

Ortodontycznie indukowana zapalna resorpcja korzeni zębów (OIIRR). Część I: Czynniki ryzyka biologicznego

Orthodontically induced inflammatory root resorption (OIRR). Part I: Biological risk factors

John Sambevski¹ **A B D E F**
M. Ali Darendeliler² **A D E**

Wkład autorów: **A** Plan badań **B** Zbieranie danych **C** Analiza statystyczna **D** Interpretacja danych
E Redagowanie pracy **F** Wyszukiwanie piśmiennictwa

Authors' Contribution: **A** Study design **B** Data Collection **C** Statistical Analysis **D** Data Interpretation
E Manuscript Preparation **F** Literature Search

^{1,2} Zakład Ortodoncji, Szkoła Dentystyczna, Wydział Medyczo-Stomatologiczny, Uniwersytet w Sydney, Australia
Department of Orthodontics, School of Dentistry, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Sydney, Sydney Local Health District, Australia

Streszczenie

U większości pacjentów leczonych ortodontycznie dochodzi do rozwoju resorpcji korzeni zębów, której częstość występowania była określana w granicach 0–100%. Ortodontyczna resorpcja korzeni zębów jest z natury wieloczynnikowa, dlatego w jej etiologii wskazywano na różne czynniki biologiczne. **Cel.** Celem pracy było omówienie roli czynników biologicznych w indukowanej ortodontycznie resorpcji korzeni zębów (OIIRR). **Materiał i metody.** Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa na temat etiologii OIIRR w odniesieniu do czynników biologicznych na podstawie dostępnych medycznych baz danych. **Wyniki.** Czynniki genetyczne obejmują podatność indywidualną, płeć, wiek i pochodzenie etniczne. Także przebyte choroby, takie jak astma i inne alergie, zaburzenia endokrynologiczne oraz stosowanie różnych leków, mogą odgrywać rolę czynników etiologicznych. W badaniach na zwierzętach i badaniach

Abstract

The majority of orthodontically treated patients exhibit some degree of root resorption with the reported prevalence from 0% to 100%. Orthodontic root resorption is multifactorial in nature and different biological factors were reported to play a role in its aetiology. **Aim.** The aim of the study was to discuss the role of biological factors in orthodontically induced inflammatory root resorption (OIIRR). **Material and methods.** The literature review of the etiology of OIIRR in relation to biological factors was performed based on the available medical database. **Results.** Genetic risk factors include individual susceptibility, gender, age and ethnicity. Medical history such as asthma and other allergies, endocrine abnormalities and use of different medications are also involved. The effect of systemic fluoride on root resorption was documented in animal experiments and epidemiological

¹ Specjalizant w ortodoncji/ *Postgraduate student*

² Profesor i Kierownik Zakładu Ortodoncji/ *Professor and Head of Orthodontics*

Dane do korespondencji/ *Correspondence address:*

Prof. Ali Darendeliler

Head of the Orthodontic Department

The University of Sydney, School of Dentistry, Faculty of Medicine and Health

Sydney Dental Hospital (Building C12)

Level 2, Orthodontic Department

2 Challmers Street, Surry Hills, NSW 2010

e-mail: ali.darendeliler@sydney.edu.au

klinicznych wykazano wpływ fluoryzacji systemowej na rozwój resorpcji. **Wnioski.** Etiologia OIIRR jest z natury wieloczynnikowa i istnieje złożony związek pomiędzy indywidualną podatnością biologiczną lub genetyczną. **(Sambevski J, Darendeliler MA. Ortodontycznie indukowana zapalna resorpcja korzeni zębów (OIIRR). Część I: Czynniki ryzyka biologicznego Forum Ortod 2019; 15: 27-38).**

Nadesłano: 23.08.2018

Przyjęto do druku: 28.03.2019

Słowa kluczowe: ortodontyczna resorpcja korzeni zębów

Wstęp

Definicja i historia

Resorpcja korzenia odnosi się do patologicznego zniszczenia, a następnie eliminacji twardych tkanek korzenia zęba w wyniku aktywności osteoklastycznej (1). Ta szeroka definicja obejmuje wszystkie formy resorpcji korzenia, w tym między innymi resorpcję korzenia o podłożu ortodontycznym. Po raz pierwszy w piśmiennictwie została opisana przez Batesa w 1856 r. jako „absorpcja” (2). W 1932 r. Becks i Marszał stwierdzili, że „resorpcja” jest bardziej odpowiednim terminem, i od tego czasu stał się on najczęściej używanym i powszechnie akceptowanym (3). Ottolengui w 1914 r. po raz pierwszy doniósł o związku między ortodontycznym przesuwaniem zębów a resorpcją korzeni zębów (4). Pod koniec lat 20. XX wieku resorpcja korzeni zębów stała się ważnym zagadnieniem w ortodoncji. Ketcham zbadał 500 pacjentów leczonych ortodontycznie w dwóch badaniach radiologicznych i zaobserwował cechy resorpcji korzeni zębów, która wystąpiła podczas leczenia ortodontycznego (5, 6). Brezniak i Wasserstein nazywali tę formę resorpcji „ortodontycznie indukowaną zapalną resorpcją korzenia” (OIIRR, Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption) (7).

Klasyfikacja

Resorpcję korzenia można ogólnie sklasyfikować jako fizjologiczną lub patologiczną. Fizjologiczna resorpcja korzenia odnosi się do naturalnej resorpcji korzenia widocznej w przypadku wymiany uzębienia mlecznego. Zazwyczaj jest ona konieczna dla prawidłowego wyrznięcia się stałych zębów, jednak należy zauważyć, że ten proces może również zachodzić bez obecności stałego zęba (8).

Patologiczna resorpcja korzenia odnosi się do utraty twardych tkanek korzenia w następstwie urazu lub procesu patologicznego i w tej kategorii można wydzielić wewnętrzną lub zewnętrzną resorpcję korzenia (9, 10).

Wewnętrzna resorpcja korzenia odnosi się do stopniowego niszczenia zębiny na wewnętrznej ścianie komory miazgi. Dochodzi do niej w następstwie urazu i zniszczeniu ochronnej

studies. The paper discusses the possible role of biological factors in aetiology of orthodontically induced root resorption. **Conclusions.** OIIRR etiology is multifactorial in nature and there is a complex relationship between individual biological or genetic susceptibility. **(Sambevski J, Darendeliler MA. Orthodontically induced inflammatory root resorption (OIIRR). Part I: Biological risk factors. Orthod Forum 2019; 15: 27-38).**

Received: 23.08.2018

Accepted: 28.03.2019

Key words: orthodontic root resorption

Introduction

Definition and History

Root resorption refers to the pathological destruction and subsequent removal of the hard tissues of the tooth root as a result of clastic activity (1). This broad definition includes all forms of root resorption including but not limited to orthodontic-related root resorption. It was first described in the literature by Bates in 1856 as 'absorption' (2). Subsequently, in 1932 Becks and Marshal stated that the term 'resorption' was terminologically more appropriate and since then it has become the most used and widely-accepted term (3). Ottolengui first reported on the relationship between orthodontic tooth movement and root resorption in 1914 (4). In the late 1920s root resorption became a concern in the orthodontic community. Ketcham examined 500 orthodontically treated patients over two radiographic studies noting evidence of root resorption which had occurred during orthodontic treatment (5, 6). Brezniak and Wasserstein called this form of resorption as 'Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption' (OIIRR) (7).

