

Review

A review of the release of cytotoxic ions from fixed orthodontic wires in laboratory environments

Mahdi Babaei Hatkehlouei¹, Sepideh Dadgar², Mohammad Shokrzadeh³, Jaber Mousavi⁴, Farhad Sobouti^{5*}

1. Dentistry Student, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Assistant Professor of Orthodontics, Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

3. Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

4. Associate Professor of Community Medicine, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

5. Associate Professor of Orthodontics, Department of Orthodontics, Faculty of Dentistry, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: farhad_sobouti@yahoo.com

(Received 15 July 2020; Accepted 3 October 2020)

Abstract

The use of metal alloys is an integral part of orthodontic treatment. In order to complete the treatment period, these metal alloys are used for a long time in orthodontic patients and Direct contact with saliva and food causes corrosion of metals and release of ions. Since the increase in the amount of ions released causes a cytotoxic state for the body, the present review study briefly examined the release of cytotoxic ions from fixed orthodontic wires in vitro.

In this review study, articles related to Persian keywords (Orthodontic appliances, Chromium Ions, Nickel Ions, Metal Ions Release, Saliva, Orthodontic Treatment) in the Persian Data bases of Magiran, noormags, Irandoc, Scientific Information Database (SID) and English Keywords (Orthodontic appliances, Chromium Ions, Nickel Ions, Metal Ions Release, Saliva, Orthodontic Treatment) External databases were searched by Pubmed, Google Scholar, Scopus, ISI during the years 2001 to 2019 and 21 related articles in this field were reviewed.

Findings from studies showed that during orthodontic treatment, metal ions such as nickel, chromium and cobalt are released from components such as brackets, wires and orthodontic bands and They are important because they can cause hypersensitivity and cytotoxic conditions. Therefore, more studies are needed to investigate the effects of various laboratory dimensions, including the effects of temperature, variable times, and types of mouthwash brands, to help more accurately identify and detect the release of toxic ions.

Keywords: Orthodontic appliances, Chromium Ions, Nickel Ions, Metal Ions Release, Saliva, Orthodontic Treatment.

ClinExc 2020;10(56-63) (Persian).

مروری بر آزادسازی یون‌های دارای سمیت سلولی از وایرهای ارتودنسی ثابت در محیط‌های آزمایشگاهی

مهدی بابائی هتکه‌لویی^۱، سپیده دادگر^۲، محمد شکرزاده^۳، جابر موسوی^۴، فرهاد ثبوتی^{۵*}

چکیده

استفاده از آلیاژهای فلزی جزء جدایی‌ناپذیر در درمان ارتودنسی است. به‌منظور تکمیل دوره‌ی درمان این آلیاژهای فلزی برای مدت زمان طولانی در بیماران ارتودنسی استفاده می‌شوند و تماس مستقیم با بزاق و مواد غذایی سبب ایجاد خوردگی فلزات و آزادسازی یون‌ها می‌گردد و از آنجایی که افزایش میزان یون‌های آزاد شده، باعث ایجاد حالت سایتوتوکسیک برای بدن می‌شود، مطالعه مروری حاضر به‌طور مختصر به بررسی آزادسازی یون‌های دارای سمیت سلولی از وایرهای ارتودنسی ثابت در محیط‌های آزمایشگاهی پرداخته است.

طی این مطالعه مروری، مقالات مرتبط با کلیدواژه‌های؛ لوازم ارتودنسی، یون کروم، یون نیکل، آزادسازی یون‌های فلزی، بزاق و درمان ارتودنسی در پایگاه‌های فارسی مگیران، نورمگز، ایرانداک، مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی و با کلیدواژه‌های: Orthodontic, Saliva, Metal Ions Release, Nickel Ions, Chromium Ions, Orthodontic appliances, Treatment از پایگاه‌های معتبر خارجی: ISI, Scopus, pubmed, Google scholar طی سال‌های ۲۰۰۱-۲۰۱۹ یافت شدند و به بررسی ۲۱ مقاله مرتبط در این زمینه پرداخته شد.

یافته‌های استخراج شده از مطالعات نشان داد که طی درمان ارتودنسی یون‌های فلزی از جمله؛ نیکل، کروم و کبالت از اجزایی همچون؛ براکت، سیم و باندهای ارتودنسی آزاد می‌شوند و با توجه به اینکه می‌توانند سبب ازدیاد حساسیت و شرایط سایتوتوکسیک شوند از اهمیت اساسی برخوردارند؛ بنابراین نیازمند انجام مطالعات بیشتری در خصوص بررسی تأثیر ابعاد مختلف آزمایشگاهی از جمله تأثیرات دما، زمان‌های متغیر و انواع برندهای دهان‌شویه می‌باشد تا جهت شناسایی و تشخیص دقیق‌تر میزان آزادسازی یون‌های سمی کمک کند.

