต่อเนื่องเฉลี่ยเป็นระยะเวลาประมาณ 4 ปี พบปริมาณ OPG สูงกว่าปกติ แต่ RANKL อยู่ในเกณฑ์ปกติ³⁷

3. อายุและเพศ

การศึกษาเปรียบเทียบผลของผู้ได้รับยาในกลุ่ม SSRIs และผู้ที่ไม่ได้รับยา จากการวัดความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density (BMD) test) ได้แก่ กระดูกส่วนเอว (lumbar bone) กระดูกต้นขา (femur bone) และกระดูกต้นขาส่วนคอ (femoral neck bone) พบว่าผู้ป่วยเพศชายซึ่งมีอายุประมาณ 65 ปีที่ได้รับยา มีแนวโน้มที่ความหนาแน่นของกระดูกส่วนเอวจะน้อยกว่าคนที่ไม่ได้รับยา³⁸ แต่อีกการศึกษา คือ ผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชาย อายุเฉลี่ย 39.1-69.5 ปี เทียบกับผู้ที่ได้รับยาช่วงอายุเฉลี่ย 29.1-67.1 ปี มีความหนาแน่นมวลกระดูกไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁹ และในกลุ่มช่วงวัยรุ่น อายุ 12-20 ปี เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา พบว่า มวลกระดูกต้นขาส่วนคอ มีความหนาแน่นมวลกระดูกน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁰

4. ระยะเวลาในการได้รับยา

จากข้อเสนอแนะสำหรับการจ่ายยาด้านเศร้าในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้า พบว่าผู้ป่วยภาวะซึมเศร้าควรได้รับยาต่อเนื่องภายหลังจากเริ่มมีอาการดีขึ้น 4-6 เดือน เพื่อป้องกันการกลับไปเป็นซ้ำ (recurrent) หรือการมีอาการทรุดลง (relapse)⁴¹ จากการศึกษาของ Alexis J Feuer และคณะในปี 2015⁴⁰ ซึ่งเป็นศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional analysis) ในมนุษย์ เปรียบเทียบความหนาแน่นมวลกระดูกระหว่างผู้ที่ได้รับยามากกว่า 6 เดือน กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา พบว่าความหนาแน่นของกระดูกต้นขาและกระดูกต้นขาส่วนคอของผู้ป่วยที่ได้รับยา มีความหนาแน่นของกระดูกที่ลดลง และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้เมื่อสำรวจผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 12 เดือน พบว่าความหนาแน่นมวลกระดูกต้นขา กระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar vertebrae) ลดน้อยลงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴²

การปรับปรุงร่างกายหลังเกิดการอักเสบ ขณะเคลื่อนที่ของฟันที่รักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

จากทฤษฎีไบเฟสของการเคลื่อนฟัน (Biphasic Theory of Tooth Movement) อธิบายถึงการตอบสนองต่อการเคลื่อนฟันทางชีววิทยาที่มีผลต่อเซลล์กระดูก (osteocyte cell) เซลล์สร้างกระดูก และเซลล์สลายกระดูก ซึ่งเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นที่กระดูกเข้าฟัน (alveolar bone) 2 กระบวนการ คือ คatabolic (catabolic) และ anabolic (anabolic) ทำให้กระดูกเข้าฟันคงสภาพเดิมตลอดการเคลื่อนฟัน ผ่านกระบวนการ catabolic คือ การเริ่มต้นทำงานของเซลล์สลายกระดูก ถูกกระตุ้นมาจากแรงทางทันตกรรมจัดฟันทั้งด้านกดและด้านดึง เนื่องจากการบาดเจ็บหรือเสียหายที่บริเวณเอ็นยึดปริทันต์ จากนั้นจึงเกิดกระบวนการ anabolic คือ เกิดการทำงานของเซลล์สร้างกระดูกในบริเวณที่ผิวกระดูกถูกสลายไป โดยทั้งสองกระบวนการมีไซโตไคน์ (cytokines) เป็นตัวเหนี่ยวนำ การเริ่มทำงานของเซลล์สลายกระดูก หลังจากนั้นเซลล์สลายกระดูกจึงกระตุ้นเซลล์สร้างกระดูกโดยตรงผ่านทางปฏิสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ (cell to cell interaction) ซึ่งเกิดขึ้นอย่างเป็นอิสระต่อกันและเกิดขึ้นพร้อมกัน⁴³