Classification

Root resorption can be broadly classified as either physiological or pathological. Physiological root resorption refers to the natural root resorption seen in the exfoliating primary dentition. It is usually a necessary precursor to the eruption of the permanent teeth; however, it is noted that this process can also occur without the presence of a permanent successor (8).

Pathological root resorption refers to the removal of the hard tissues of the root secondary to an insult or pathological process. This category can be subdivided into internal or external root resorption (9, 10).

Internal root resorption refers to the progressive destruction of the dentine of the internal wall of the pulp chamber. It follows the injury and removal of the protective odontoblastic and pre-dentine layer which constitutes the interface between the dental pulp and adjacent hard

Orthodontically induced inflammatory root resorption (OIRR) – biological factors

warstwy odontoblastów i prozębiny, która stanowi naturalny łącznik pomiędzy miazgą zęba a przylegającymi tkankami twardymi. Jest ona często wynikiem przewlekłego zapalenia miazgi w wyniku zakażenia lub urazu (10). Zewnętrzna resorpcja korzenia została podzielona przez Andreasena na trzy kategorie: resorpcja powierzchniowa, resorpcja zapalna i resorpcja zastępcza (11).

Resorpcja powierzchniowa to przejściowy i samoistnie ograniczający się proces resorpcji niewielkich obszarów cementu korzeniowego po którym następuje spontaniczna naprawa. Jego zakres jest często zbyt mały, aby można go było wykryć w badaniu radiologicznym.

Resorpcja zapalna korzenia to resorpcja spowodowana przez miejscowe procesy zapalne, które stymulują działanie komórek osteoklastycznych. Może występować na wewnętrznej powierzchni kanału korzeniowego lub zewnętrznie na powierzchni korzenia (9). Obszary prozębiny lub precementu, które zwykle chronią korzeń zęba przed resorpcją, mogą ulec mineralizacji lub mechanicznemu uszkodzeniu w odpowiedzi na miejscowy uraz lub stan zapalny, co umożliwia kolonizację komórek wielojądrzastych resorbujących tkanki zmineralizowane (12). Ten typ resorpcji korzenia można dalej podzielić na typ przejściowy lub progresywny (10). Przejściowa resorpcja zapalna jest krótkotrwała i zwykle bywa wtórna w stosunku do urazu, ortodontycznego ruchu zębów, leczenia przyzębia lub odpowiedzi na normalne siły zgryzowe. Zazwyczaj trwa tylko od dwóch do trzech tygodni, a najczęstszą jej konsekwencją jest naprawa cementu. Postępująca resorpcja zapalna ma miejsce wtedy, gdy proces resorpcji jest utrzymywany przez ciągłą stymulację, np. z przewlekłe zakażonego kanału korzenia lub długotrwałego drażnienia mechanicznego (10).

Resorpcja zastępcza to proces, w którym struktura korzenia ulega stopniowo resorpcji i jest zastępowana przez kość wyrostka zębodołowego w miejscach, w których więzadło przyzębne jest nieobecne, uległo rozpadowi lub martwicy (13). W konsekwencji prowadzi do ankylozy.

Częstość występowania

Opisywana w piśmiennictwie częstość występowania resorpcji korzeni zębów w populacjach pacjentów ortodontycznych różni się istotnie i wynosi 0–100% (6, 14–17). Tak szeroki zakres wyników wynika ze znacznych różnic w protokołach i metodologii badań dotyczących resorpcji korzeni zębów w odniesieniu do mechaniki leczenia, czasu trwania, kryteriów diagnostycznych, narzędzi diagnostycznych, badanych zębów i punktów czasowych zbierania danych. Narzędzia diagnostyczne do wykrywania zakresu resorpcji korzeni zębów obejmują zarówno zdjęcia pantomograficzne i okołowierzchołkowe, tomografię stożkową, skaningową mikroskopię elektronową oraz badania histologiczne (17–20). Tak wysoki stopień zróżnicowania, a także stosowanie nieodpowiednio zdefiniowanych kryteriów

tissues and is commonly a result of chronic pulpal inflammation secondary to infection or trauma (10). External root resorption was classified into 3 categories by Andreasen: surface resorption, inflammatory resorption, and replacement resorption (11).

Surface resorption: A transient and self-limiting resorptive process of small areas of cementum followed by spontaneous repair. It is often too small to be detected radiographically.

Inflammatory resorption: Inflammatory root resorption is caused by local inflammatory processes, which stimulate clastic cellular activity. This can occur internally within the root canal or externally on the root surface (9). Areas of predentine or precementum which normally protect the root from resorption can become mineralised or mechanically damaged in response to localised trauma or inflammation which allows for colonization onto these surfaces by multinucleated cells which resorb mineralized tissue (12). This type of root resorption can be further sub classified into transient or progressive types (10). Transient inflammatory resorption is short lived and is usually seen secondary to trauma, orthodontic tooth movement, periodontal treatment or from normal occlusal loading. It typically lasts only two to three weeks and cemental repair is the usual outcome. Progressive inflammatory resorption occurs if the resorptive process is sustained by continual stimulation, such as from a chronically infected root canal or prolonged mechanical irritation (10).

Replacement resorption: Replacement resorption is the process where root structure is progressively resorbed and replaced by alveolar bone in areas of absent, broken down or necrosed periodontal ligament (13). This leads to ankylosis.

Incidence and Prevalence

The reported incidence and prevalence of root resorption in orthodontically treated populations varies considerably in the literature, with values anywhere between 0% to 100% (6, 14–17). This wide range is due to the significant variation in protocols and methodology in root resorption studies regarding treatment mechanics, duration, diagnostic criteria, diagnostic tools, teeth examined and time points for data collection. Diagnostic tools for the detection of root resorption range from panoramic and periapical radiographs, cone-beam tomography, scanning electron microscopy and histology (17–20). This high degree of variation, as well as the use of poorly defined criteria to assess root resorption in various studies, contributes to the difficulty in comparing findings and producing accurate and reliable epidemiological data (21, 22). The majority of orthodontically treated patients however, do exhibit some degree of root resorption, which

oceny resorpcji korzenia w różnych badaniach, przyczyniają się do trudności w porównywaniu wyników i uzyskiwaniu dokładnych i wiarygodnych danych epidemiologicznych (21, 22). U większości pacjentów leczonych ortodontycznie dochodzi do rozwoju resorpcji korzeni zębów, który jest jednak nieistotna klinicznie i nie zagraża zdrowiu zębów (14, 23, 24).