ภายหลังเกิดการให้แรงทางทันตกรรมจัดฟัน จะเกิดการหลั่งของสารชักนำการอักเสบไซโตไคน์ โดยไซโตไคน์ตัวหลักที่เกี่ยวข้องกับการเริ่มต้นกระบวนการอักเสบขณะเกิดการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน-1 บีตา (interleukins 1 β , IL-1 β), อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukins 6, IL-6), ทูเมอร์ เนโครซิสแฟกเตอร์-อัลฟา (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)⁴⁴ และพบพรอสตาแกลนดินอี-2 (prostaglandin-E2, PGE2)⁴⁵ ซึ่งโมเลกุลเหล่านี้จะไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์สลายกระดูก⁴⁵⁻⁴⁷ ผ่านการทำงานของแมคโคฟาจ โคลินี สติมูเลติง แฟกเตอร์ (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) และ RANKL ซึ่งวางตัวอยู่ที่ผิวเซลล์สร้างกระดูก ไปจับกับ RANK receptor ของเซลล์สลายกระดูก⁴³ ขณะเดียวกันเซลล์สร้างกระดูกหลั่ง OPG ออกมาจับกับ RANKL จึงเกิดการยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูกและยับยั้งการเคลื่อนฟัน⁴⁸ (ดังรายละเอียดในรูปที่ 3)

ผลของกลุ่มยา SSRIs ต่อการปรับปรุงร่างกายหลังเกิดการอักเสบ ขณะเคลื่อนที่ของฟันที่รักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

ยาในกลุ่ม SSRIs ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณซีรัม TNF- α , IL-6 หรือ IL-1 β ซึ่งเกี่ยวข้องกับการอักเสบ ผลจากห้องปฏิบัติการ พบว่าปริมาณ TNF- α ลดลง⁴⁹, ระดับ IL-6 ลดลง⁵⁰ แต่การศึกษาของ Yoshimura R และคณะ ในปี 2009⁵¹ พบระดับ IL-6 และ TNF- α มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น

ในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้การศึกษาของ Himmerich H และคณะ ในปี 2010⁵⁰ พบปริมาณ IL-1 β ลดลง แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) พบว่าปริมาณ TNF- α , IL-6, IL-1 β ลดลง แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴⁹ (ดังรายละเอียดในรูปที่ 3) ผลจากห้องปฏิบัติการ เมื่อศึกษาในเซลล์เนื้อเยื่อข้อของมนุษย์ (human synovial cells) พบว่า ปริมาณ PGE2 ลดลง⁵² นอกจากนี้การศึกษาในมนุษย์ ซึ่งศึกษาในช่วงวัยรุ่นที่ได้รับยา กลุ่ม SSRIs พบว่าระดับของ IL-1 β , IL-6, TNF- α ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา และกลุ่มควบคุม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵³

การศึกษาในสัตว์ทดลอง การศึกษาผลของยากกลุ่ม SSRIs ต่อการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน จากการศึกษาของ Franzon Frigotto GC และคณะในปี 2015⁵⁴ ทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยฉีดยา fluoxetine 10 มก./กก. เข้าหน้าท้องทุกวัน เป็นระยะเวลา 30 วัน แล้วจึงติดเครื่องมือเพื่อเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน ศึกษาการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในวันที่ 33, 37 และ 44 เทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นกลุ่มได้รับเฉพาะแรงทางทันตกรรมจัดฟัน พบว่าปริมาณการเคลื่อนที่ของฟัน (tooth movement rate) ของกลุ่มทดลองมีปริมาณน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ในวันที่ 33, 37 แต่ในวันที่ 44 พบว่ามีการเคลื่อนที่มากกว่ากลุ่มควบคุม, ปริมาณการสร้างเส้นใยคอลลาเจนชนิดที่ 3 (collagen type III) ของกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ในวันที่ 33 และ 37, ปริมาณเซลล์ละลายกระดูก ของกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุม และการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรเส้นกระดูก (trabecular bone volume), ช่องคั่นเส้นกระดูก (trabecular separation), ปริมาณเส้นกระดูก (trabecular number), ความหนาเส้นกระดูก (trabecular

thickness) ของทั้ง 2 กลุ่มมีความใกล้เคียงกัน โดยผลการทดลองทั้งหมด ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ Sadeghian S และคณะในปี 2015⁵⁵ พบว่าปริมาณการเคลื่อนที่ของฟันและปริมาณอัตรากระดูกพอกพูน (bone apposition rate) ของกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในการศึกษาของ Mirhashemi AH และคณะในปี 2015⁵⁶ เมื่อทดลองด้วยวิธีเดียวกันเป็นระยะเวลา 21 วัน พบว่าปริมาณการเคลื่อนที่ของฟันในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาในมนุษย์ แม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาถึงผลของยากกลุ่ม SSRIs ต่อการเปลี่ยนแปลงของกระดูกขณะเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันในมนุษย์ แต่จากการศึกษาการวิเคราะห์อภิมาน เมื่อเปรียบเทียบความหนาแน่นของกระดูกระหว่างผู้ได้รับยากกลุ่ม SSRIs และไม่ได้รับยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูกในส่วนสันหลังส่วนเอวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้พบในกลุ่มผู้สูงอายุ⁵⁷ แต่เมื่อพิจารณาถึงลักษณะของความหนาแน่นของกระดูกส่วนต่างๆ ในร่างกายของมนุษย์ในช่วงอายุวัยรุ่น เปรียบเทียบกับกระดูกรอบรากฟัน พบว่าลักษณะความหนาแน่นของกระดูกต้นขาส่วนคอ สอดคล้องกับกระดูกเข้าฟันบริเวณปลายรากฟันหน้าตัดกลาง ขณะที่กระดูกสันหลังคอลำดับที่ 3 (the third cervical vertebra) สอดคล้องกับกระดูกขากรรไกรบนและล่างส่วนหลังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵⁸ (ดังรายละเอียดในตารางที่ 1) นอกจากนี้เมื่อศึกษาเปรียบเทียบความทึบกระดูกในภาพถ่ายรังสีพาโนรามิก ระหว่างผู้ที่ได้รับยา SSRIs มามากกว่า 6 เดือน และไม่ได้รับยา พบว่าลักษณะเส้นกระดูกบริเวณส่วนบนของกระดูกเริ่มส และ

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบ ความหนาแน่นของกระดูกในร่างกาย เมื่อเปรียบเทียบกับความหนาแน่นของกระดูกบริเวณขากรรไกร ในส่วนต่างๆ ซึ่งมีลักษณะสอดคล้องกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵⁸

ตำแหน่งกระดูกในร่างกาย	กระดูกบริเวณขากรรไกร
กระดูกต้นขาส่วนคอ	กระดูกเข้าฟันบริเวณปลายรากฟันหน้าตัดกลาง
กระดูกสันหลังคอลำดับที่ 3	กระดูกขากรรไกรบนและล่างส่วนหลัง

ตารางที่ 2 แสดงผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของความทึบกระดูกบริเวณขากรรไกรล่าง ด้วยวิธีศึกษาทางภาพถ่ายรังสีพาโนรามิก ระหว่างที่ได้รับยา SSRIs มามากกว่า 6 เดือน และไม่ได้รับยา⁵⁹

ความทึบกระดูก	ผลการศึกษา
ลักษณะเส้นกระดูก บริเวณส่วนบนของกระดูกเริ่มส และรอบมุมขากรรไกรล่าง	มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
กระดูกทึบ บริเวณกระดูกรอบรากฟันกรามล่างซี่ที่ 1 ถึงรูขางคาง	ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รอบมุมขากรรไกรล่างของผู้ที่ได้รับยา มีความแตกต่างกันจากผู้ที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กระดูกทึบ (cortex bone) บริเวณกระดูกรอบรากฟันกรามล่างซี่ที่ 1 ถึงรูขี้ช้าง (mental foramen) ไม่แตกต่างกัน⁵⁹ (ดังรายละเอียดในตารางที่ 2)