Podobnie jak w przypadku populacji pacjentów ortodontycznych, opisywana częstość występowania resorpcji korzeni zębów wśród pacjentów nieleczonych ortodontycznie również mieści się w zakresie 0–100% i różnice te wynikają z tych samych powodów co opisane wcześniej (6, 21, 25–28). Ketcham po raz pierwszy opublikował dane dotyczące częstości występowania resorpcji korzeni zębów w populacjach nieleczonych ortodontycznie i określił ją na około 1% (6), podczas gdy Dermaut i De Munck nie zaobserwowali żadnych dowodów na resorpcję korzeni zębów w populacji pacjentów nieleczonych ortodontycznie (29). Massler i Malone zaobserwowali resorpcję korzeni zębów w co najmniej jednym zębie u 100% nieleczonych pacjentów w swojej grupie (30). Także Deane i wsp. opisali występowanie resorpcji korzeni zębów we wszystkich niewyróżnionych trzecich zębach trzonowych szczęki usuniętych u pacjentów nieleczonych ortodontycznie, co przypomina zachowanie zębów przedtrzonowych poddanych działaniu niewielkich sił ortodontycznych (31). Przypuszcza się, że w procesie fizjologicznej przebudowy twardych i miękkich tkanek szkieletu twarzoczaszki dochodzi do rozwoju pewnego stopnia resorpcji korzenia w odpowiedzi na rutynowe obciążenie mechaniczne układu stomatognatycznego w trakcie jego funkcjonowania.

Niezależnie od szerokiego zakresu częstości występowania resorpcji korzeni zębów w populacjach pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych ortodontycznie, istnieją pewne dowody na to, że częstość występowania wierzchołkowej resorpcji korzenia wzrasta w trakcie leczenia ortodontycznego (21). Lupi i wsp. na podstawie badań w grupie 88 dorosłych pacjentów stwierdzili, że częstość występowania resorpcji korzenia znacznie wzrasta od wartości 15% przed leczeniem ortodontycznym do 73% po leczeniu. W odniesieniu do nasilenia resorpcji korzenia, większość badań wykazała, że średni stopień skrócenia korzenia zęba widoczny po leczeniu ortodontycznym jest na ogół niski, rzędu co najwyżej 2,5 mm (32–34). W grupie osób leczonych ortodontycznie Levander i Malmgren stwierdzili, że w przypadku 34% badanych zębów nie stwierdzono żadnych objawów resorpcji korzenia lub obserwowano jedynie nieregularny kontur korzenia, podczas gdy w 48% przypadków zaobserwowano niewielką resorpcję korzeni zębów (35). Artun i wsp. stwierdzili, że u 5,3% pacjentów występuje resorpcja korzeni zębów powyżej 4 mm po 12 miesiącach leczenia ortodontycznego (36). Linge i Linge zaobserwowali, że tak duża resorpcja korzeni zębów występuje tylko u 1,3% pacjentów (37).

is clinically insignificant and does not compromise dental health (14, 23, 24).

As with treated populations, the reported prevalence of root resorption in untreated populations also widely ranges from 0% to 100%, and does so for many of the same reasons (6, 21, 25–28). Ketcham first published data on root resorption in untreated populations and found a prevalence of about 1% (6) while Dermaut and De Munck found no evidence any resorption in their untreated sample (29). In contrast, Massler and Malone found root resorption in at least one tooth in 100% of their sample of untreated patients (30). Further to this, Deane et al. found evidence of root resorption on all unerupted maxillary third molars removed from orthodontically untreated subjects comparable in nature to that seen in maxillary premolars subjected to light orthodontic forces (31). It is supposed that some degree of root resorption occurs during the process of physiologic remodeling of hard and soft tissues of the maxillofacial skeleton in response to routine mechanical loading of the masticatory system during function.

Notwithstanding the wide range in incidence and prevalence rates reported in both treated and untreated populations, there is some evidence that incidence of apical root resorption increases during orthodontic treatment (21). Lupi et al. found that the incidence of root resorption increases significantly from 15% prior to treatment to 73% after treatment in a sample of 88 adult patients (18). In terms of root resorption severity, most studies found that the average amount of root shortening seen following orthodontic treatment is generally low and in the order of 2.5mm or less (32–34). In an orthodontically treated sample, Levander and Malmgren found that 34% of teeth examined displayed no signs of root resorption or displayed only irregular root contour, while 48% displayed mild resorption (35). Artun et al. found 5.3% of patients showed more than 4mm of resorption after 12 months of treatment (36). Linge and Linge found only 1.3% of patients displayed this amount of resorption (37).

Grading

A commonly used grading system for root resorption is one proposed by Malmgren et al. which is based on the morphologic appearance of tooth roots on periapical radiographs (38). This grading system divides root resorption in to 4 categories:

1. Irregular root contour
2. Mild apical root resorption with less than 2mm loss of root length
3. Moderate root resorption with loss of root length between 2mm up to one third of the original root length
4. Severe root resorption that exceeds one third of the original root length

*Orthodontically induced inflammatory root resorption (OIRR) – biological factors***Klasyfikacja**

Powszechnie stosowanym systemem klasyfikacji nasilenia resorpcji korzeni zębów jest system zaproponowany przez Malmgrena i wsp., który opiera się na ocenie morfologii korzeni zębów na zdjęciach zębowych okołowierzchołkowych (38). Ten system dzieli resorpcję korzeni zębów na 4 kategorie:

1. Nieregularny kontur korzenia.
2. Łagodna wierzchołkowa resorpcja korzenia przy utracie długości korzenia poniżej 2 mm.
3. Umiarkowana resorpcja korzenia z utratą długości korzenia od 2 mm do jednej trzeciej pierwotnej długości korzenia.
4. Nasilona resorpcja korzenia, jeżeli jest większa niż jedna trzecia pierwotnej długości korzenia.

Cel

Celem serii artykułów jest omówienie etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki i zapobiegania ortodontycznej resorpcji korzeni zębów. W niniejszym artykule zostaną omówione etiologia i biologiczne czynniki ryzyka.

Materiał i metody

W artykule dokonano podsumowania wyników badań dotyczących etiologii i biologicznych czynników ryzyka ortodontycznej resorpcji korzeni zębów.

Dyskusja**Etiologia i czynniki ryzyka**

Ortodontyczna resorpcja korzeni zębów jest powszechna w populacji pacjentów leczonych ortodontycznie (39, 40), dlatego w badaniach podjęto próbę określenia czynników etiologicznych odpowiedzialnych za jej rozwój (12, 14). Powszechny pogląd w piśmiennictwie zdaje się wskazywać, że żaden pojedynczy czynnik przyczynowy ani grupa czynników nie są wyłącznie odpowiedzialne za rozwój resorpcji korzeni zębów, ponieważ jej dystrybucja w różnych populacjach charakteryzuje się znaczną zmiennością (21). Wydaje się, że etiologia resorpcji korzeni zębów ma charakter wieloczynnikowy i że istnieje złożony związek między indywidualną podatnością biologiczną lub genetyczną (41, 42) a czynnikami zębowymi (43, 44) oraz czynnikami związanymi z leczeniem ortodontycznym (45, 46). Praktyczne jest podzielenie czynników etiologicznych resorpcji korzeni zębów na: biologiczne czynniki ryzyka, zębowe czynniki ryzyka, czynniki ryzyka związane z leczeniem ortodontycznym.