นอกจากนี้สำหรับการศึกษา งานรักษาทางทันตกรรมในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SSRIs พบการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ศึกษาการพยากรณ์โรคระหว่างผู้ป่วยที่รักษาทันตกรรมฝังรากฟันเทียมร่วมกับได้รับยาในกลุ่ม SSRIs และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบอัตราล้มเหลวของรากฟันเทียมที่ฝังในกลุ่มที่ได้รับยามากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาสองเท่า แต่อาจเกี่ยวข้องกับปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น เบาหวาน หรือสูบบุหรี่⁶⁰

กลไกการเกิดการสูญสลายของรากฟัน ขณะเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน

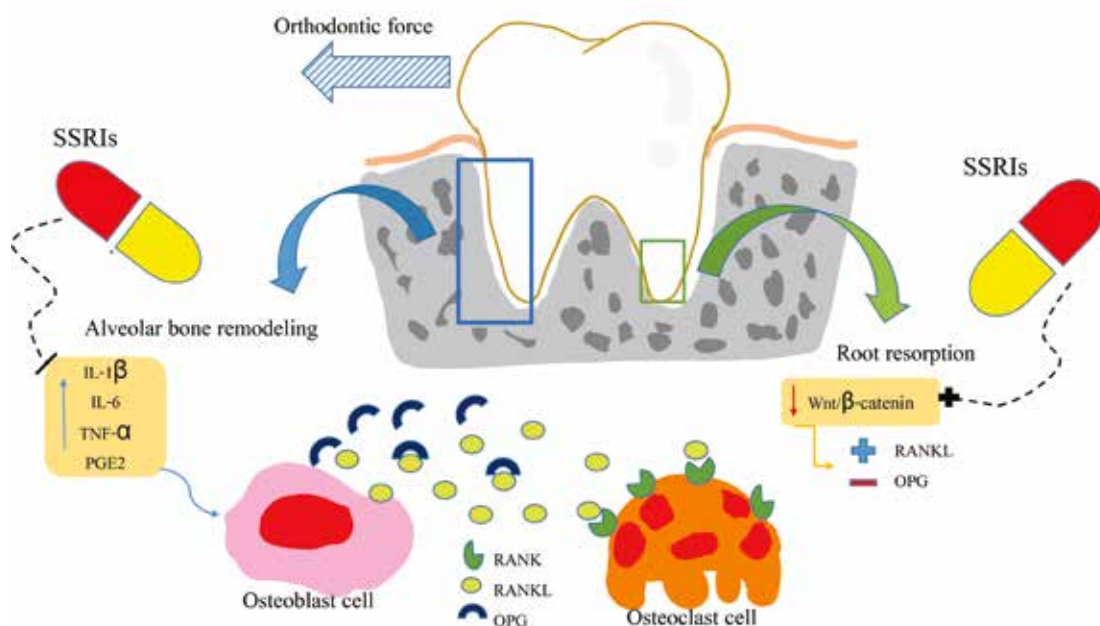
กลไกทางชีววิทยาของการเกิดการสูญสลายของรากฟันมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงที่เกิดขึ้นระหว่างการเคลื่อนฟันสามารถเกิดได้จากปัจจัยภายนอกคือ จากขนาดแรงที่มากมากระทำผ่านมาทางเนื้อเยื่อปริทันต์ หรือเกิดจากการทำงานสื่อสารภายในเซลล์⁶¹ โดยกระบวนการสื่อสารที่พบได้ภายในเซลล์พบว่าเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของผิวรากฟัน คือ Wnt/ β -catenin pathway เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ RANK/RANKL/OPG โดยเมื่อ Wnt ส่งสัญญาณน้อยลง จะพบการทำงานของ RANKL มากขึ้น และการทำงานของ OPG ลดลง⁶² (ดังรายละเอียดในรูปที่ 3)

ผลของกลุ่มยา SSRIs ต่อการสูญสลายรอบรากฟัน ขณะเคลื่อนที่ของฟันที่รักษาทางทันตกรรมจัดฟัน