Biologiczne czynniki ryzyka**Genetyczne czynniki ryzyka****Podatność osobnicza**

Jest to jedna z najważniejszych zmiennych wpływających na ryzyko rozwoju resorpcji korzenia u danej osoby, niezależnie od leczenia ortodontycznego, ale jest raczej słabo

Aim

The aim of this series of articles was to discuss aetiology, risk factors, diagnosis and prevention of orthodontic root resorption. In the present article aetiology and biological risk factors will be discussed.

Material and methods

A review of the studies on aetiology and biological risk factors of orthodontic root resorption was conducted based on available databases.

Discussion**Aetiology and risk factors**

Orthodontic root resorption is virtually ubiquitous in the treated population (39, 40), and several studies have attempted to identify aetiological factors for its development (12, 14). The common view of the literature seems to indicate that no single causative factor or group of factors are solely responsible, as there is wide irregularity of distribution within populations (21). It would appear that the cause is multifactorial in nature and that there is a complex relationship between individual biological or genetic susceptibility (41, 42), dental predispositions (43, 44), and treatment related factors (45, 46). It is practical to divide the aetiological factors of root resorption into either biological risk factors, tooth related risk factors and treatment related risk factors.

Biological risk factors**Genetic risk factors****Individual susceptibility**

This is one of the most significant variables affecting one's risk for developing root resorption with or without orthodontic treatment, but it remains poorly understood. Many studies have shown highly varying degrees of root resorption in their sample populations despite having the exact same treatment mechanics applied (6, 30, 47-49). This suggests individual susceptibility due to endogenous factors.

In 1975 Newman proposed a possible genetic or familial link on external apical root resorption (EARR), however no definitive link could be established at that time (50). Subsequently Harris et al. explored this hypothesis and demonstrated an association of root resorption development among siblings, which supported a genetic influence (41). They examined 103 pairs of siblings and showed a high familial heritability of up to 70%. These findings were supported by a retrospective study by Ngan et al, who studied 16 monozygotic and 10 dizygotic twin pairs who received the same orthodontic treatment (42). They showed almost twice the level of quantitative concordance between the monozygotic pairs compared

poznana. W wielu badaniach wykazano bardzo zróżnicowany stopień resorpcji korzeni zębów w badanych populacjach, mimo zastosowania dokładnie takiej samej mechaniki leczenia (6, 30, 47–49). Sugeruje to podatność osobniczą związaną z czynnikami endogennymi.

W 1975 r. Newman zasugerował prawdopodobny genetyczny lub rodzinny związek z zewnętrzną wierzchołkową resorpcją korzenia zęba (EARR, External Apical Root Resorption), jednak w tamtym czasie nie udało się tego definitywnie ustalić (50). Następnie Harris i wsp. zbadali tę hipotezę i wykazali związek między rozwojem resorpcji korzeni zębów u rodzeństwa, co potwierdzało obecność czynników genetycznych (41). Przebadano 103 pary rodzeństwa i wykazano wysoką dziedziczność rodzinną, wynoszącą do 70%. Te wyniki zostały poparte retrospektywnym badaniem Ngana i wsp., którzy przebadali 16 par bliźniąt jednojajowych i 10 par bliźniąt dwujajowych, które poddano takiemu samemu leczeniu ortodontycznemu (42). Wykazano prawie dwukrotnie wyższy poziom zgodności pomiędzy bliźniętami jednojajowymi, w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi, o wartościach odpowiednio 49,2% i 28,3%.

W kilku badaniach oceniano specyficzne geny, które mogą być powiązane z EARR (51–53). Wynika z nich, że czynniki genetyczne mogą w około 50% być odpowiedzialne za resorpcję korzeni zębów. Ponieważ wiadomo, że interleukina-13 (IL-13) jest powiązana z resorpcją kości podczas ortodontycznego ruchu zębów, także w tych badaniach wykazano związek między genami interleukiny a EARR (54). Próbkami homozygotycznymi dla allelu IL-13 posiadają ponad pięciokrotnie większe ryzyko rozwoju resorpcji korzeni zębów powyżej 2 mm, niż w przypadku próbek niehomozygotycznych.

Płeć

Istnieją badania, w których wykazano, że kobiety są bardziej podatne na resorpcję korzenia (7, 50), jednak niektóre badania sugerują związek odwrotny (55, 56). Jednak badacze są zgodni, że płeć nie wpływa znacząco na skłonność do resorpcji korzenia (7, 41, 47, 57–59).

Wiek

Proces starzenia jest powiązany ze zmianami w twardych i miękkich tkankach zęba. Uważa się, że przębina niekalkyfikowana nie podlega aktywności osteoklastycznej, co sugeruje, że ryzyko resorpcji korzeni zębów może być zmniejszone, jeśli zęby są przesuwane ortodontycznie w trakcie formowania ich korzeni (39). W niektórych badaniach wykazano dodatnią korelację pomiędzy wiekiem a resorpcją korzeni zębów (33, 57). W jednym z badań wykazano, że pacjenci rozpoczynający leczenie ortodontyczne po ukończeniu 11. roku życia doświadczają większej resorpcji korzeni zębów, niż pacjenci rozpoczynający leczenie wcześniej (37). Jednak wyniki większości badań potwierdziły, że wiek nie wpływa istotnie na ryzyko rozwoju resorpcji korzeni (7, 35, 41, 47, 60).

to the dizygotic pairs with values of 49.2% and 28.3% respectively.

Several studies have examined specific genes that could be related to EARR (52–54). This research indicated the possibility that genetic factors could account for approximately 50% of the variation in root resorption. It is known that Interleukin-13 (IL-13) is associated with bone resorption during orthodontic tooth movement, and these studies established a link between interleukin genes and EARR (54). Samples homozygous for the IL-13 allele had over five times the risk of greater than 2 mm of root resorption compared to non-homozygous samples.

Gender

There are studies which show that females are more susceptible to root resorption (7, 50), and some studies suggest the opposite is true (55, 56). However, the consensus is that gender does not significantly influence root resorption susceptibility (7, 41, 47, 57–59).

Age

Chronological ageing has been associated with changes in dental hard and soft tissues. Uncalcified predentine is thought to be unaffected by clastic activity which suggests that root resorption may be minimized if tooth movement occurs during root formation (39). Some studies show a positive correlation between age and root resorption (33, 57). One study has shown that patients commencing orthodontic treatment after the age of 11 experience more root resorption than patients who start treatment before this age (37). Most studies however tend to show that age does not influence root resorption risk (7, 35, 41, 47, 60).