จากที่กล่าวไปข้างต้นเกี่ยวกับกลไกการสูญสลายของรอบรากฟันสัมพันธ์กับการทำงานของ Wnt/ β -catenin ผลจากห้องปฏิบัติการ พบว่า fluoxetine ส่งผลลดการทำงานของ Wnt/ β -catenin⁶³ (ดังรายละเอียดในรูปที่ 3) ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มอัตราการสลายของผิวรากฟัน แต่ผลจากสัตว์ทดลอง เมื่อทำการเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟันร่วมกับการฉีดยา fluoxetine ที่หน้าท้องพบว่าปริมาณแอ่งของการสลายของผิวรากฟัน (number of root resorption lacuna) และอัตราการสลายของผิวรากฟันของกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุม และไม่มีมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵⁵

วิจารณ์และสรุป

ในปัจจุบัน จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะซึมเศร้าพบมากขึ้น และผู้ป่วยกลุ่มนี้เริ่มให้ความสนใจในการรักษาทางทันตกรรมมากขึ้น ทันตแพทย์จัดฟันจึงจำเป็นต้องตระหนักถึงการซักประวัติด้านการแพทย์ และประวัติการได้รับยาให้ครบถ้วน รวมถึงระดับความรุนแรงของโรคซึมเศร้า ทั้งก่อนและระหว่างการรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน ซึ่งผลของยาในกลุ่ม SSRIs ต่อการปรับรูปร่างกระดูกภายหลังเกิดการอักเสบ และการสูญสลายของรากฟัน ขณะเคลื่อนที่ของฟันที่รักษาทางทันตกรรมจัดฟันพบว่า



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงการทำงานของ IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE2 และวิธี Wnt/ β -catenin ขณะได้รับแรงทางทันตกรรมจัดฟัน และยาในกลุ่ม SSRIs

- ความหนาแน่นมวลกระดูกบริเวณกระดูกขาพื่น ขากรรไกรล่าง เพดานแข็ง และกะโหลกศีรษะ ในสัตว์ทดลอง ที่ฉีดยาและเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน ความหนาแน่น มวลกระดูกลดลง จึงสามารถพบมีปริมาณการเคลื่อนที่ของฟัน ขณะรักษาทางทันตกรรมจัดฟันมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵⁶ ซึ่งผลสอดคล้องกับ หลักการทำงานของสารเซโรโทนิน ซึ่งมักส่งผลต่อมวลกระดูก^{40, 42, 57, 59} แต่อย่างไรก็ตามไม่พบการเพิ่มขึ้นของเซลล์สลายกระดูก ในสัตว์ทดลองที่ฉีดยาและเคลื่อนฟันทางทันตกรรมจัดฟัน⁵⁶

- ปริมาณการเคลื่อนที่ของฟันขณะรักษาทางทันตกรรม จัดฟัน มีแนวโน้มจะเคลื่อนที่ได้ยากในช่วง 3 สัปดาห์แรก แต่ หลังจากนั้น จะเคลื่อนที่ได้เร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ฉีดยาในสัตว์ทดลอง แต่อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษา ไม่พบความแตกต่างอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ^{54, 55}

- อัตราการสลายของผิวรากฟันขณะเคลื่อนฟันทาง ทันตกรรมจัดฟัน ในกลุ่มที่ฉีดยา SSRIs มีแนวโน้มเกิดขึ้น ได้น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา เนื่องจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง เคลื่อนฟันเพียง 3 สัปดาห์ และผลสอดคล้องกับปริมาณการ เคลื่อนฟันที่น้อย เพราะกระบวนการกระตุ้นเซลล์สลายกระดูก ถูกยับยั้ง แต่อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษา ไม่พบความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵⁵

แม้ว่าการศึกษางานวิจัยในกลุ่มผู้ทานยากกลุ่ม SSRIs ขณะรักษาทางทันตกรรมจัดฟันยังไม่พบการศึกษาในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม จากข้อแนะนำในการจ่ายยาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ที่ต้องได้รับยาเป็นเวลาต่อเนื่องและนาน ซึ่งพบผลการศึกษา เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกที่ลดลง^{40, 42, 56, 58} ดังนั้น ทันตแพทย์จัดฟันจึงต้องตระหนักถึงผลข้างเคียงจากยากกลุ่ม SSRIs ต่อมวลกระดูกขากรรไกร ขณะรักษาทางทันตกรรมจัดฟัน หรือแม้แต่งานทันตกรรมรักษารากฟันเทียม หรือการถอนฟัน ซึ่งสามารถติดตาม ประเมินการเปลี่ยนแปลงของกระดูก รอบรากฟันและรากฟันอย่างสม่ำเสมอได้ด้วยวิธีวินิจฉัยลักษณะ การแตกหักของกระดูกจากภาพถ่ายรังสี (fracture analysis)⁵⁹ นอกจากนี้หากพบผู้ป่วยที่น่าสงสัย หรือได้รับการวินิจฉัยว่ามี ภาวะซึมเศร้า ทันตแพทย์จัดฟันควรส่งปรึกษาแพทย์ร่วมด้วย เพื่อการวางแผนการรักษาผู้ป่วยได้อย่างเป็นองค์รวม

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization (WHO) Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017.
2. World Health Organization (WHO) Health for the world's adolescents: a second chance in the second decade. Geneva: WHO; 2014.
3. จิราพร ชิตดี. รายงานผลการสำรวจสภาวะสุขภาพช่องปากแห่งชาติ ครั้งที่ 8 ประเทศไทย พ.ศ. 2560. กรุงเทพมหานคร: บริษัท สามเจริญ พาณิชย์ (กรุงเทพ) จำกัด; 2561. หน้า 90-5.
4. Frazer A. Pharmacology of antidepressants. J Clin Psychopharmacol 1997;17(2):2-18.
5. Fekete S, Simko J, Mzik M, Karesova I, Zivna H, Zivny P, et al Negative effect of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor therapy on rat bone tissue after orchidectomy. Eur J Pharmacol 2015;761:65-9.
6. Bonnet N, Bernard P, Beaupied H, Bizot JC, Trovero F, Courteix D, et al. Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodeling. Toxicol Appl Pharmacol 2007; 221(1):111-8.
7. Cao TXD. Prescribing trends of antidepressants and coprescription with other psychotropic medications for children and adolescents in primary care in the United Kingdom, 2000-2018. J Affect Disord 2021;287:19-25.
8. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2001;3(1):22-7.
9. Catterson ML, Preskorn SH. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: clinical relevance. Pharmacol Toxicol 1996;78(4):203-8.
10. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. Clin Pharmacokinet 2007;46(4):281-90.
11. De Jonghe F, Swinkels J. The safety of antidepressants. Drugs 1992;43(2):40-7.
12. Hotopf M, Lewis G, Normand C. Are SSRIs a cost-effective alternative to tricyclics? Br J Psychiatry 1996;168(4):404-9.
13. Leonard B, Tollfeson G. Focus on SSRIs: broadening the spectrum of clinical use. J Clin Psychiatry 1994;55(10):459-66.
14. Gartlehner G, Hansen RA, Reichenpfader U, Kaminski A, Kien C, Strobelberger M, et al. Drug Class Review: Second-Generation Antidepressants: Final Update 5 Report. Portland (OR): Oregon Evidence-based Practice Center, Oregon Health & Science University; 2011.88-101. Copyright (c) 2011 Oregon Health & Science University; 2011.

15. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 1997;349(9056): 915-9.
16. Cases O, Seif I, Grimsby J, Gaspar P, Chen K, Pournin S, et al. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 1995;268(5218):1763-6.
17. Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(18):10734-9.
18. Rocha BA, Searce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon N, Crabbe JC, et al. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature* 1998;393(6681): 175-8.
19. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995;374(6522): 542-6.
20. Warden SJ, Haney EM. Skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition: evidence from in vitro and animal-based studies. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8(2):121-32.
21. 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.
22. Côté F, Thévenot E, Fligny C, Fromes Y, Darmon M, Ripoché M-A, et al. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(23):13525-30.
23. Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* 2003;66(9):1673-80.
24. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schutz G, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;135(5):825-37.
25. Tamai K, Zeng X, Liu C, Zhang X, Harada Y, Chang Z, et al. A mechanism for Wnt coreceptor activation. *Mol Cell* 2004;13(1):149-56.
26. Glass DA 2nd, Bialek P, Ahn JD, Starbuck M, Patel MS, Clevers H, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell* 2005;8(5):751-64.
27. Herr N, Bode C, Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front Cardiovasc Med* 2017;4:48.
28. Yadav VK, Oury F, Suda N, Liu ZW, Gao XB, Confavreux C, et al. A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell* 2009;138(5):976-89.
29. Nutt DJ, Forshall S, Bell C, Rich A, Sandford J, Nash J, et al. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(3):81-6.
30. Battaglini R, Fu J, Späte U, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L, et al. Serotonin Regulates Osteoclast Differentiation Through Its Transporter. *J Bone Miner Res* 2004;19(9):1420-31.
31. Bradaschia-Correa V, Josephson AM, Mehta D, Mizrahi M, Neibart SS, Liu C, et al. The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Fluoxetine Directly Inhibits Osteoblast Differentiation and Mineralization During Fracture Healing in Mice. *J Bone Miner Res* 2017;32(4):821-33.
32. Ortuno MJ, Robinson ST, Subramanyam P, Paone R, Huang YY, Guo XE, et al. Serotonin-reuptake inhibitors act centrally to cause bone loss in mice by counteracting a local anti-resorptive effect. *Nat Med* 2016;22(10):1170-9.
33. Robinson MJ. Antidepressant Psychopharmacology: Current Limitations and Future Directions. 2003;43-954.
34. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000;85(1):11-28.
35. Kumar M, Wadhwa R, Kothari P, Trivedi R, Vohora D. Differential effects of serotonin reuptake inhibitors fluoxetine and escitalopram on bone markers and microarchitecture in Wistar rats. *Eur J Pharmacol* 2018;825:57-62.
36. Durham E, Zhang Y, LaRue A, Bradshaw A, Cray J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) affect murine bone lineage cells. *Life Sci* 2020;255:117827.
37. Malik P, Gasser RW, Moncayo RC, Kandler C, Koudouovoh-Tripp P, Giesinger J, et al. Bone mineral density and bone metabolism in patients with major depressive disorder without somatic comorbidities. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;44:58-63.
38. Haney EM, Chan BKS, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Association of Low Bone Mineral Density With Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use by Older Men. *Arch Intern Med* 2007;167(12):1246-51.
39. Kinjo M, Setoguchi S, Schneeweiss S, Solomon DH. Bone mineral density in subjects using central nervous system-active medications. *Am J Med* 2005;118(12):1414.e7-e12.
40. Feuer AJ, Demmer RT, Thai A, Vogiatzi MG. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and bone mass in adolescents: An NHANES study. *Bone* 2015;78:28-33.