Ethnicity

There is inadequate evidence to support a link between orthodontic root resorption and ethnicity. A study by Sameshima and Sinclair found that Asian patients tended to show significantly less root resorption compared to Hispanic and Caucasian patients (57). However, it is unclear whether these differences are due to confounding factors such as genetics or treatment factors. Other studies did not show an association between ethnicity and root resorption risk (61, 62).

Medical History

Some patients may be more susceptible to root resorption due to the presence of certain medical conditions.

Asthma and other allergies

It has been proposed that there is a correlation between patients with altered immune systems and root resorption (63). Asthmatic patients whether orthodontically treated or not appear to be affected by higher levels of root resorption (64, 65). McNab et al. in a study of panoramic

*Orthodontically induced inflammatory root resorption (OIRR) – biological factors***Pochodzenie etniczne**

Nie ma wystarczających dowodów na poparcie związku między ortodontyczną resorpcją korzeni zębów a pochodzeniem etnicznym. Badania przeprowadzone przez Sameshimę i Sinclair wykazały, że u pacjentów pochodzenia azjatyckiego resorpcja korzeni zębów była znacznie mniejsza, niż u pacjentów pochodzenia hiszpańskiego i kaukaskiego (57). Nie wiadomo jednak, czy te różnice wynikają z obecności innych czynników towarzyszących, takich jak genetyka czy czynniki związane z prowadzonym leczeniem. Jednak inne badania nie wykazały związku między pochodzeniem etnicznym a ryzykiem resorpcji korzenia (61, 62).

Historia medyczna

Niektórzy pacjenci mogą być bardziej podatni na resorpcję korzeni zębów z powodu obecności różnych schorzeń medycznych.

Astma i inne alergie

Sugerowano występowanie korelacji między zaburzeniem układu odpornościowego a występowaniem resorpcji korzeni zębów (63). Wydaje się, że zwiększona resorpcja korzeni zębów występuje u pacjentów cierpiących na astmę, niezależnie od tego, czy są oni leczeni ortodontycznie, czy też nie (64, 65). McNab i wsp. w badaniu na podstawie analizy zdjęć pantomograficznych wykazali większą częstość występowania resorpcji korzeni zębów w odcinkach bocznych u pacjentów z astmą, niż u pacjentów bez astmy, zwłaszcza w obrębie pierwszych górnych zębów trzonowych, których korzenie były bardziej skrócone w grupie badanej (66). Badacze zasugerowali, że te zęby były najbardziej dotknięte resorpcją z powodu bliskiego kontaktu z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej wyściełającej zatoki szczękowej. Wykazano również, że astmatycy mają wyższy poziom mediatorów zapalnych w krwiobiegu, co może zwiększyć ryzyko resorpcji korzeni zębów (7). Nishioka i wsp. stwierdzili większą zapadalność na astmę i alergię u pacjentów japońskich, u których stwierdzono resorpcję korzeni zębów po leczeniu ortodontycznym, w porównaniu z pacjentami, u których widocznej resorpcji korzeni nie stwierdzono (67).

Zaburzenia endokrynologiczne

Metabolizm i przebudowa w obrębie układu kostnego są ściśle regulowane przez układ endokrynologiczny. Zaburzenia równowagi endokrynologicznej i hormonalnej, takie jak niedoczynność tarczycy, niedoczynność i nadczynność przysadki mózkowej oraz choroba Pageta, wpływają na metabolizm kostny i są powiązane z resorpcją korzenia (68, 69). Badania na zwierzętach wykazały związek niedoborów wapnia z nadczynnością przytarczyc u szczurów. Goldie i King wykazali zmniejszoną resorpcję korzeni zębów z niedoborami wapnia u karmiących samic szczurów, u których stwierdzono cechy nadczynności przytarczyc, np. zmniejszoną gęstość kości wyrostka zębodołowego (70). W innym badaniu

radiographs reported a greater incidence of posterior root resorption in asthmatic patients compared to non-asthmatics, particularly in the upper first molars, where there appeared to be more blunting of root apices (66). They conjectured that this tooth was affected most due to its proximity to the chronically inflamed sinus mucosal lining. They also demonstrated that asthmatics had higher levels of inflammatory mediators in the bloodstream, which may increase the risk of root resorption (7). Nishioka et al. found a higher incidence of asthma and allergies in Japanese patients who displayed post-treatment root resorption compared with those with no apparent resorption (67).

Endocrine abnormalities

Bone metabolism and turnover is closely regulated by the endocrine system. Endocrine and hormonal imbalances such as hypothyroidism, hypo- and hyper-pituitarism and Paget's disease affect bone metabolism and have been linked to root resorption (68, 69). Animal studies have demonstrated an association between calcium deficient rats with hyperparathyroidism. Goldie and King found reduced root resorption in lactating calcium-deficient rats with features of hyperparathyroidism such as reduced alveolar bone density (70). Conversely, another rat study by Engstrom et al. demonstrated an increase in root resorption associated with similar biological abnormalities in their sample (69). Linge and Linge differed in their opinion and doubted the role of hormonal imbalances in the aetiology of orthodontic root resorption based on their observation of marked variation of orthodontic root resorption seen in the same individual (37). A number of papers on severe idiopathic root resorption including a systematic review also failed to establish a link with systemic disease (71).

Medications

Certain medications have been associated with the root resorption process. Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Corticosteroids, Levo-Tyroxine and Bisphosphonates have been studied in detail. NSAIDs have been shown to reduce tooth movement due to their inhibitory effect on prostaglandin production (72-74). In high doses, these medications have also been shown to reduce root resorption (75-77).

Corticosteroids are commonly used to treat medical conditions such as arthritis, neoplastic disease, inflammatory diseases and also for immunosuppression (78, 79). The literature at this time is unclear on the role of corticosteroids in root resorption risk, as some studies have shown a positive correlation (80) and others a negative correlation (79).

Bisphosphonates are potent inhibitors of bone resorption, and function by selectively inhibiting the

przeprowadzonym na szczurach przez Engstroma i wsp. wykazano wzrost resorpcji korzeni zębów powiązany z podobnymi nieprawidłowościami biologicznymi w badanej grupie (69). Linge i Linge poddali w wątpliwość rolę zaburzeń równowagi hormonalnej w etiologii ortodontycznej resorpcji korzeni zębów w oparciu o występowanie znacznej zmienności resorpcji ortodontycznej resorpcji korzeni zębów obserwowanej u tego samego pacjenta. W wielu pracach dotyczących ciężkiej idiopatycznej resorpcji korzeni zębów, w tym w przeglądzie systematycznym, także nie udało się ustalić związku resorpcji korzeni z chorobą układową (71).