41. Montgomery SA. Long-term treatment of depression. *Br J Psychiatry* 1994;165(S26):31-6.
42. Ak E, Bulut SD, Bulut S, Akdağ HA, Öter GB, Kaya H, et al. Evaluation of the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: an observational cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2015;26(1):273-9.
43. Alikhani M, Alansari S, Sangsuwon C, Nervina J, Teixeira C. Biphasic theory of tooth movement: cytokine expression and rate of tooth movement. *Biology of orthodontic tooth movement*: Springer; 2016. p.45-65.
44. Yamamoto T, Kita M, Kimura I, Oseko F, Terauchi R, Takahashi K, et al. Mechanical stress induces expression of cytokines in human periodontal ligament cells. *Oral Dis* 2006;12(2):171-5.
45. Janjic Rankovic M, Docheva D, Wichelhaus A, Baumert U. Effect of static compressive force on in vitro cultured PDL fibroblasts: monitoring of viability and gene expression over 6 days. *Clin Oral Investig* 2020;24(7):2497-511.
46. Jäger A, Zhang D, Kawarizadeh A, Tolba R, Braumann B, Lossdörfer S, et al. Soluble cytokine receptor treatment in experimental orthodontic tooth movement in the rat. *Eur J Orthod* 2005;27(1):1-11.
47. Madureira DF, de Albuquerque Taddei S, Abreu MHNG, Pretti H, Lages EMB, da Silva TA. Kinetics of interleukin-6 and chemokine ligands 2 and 3 expression of periodontal tissues during orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;142(4):494-500.
48. Kanzaki H, Chiba M, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2004; 83(12):920-5.
49. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacol* 2011;36(12):2452-9.
50. Himmerich H, Milenović S, Fulda S, Plümäkers B, Sheldrick AJ, Michel TM, et al. Regulatory T cells increased while IL-1 β decreased during antidepressant therapy. *J Psychiatr Res* 2010;44(15):1052-7.
51. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(4):722-6.
52. Yaron I, Shirazi I, Judovich R, Levartovsky D, Caspi D, Yaron M. Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures. *Arthritis Rheum* 1999;42(12):2561-8.
53. Martins LB, Delevati Colpo G, Calarge CA, Teixeira AL. Inflammatory Markers Profile in Older Adolescents During Treatment with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2021.
54. Franzon Frigotto GC, Miranda de Araujo C, Guariza Filho O, Tanaka OM, Batista Rodrigues Johann AC, Camargo ES. Effect of fluoxetine on induced tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015;148(3):450-6.
55. Sadeghian S, Torabinia N, Hajhashemi V, Rafiei M. 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. 482.
56. Mirhashemi AH, Akhoundi MSA, Sheikhzadeh S, Momeni N, Dehpour A, Alaeddini M, et al. Effect of fluoxetine consumption on orthodontic tooth movement in rats. *J Dent (Tehran)* 2015;12(12):882.
57. Zhou C, Fang L, Chen Y, Zhong J, Wang H, Xie P. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018;29(6):1243-51.
58. Scheibel P, Ramos A, Iwaki L. Is there correlation between alveolar and systemic bone density? *Dental Press J Orthod* 2013;18:78-83.
59. Coşgunarslan A, Aşantoğrul F, Çabuk DS, Canger EM. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the human mandible. *Oral Radiol* 2021;37(1):20-8.
60. Chandra P, Roy S, Kumari A, Agarwal R, Singh A, Sharan S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in prognosis dental implants: A retrospective study. *J Pharm Bioallied Sci* 2021;13(5):92.
61. Feller L, Khammissa RA, Thomadakis G, Fourie J, Lemmer J. Apical External Root Resorption and Repair in Orthodontic Tooth Movement: Biological Events. *Biomed Res Int* 2016; 2016:4864195.
62. Lim WH, Liu B, Hunter DJ, Cheng D, Mah SJ, Helms JA. Downregulation of Wnt causes root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2014;146(3):337-45.
63. Miyamoto K, Ohkawara B, Ito M, Masuda A, Hirakawa A, Sakai T, et al. Fluoxetine ameliorates cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling. *PLoS One* 2017;12(9).



NEW! **DAMON™ CLEAR2** Variable Torques*

Clear Performance. More Control.



Clear Performance

Fast and Easy
Wire Changes



Offering the same crystal clear performance with more control, Damon™ Clear2 allows you to treat a wide variety of cases with outstanding results so your practice and your patients can put their best face forward.

- **100% CLEAR BRACKET BODY AND SLIDE** for the supreme aesthetics patients demand
- **SELF-LIGATING BRACKET DESIGN** eliminates the need for elastomerics which stain and collect bacteria
- **FOUR SOLID WALLS** with improved precision slot for 2x the rotational control** for meticulous finishing and efficient treatment
- **INNOVATIVE SPINTEK™ SLIDE** for easy and comfortable wire changes
- **PATENTED LASER-ETCHED PAD** for optimal bond strength and reliability



ACCORD
CORPORATION LIMITED

A HENRY SCHEIN® COMPANY

นำเข้าและจัดจำหน่ายโดย
บริษัท แอคคอร์ด คอร์ปอเรชั่น จำกัด รหัสสาขา 00002
อาคาร 66 ทาวเวอร์ ห้องเลขที่ 1502-1507 ชั้นที่ 15
2556 ถนนสุขุมวิท แขวงบางนาเหนือ เขตบางนา กรุงเทพฯ 10260
โทร. 0 2119 4900 โทรผู้เสียภาษีอาคาร 0105520012376
www.accordhenryschein.com