Leki

Ponieważ niektóre leki są powiązane z resorpcją korzeni zębów, badano szczegółowo związek pomiędzy niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLZP), kortykosteroidami, lewotyroksyną i bisfosfonianami. Wykazano, że NLPZ spowalniają przemieszczenia ortodontyczne zębów, ponieważ hamują produkcję prostaglandyn (72–74). W dużych dawkach te leki również redukują resorpcję korzeni zębów (75–77).

Kortykosteroidy są powszechnie stosowane w leczeniu schorzeń medycznych, takich jak zapalenie stawów, choroby nowotworowe, choroby zapalne, a także w immunosupresji (78, 79). Obecnie w piśmiennictwie brak jednoznacznego potwierdzenia roli kortykosteroidów w odniesieniu do ryzyka pojawienia się resorpcji korzeni zębów, ponieważ w badaniach wykazano zarówno dodatnią (80), jak i ujemną (79) korelację.

Bifosfoniany są silnymi inhibitorami resorpcji kości i działają przez selektywne hamowanie aktywności osteoklastów. Lek sprawia, że osteoklasty stają się nieaktywne, a następnie ulegają apoptozie (81). W wielu badaniach wykazano, że miejscowe stosowanie i miejscowe wstrzykiwanie bifosfonianów opóźnia przesuwanie ortodontyczne zębów, a także resorpcję korzeni zębów w zależności od podanej dawki (82–84). W przeciwieństwie do tych wyników, także w innym badaniu wykazano, że bifosfoniany zwiększają prawdopodobieństwo resorpcji korzeni zębów z powodu zahamowania produkcji cementu bezkomórkowego, co zmniejsza jego możliwości ochronne (85).

Lewotyroksyna

Wykazano, że podawanie L-tyroksyny u szczurów zmniejsza resorpcję korzeni zębów, przez wpływ na proces przebudowy kości i zwiększenie oporności zębiny i cementu korzeniowego na aktywność osteoklastyczną (86, 87).

Fluoryzacja

W badaniach na zwierzętach i ludziach wykazano wpływ fluoryzacji systemowej na resorpcję korzeni zębów. Foo i wsp. badali wpływ fluorowanej wody na rozwój kraterów resorpcji korzeni w zębach trzonowych u szczurów (88). Stwierdzono, że kratery resorpcyjne były mniejsze w zębach trzonowych szczurów, które piły wodę fluorowaną,

activity osteoclasts. The drug causes osteoclasts to become inactive and then undergo apoptosis (81). A number of studies have shown that topical application and local injection of bisphosphonates reduce orthodontic tooth movement and also root resorption in a dose-dependent fashion (82–84). Contrary to this, one study showed that bisphosphonates increased the likelihood of root resorption due to an inhibition of the production of acellular cementum, which reduced its protective capacity against root resorption (85).

Levo-thyroxine

L-Thyroxine administration in rats has been shown to reduce root resorption via an alteration in the bone remodelling process and enhancing the resistive capacity of dentine and cementum to osteoclastic activity (86, 87).

Systemic fluoride

The effect of systemic fluoride intake on root resorption has been shown in an animal and human study. Foo et al. investigated the effect of fluoridated water intake on root resorption craters in rat molars (88). They found that resorption craters were smaller in molars of rats, which consumed fluoridated water when compared with non-fluoride controls. The authors concluded that fluoride intake caused a change in cementum quality which provided greater resistance to root resorption. Karadeniz et al. studied the dose-effect of water fluoridation on orthodontic root resorption in human subjects from two cities with high and low water fluoride concentrations of >2.0 ppm and <0.05 ppm respectively (89). Subjects from the city with high fluoride content showed significantly less root resorption associated with heavy orthodontic forces than subjects from the city with lower fluoride content.

Habits

Habits including nail biting (90, 91), finger sucking beyond seven years of age (32) and tongue thrust (92) have been shown to be risk factors in root resorption. However, no direct relationship between habits and orthodontic root resorption was demonstrated (38, 92).

Conclusions

Orthodontic root resorption is multifactorial in nature and different biological factors were reported to play a role in its aetiology. Genetic risk factors include individual susceptibility, gender, age and ethnicity. Medical history such as asthma and other allergies, endocrine abnormalities and use of different medications are also involved. The effect of systemic fluoride on root resorption was documented in animal experiments and epidemiological studies.

Orthodontically induced inflammatory root resorption (OIRR) – biological factors

w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi, które jej nie dostawały. Autorzy doszli do wniosku, że spożycie fluorków spowodowało zmianę w składzie cementu korzeniowego, co zwiększyło odporność na resorpcję korzeni zębów. Karadeniz i wsp. badali wpływ dawek fluorowanej wody na ortodontyczną resorpcję korzenia u mieszkańców dwóch miast, w których woda charakteryzowała się wysokim i niskim stężeniem fluorku, tzn. > 2,0 ppm oraz < 0,05 ppm (89). Wśród badanych z miasta z wodą o wysokiej zawartości fluorków resorpcja korzenia powiązana ze stosowaniem dużych sił ortodontycznych była znacznie mniejsza, w porównaniu z osobami z miasta z wodą o niższej zawartości fluorków.

Nawyki

Udowodniono, że nawyki, w tym gryzienie paznokci (90, 91), ssanie palca (32) powyżej siódmego roku życia oraz tłoczenie języka (92) są czynnikami ryzyka resorpcji korzeni zębów. Nie wykazano jednak bezpośredniego związku pomiędzy nawykami a ortodontyczną resorpcją korzeni zębów (38, 92).

Wnioski

Ortodontyczna resorpcja korzeni zębów jest z natury wieloczynnikowa i różne czynniki biologiczne były wymieniane w jej etiologii. Czynniki genetyczne obejmują podatność indywidualną, płeć, wiek i pochodzenie etniczne. Także przebyte choroby, takie jak astma i inne alergie, zaburzenia endokrynologiczne oraz stosowanie różnych leków, mogą odgrywać rolę czynników etiologicznych. W badaniach na zwierzętach i badaniach klinicznych wykazano wpływ fluoryzacji systemowej na rozwój resorpcji.

Tłumaczenie / Translation:

dr hab. n. med. Ewa Monika Czochrowska

Piśmiennictwo / References

1. Brudvik P, Rygh P. Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod* 1994; 16: 265-73.
2. Bates S. Absorption. *Br J Dent Sci* 1856; 1: 256.
3. Becks H, Marshall J. Resorption or absorption. *J Am Dent Assoc* 1932; 19: 1528-37.
4. Ottolengui R. The physiological and pathological resorption of tooth roots. *Dental Items of Interest* 1914: 332.
5. Ketcham AH. A preliminary report of an investigation of apical root resorption of permanent teeth. *Int J Orthod Oral Surg Radiogr* 1927; 13: 97-127.
6. Ketcham AH. A progress report of an investigation of apical root resorption of vital permanent teeth. *Int J Orthod Oral Surg Radiogr* 1929; 13: 310-28.
7. Brezniak N, Wasserstein A. Orthodontically induced inflammatory root resorption. Part II: The clinical aspects. *Angle Orthod* 2002; 72: 180-4.
8. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption after orthodontic treatment: Part 1. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 103: 62-6.
9. Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption--diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dent Traumatol* 2003; 19: 175-82.
10. Tronstad L. Root resorption - etiology, terminology and clinical manifestations. *Endod Dent Traumatol* 1988; 4: 241-52.
11. Andreasen JO. Review of root resorption systems and models. Etiology of root resorption and the homeostatic mechanisms of the periodontal ligament. In: Davidovitch Z, editor. *Biological mechanisms of tooth eruption and root resorption*. The Ohio State University 1988: 9-22.

12. Tronstad L. Root resorption - a multidisciplinary problem in dentistry. In: Davidovitch Z, editor. Biological mechanisms of tooth eruption and root resorption. The Ohio State University 1988: 293-302.
13. Andreasen JO. External root resorption: its implications to dental traumatology, paedodontics, periodontics, orthodontics and endodontics. *Int Endod J* 1985; 18: 109-18.
14. Brezniak N, Wassertein A. Root resorption after orthodontic treatment: Part 1. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 103: 62-6.
15. Armstrong D, Kharbanda OP, Petocz P, Darendeliler MA. Root resorption after orthodontic treatment. *Aust Orthod J* 2006; 22: 153-60.
16. Hemley S. The incidence of root resorption of vital permanent teeth. *J Dent Res* 1941; 20: 133-41.
17. Harry MR, Sims MR. Root resorption in bicuspid intrusion: a scanning electron microscope study. *Angle Orthod* 1982; 52: 235-58.
18. Lupi JE, Handelman CS, Sadowsky C. Prevalence and severity of apical root resorption and alveolar bone loss in orthodontically treated adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 109: 28-37.
19. Stenvik A. Pulp and dentine reactions to experimental tooth intrusion: a histologic study of the initial changes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1970; 57: 370-85.
20. Brin I, Ben-Bassat Y, Heling I, Engelberg A. The influence of orthodontic treatment on previously traumatized permanent incisors. *Eur J Orthod* 1991; 13: 372-7.
21. Vlaskalic V, Boyd RL, Baumrind S. Etiology and sequelae of root resorption. *Semin Orthod* 1998; 4: 124-31.
22. Harris EF. Root resorption during orthodontic therapy. *Semin Orthod* 2000; 6: 183-94.
23. Brezniak N, Wasserstein A. Root resorption after orthodontic treatment: Part 2. Literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 103: 138-46.
24. Ahlgren J. A ten-year evaluation of the quality of orthodontic treatment. *Swed Dent J* 1993; 17: 201-9.
25. Henry JL, Weinmann JP. The pattern of resorption and repair of human cementum. *Am J Dent Assoc* 1951; 42: 270.
26. Massler M, Perreault JG. Root resorption in the permanent teeth of young adults. *J Dent Child* 1954; 21: 158-64.
27. Dermaut LR, De Munck A. Apical root resorption of upper incisors caused by intrusive tooth movement: a radiographic study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1986; 90: 321-6.
28. Deane S, Jones A, Petocz P, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 12. The incidence of physiologic root resorption on unerupted third molars and its comparison with orthodontically treated premolars: A microcomputed-tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 136: 148.e141-9.
29. Dermaut LR, De Munck A. Apical root resorption of upper incisors caused by intrusive tooth movement: a radiographic study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1986; 90: 321-6.
30. Massler M, Malone AJ. Root resorption in human permanent teeth: a roentgenographic study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1954; 40: 619-33.
31. Deane S, Jones A, Petocz P, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 12. The incidence of physiologic root resorption on unerupted third molars and its comparison with orthodontically treated premolars: A microcomputed-tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 136: 148.e141-9.
32. Linge L, Linge BO. Patient characteristics and treatment variables associated with apical root resorption during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1991; 99: 35-43.
33. Mirabella AD, Artun J. Risk factors for apical root resorption of maxillary anterior teeth in adult orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 108: 48-55.
34. Artun J, Van't Hullenaar R, Doppel D, Kuijpers-Jagtman A. Identification of orthodontic patients at risk of severe apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 135: 448-55.
35. Levander E, Malmgren O. Evaluation of the risk of root resorption during orthodontic treatment: a study of upper incisors. *Eur J Orthod* 1988; 10: 30-8.
36. Artun J, Smale I, Behbehani F, Doppel D, Van't Hof M, Kuijpers-Jagtman AM. Apical root resorption six and 12 months after initiation of fixed orthodontic appliance therapy. *Angle Orthod* 2005; 75: 919-26.
37. Linge BO, Linge L. Apical root resorption in upper anterior teeth. *Eur J Orthod* 1983; 5: 173-83.
38. Malmgren O, Goldson L, Hill C, Orwin A, Petrini L, Lundberg M. Root resorption after orthodontic treatment of traumatized teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1982; 116: 187-95.
39. Reitan K. Initial tissue behavior during apical root resorption. *Angle Orthod* 1974; 44: 68-82.
40. Remington DN, Joondeph DR, Artun J, Riedel RA, Chapko MK. Long-term evaluation of root resorption occurring during orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1989; 96: 43-6.
41. Harris EF, Kineret SE, Tolley EA. A heritable component for external apical root resorption in patients treated orthodontically. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111: 301-9.
42. Ngan DCS, Kharbanda OP, Byloff FK. The genetic contribution to orthodontic root resorption: a retrospective twin study. *Aust Orthod J* 2004; 20: 1-9.
43. Levander E, Bajka R, Malmgren O. Early radiographic diagnosis of apical root resorption during orthodontic treatment: a study of maxillary incisors. *Eur J Orthod* 1998; 20: 57-63.
44. Sameshima GT, Asgarifar KO. Assessment of root resorption and root shape: periapical vs panoramic films. *Angle Orthod* 2001; 71: 185-9.
45. Roscoe MG, Meira JB, Cattaneo PM. Association of orthodontic force system and root resorption: A systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015; 147: 610-26.
46. Tieu LD, Saltaji H, Normando D, Flores-Mir C. Radiologically determined orthodontically induced external apical root resorption in incisors after non-surgical orthodontic treatment of class II division 1 malocclusion: a systematic review. *Prog Orthod* 2014; 15: 48.
47. McFadden WM, Engstrom C, Engstrom H, Anholm JM. A study of the relationship between incisor intrusion and root shortening. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1989; 96: 390-6.

Orthodontically induced inflammatory root resorption (OIRR) – biological factors

48. Owman-Moll P, Kurol J, Lundgren D. Continuous versus interrupted continuous orthodontic force related to early tooth movement and root resorption. *Angle Orthod* 1995; 65: 395-401.
49. Kvam E. Scanning electron microscopy of tissue changes on the pressure surface of human premolars following tooth movement. *Eur J Oral Sci* 1972; 80: 357-68.
50. Newman WG. Possible etiologic factors in external root resorption. *Am J Orthod* 1975; 67: 522-39.
51. Al-Qawasmi RA, Hartsfield Jr JK, Everett ET, Flury L, Liu L, Foroud TM. Genetic predisposition to external apical root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003;123: 242-52.
52. Al-Qawasmi RA, Hartsfield JK, Jr., Everett ET, Flury L, Liu L, Foroud TM. Genetic predisposition to external apical root resorption in orthodontic patients: linkage of chromosome-18 marker. *J Dent Res* 2003; 82: 356-60.
53. Hartsfield Jr J, Everett E, Al-Qawasmi R. Genetic factors in external apical root resorption and orthodontic treatment. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 115-22.
54. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiet M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 307-12.
55. Baumrind S, Korn EL, Boyd RL. Apical root resorption in orthodontically treated adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110: 311-20.
56. Spurrier SW, Hall SH, Joondeph DR, Shapiro PA, Riedel RA. A comparison of apical root resorption during orthodontic treatment in endodontically treated and vital teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1990; 97: 130-4.
57. Sameshima GT, Sinclair PM. Predicting and preventing root resorption: Part I. Diagnostic factors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 119: 505-10.
58. Blake M, Woodside DG, Pharoah MJ. A radiographic comparison of apical root resorption after orthodontic treatment with the edgewise and Speed appliances. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995; 108: 76-84.
59. Parker RJ, Harris EF. Directions of orthodontic tooth movements associated with external apical root resorption of the maxillary central incisor. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1998; 114: 677-83.
60. Beck BW, Harris EF. Apical root resorption in orthodontically treated subjects: analysis of edgewise and light wire mechanics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994; 105: 350-61.
61. Artun J, Smale I, Behbehani F, Doppel D, Van't Hof M, Kuijpers-Jagtman AM. Apical root resorption six and 12 months after initiation of fixed orthodontic appliance therapy. *Angle Orthod* 2005; 75: 919-26.
62. Smale I, Artun J, Behbehani F, Doppel D, van't Hof M, Kuijpers-Jagtman AM. Apical root resorption 6 months after initiation of fixed orthodontic appliance therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005; 128: 57-67.
63. Davidovitch Z, Lee YJ, Counts AL, Park YG, Bursac Z. The immune system possibly modulates orthodontic root resorption Biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation. *Mass: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics* 2000: 207-17.
64. McNab S, Battistutta D, Taverne A, Symons A. External Apical root resorption of posterior teeth in asthmatics after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 116: 545-51.
65. Krishnan V. Critical issues concerning root resorption: a contemporary review. *World J Orthod* 2005; 6: 30-40.
66. McNab S, Battistutta D, Taverne A, Symons AL. External apical root resorption of posterior teeth in asthmatics after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999; 116: 545-51.
67. Nishioka M, Ioh H, Nakata S, Nakasima A, Counts AL. Root resorption and immune system factors in the Japanese. *Angle Orthod* 2006; 76: 103-8.
68. Smith N. Monostotic Paget's disease of the mandible presenting with progressive resorption of the teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46: 246-53.
69. Engstrom C, Granstrom G, Thilander B. Effect of orthodontic force on periodontal tissue metabolism. A histologic and biochemical study in normal and hypocalcemic young rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988; 93: 486-95.
70. Goldie RS, King GJ. Root resorption and tooth movement in orthodontically treated, calcium- deficient, and lactating rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1984; 85: 424-30.
71. Sogur E, Sogur H, Şen B. Idiopathic root resorption of the entire permanent dentition: systematic review and report of a case. *Dent Traumatol* 2008; 24: 490-5.
72. Arias OR, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006; 130: 364-70.
73. Bartzela T, Turp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 135: 16-26.
74. Sandy JR, Harris M. Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod* 1984; 6: 175-82.
75. Villa PA, Oberti G, Moncada CA, Vaseur O, Jaramillo A, Tobon D et al. Pulp-dentine complex changes and root resorption during intrusive orthodontic tooth movement in patients prescribed nabumetone. *J Endod* 2005; 31: 61-6.
76. Gonzales C, Hotokezaka H, Matsuo K, Shibazaki T, Yozgatian JH, Darendeliler MA. Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar. *Angle Orthod* 2009; 79: 715-26.
77. Kameyama Y, Nakane S, Maeda H, Fujita K, Takesue M, Sato E. Inhibitory effect of aspirin on root resorption induced by mechanical injury of the soft periodontal tissues in rats. *J Periodontal Res* 1994; 29: 113-7.
78. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1992; 102: 310-19.
79. Ong CK, Walsh LJ, Harbrow D, Taverne AA, Symons AL. Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat. *Angle Orthod* 2000; 70: 118-25.
80. Verna C, Hartig LE, Kalia S, Melsen B. Influence of steroid drugs on orthodontically induced root resorption. *Orthod Craniofac Res* 2006; 9: 57-62.
81. Venkataramana V, Chidambaram S, Reddy BV, Goud E, Arafath M, Krishnan S. Impact of Bisphosphonate on Orthodontic tooth movement and osteoclastic count. *An Animal Study* 2014; 6: 1-8.
82. Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. *Eur J Orthod* 2004; 26: 469-73.

83. Igarashi K, Adachi H, Mitani H, Shinoda H. Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res* 1996; 75: 1644-9.
84. Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res* 1994; 73: 1478-86.
85. Alatlí I, Hellsing E, Hammarstrom L. Orthodontically induced root resorption in rat molars after 1-hydroxyethylidene-1,1-bisphosphonate injection. *Acta Odontol* 1996; 54: 102-8.
86. Poumpros E, Loberg E, Engstrom C. Thyroid function and root resorption. *Angle Orthod* 1994; 64: 389-93.
87. Shirazi M, Dehpour AR, Jafari F. The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats. *J Clin Pediatr Dent* 1999; 23: 259-64.
88. Foo M, Jones A, Darendeliler MA. Physical properties of root cementum: Part 9. Effect of systemic fluoride intake on root resorption in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 131: 34-43.
89. Karadeniz EI, Gonzales C, Nebioglu-Dalci O, Dwarte D, Turk T, Isci D. Physical properties of root cementum: part 20. Effect of fluoride on orthodontically induced root resorption with light and heavy orthodontic forces for 4 weeks: a microcomputed tomography study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011; 140: 199-210.
90. Odenrick L, Brattstrom V. Nailbiting: frequency and association with root resorption during orthodontic treatment. *J Orthod* 1985; 12: 78-81.
91. Odenrick L, Brattstrom V. The effect of nailbiting on root resorption during orthodontic treatment. *Eur J Orthod* 1983; 5: 185-8.
92. Sameshima GT, Sinclair PM. Characteristics of patients with severe root resorption. *Orthod Craniofac Res* 2004; 7: 108-14.