واژه‌های کلیدی: لوازم ارتودنسی، یون کروم، یون نیکل، آزادسازی یون‌های فلزی، بزاق، درمان ارتودنسی.

۱. دانشجوی دکتری عمومی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۲. استادیار ارتودنتیکس، گروه ارتودنسی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۳. استاد، گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۴. دانشیار پزشکی اجتماعی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۵. دانشیار ارتودنتیکس، گروه ارتودنسی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

Email: farhad_sobouti@yahoo.com

* نویسنده مسئول: مازندران، ساری، مجتمع پیامبر اعظم، دانشکده دندانپزشکی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۴/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۷/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۷/۱۲

مقدمه

ارتودنسی ثابت یکی از روش‌های مؤثر در درمان ناهنجاری‌های دهانی به حساب می‌آید. در این روش براکت‌ها با استفاده از کامپوزیت‌های مخصوص ارتودنسی، بر سطح دندان‌ها چسبانیده می‌شود و در ادامه، به وسیله وایر، ارتباطی محکم مابین این براکت‌ها برقرار می‌شود. در این روش درمانی بیمار موظف است تا پایان دوره درمان، دستگاه‌های ارتودنسی را در دهان خود نگه دارد و در این مدت، قادر به خارج کردن آن از دهان نخواهد بود (۱).

در ارتودنسی ثابت می‌توان با استفاده از تخصص و نظارت متخصص ارتودنسی، بسیاری از اختلالات دهان و دندان را در بازه‌های زمانی مشخصی درمان کرد. غالباً از این روش برای حرکت دندان و ریشه آن‌ها در بیمارانی که شرایط دندانی آن‌ها کمی پیچیده‌تر است، استفاده می‌شود (۲). در این روش ارتودنسی رعایت بهداشت دهان و دندان بسیار مهم خواهد بود؛ زیرا در صورت بی‌توجهی، زیبایی و سلامت دندان‌ها به شدت به خطر خواهد افتاد (۳).

تاریخ ارتودنسی نشان می‌دهد که استفاده از آلیاژهای فلزی جزء جدایی‌ناپذیر درمان ارتودنسی است (۴). لوازم ارتودنسی ثابت شامل؛ براکت، بند، سیم و اسپرینگ هستند (۵). براکت‌ها و سیم‌های ارتودنسی ثابت از آلیاژهای فلزی مختلف حاوی؛ نیکل، کبالت و کروم در مقادیر مختلف ساخته شده‌اند. در حال حاضر انواع ۲۰-۳۰ درصد کروم و ۴۰-۶۰ درصد کبالت است (۶). امروزه بیشتر براکت‌های ارتودنسی، بندها، آرچ و ایرها از استنلیس استیل و نیکل تیتانیوم ساخته می‌شوند که این آلیاژها دارای مقادیر متفاوتی از یون‌های نیکل، کروم و کبالت می‌باشند (۷). متداول‌ترین نوع براکت‌های فلزی از جنس استنلیس استیل بوده که حاوی ۱۸ درصد کروم و ۸ درصد نیکل می‌باشند (۷-۸).

استفاده از ترکیبات مختلف آلیاژهای فلزی برای مدت‌زمان طولانی در بیماران ارتودنسی، منجر شده است تا توجه ویژه‌ای به زیست‌سازگاری آن‌ها به وجود

آید (۹). تماس مستقیم فلزات با بافت‌های خوراکی و خوردگی آنها، منجر به شکل‌گیری محیطی می‌شود که باعث ایجاد خوردگی فلزات و آلیاژها می‌گردد (۱۰). بزاق به‌عنوان یک الکترولیت برای هدایت الکترون و یون عمل می‌کند و نوسانات PH و دما، فعالیت آنزیمی، میکروبی و مواد شیمیایی مختلف وارد شده به حفره دهان از طریق غذا و نوشیدنی، تمام عوامل منجر به خوردگی هستند (۹، ۵). در نتیجه این فرایند، یون‌های فلزی (اغلب نیکل، کروم، کبالت و آهن) به داخل بدن انسان آزاد می‌شوند و سلول‌های مخاطی دهانی اولین بافتی هستند که در آن یک اثر خوردگی موضعی رخ می‌دهد (۱۱).

از جمله مهم‌ترین عناصری که در شرایط بیولوژیک خاص محیط دهان آزاد می‌شود، می‌توان نیکل را نام برد که محرک قوی سیستم ایمنی بوده و در بعضی موارد می‌تواند باعث ازدیاد حساسیت، درماتیت، آسم و شرایط سایتوتوکسیک و تخریب DNA شود (۱۲). انتشار یون‌های فلزی از آلیاژهای دندانی، به علت اثرات شیمیایی، موتاژنیک، ایمونوژنیک و سمی موضعی و سیستماتیک نگران‌کننده است (۱۳، ۴). خوردگی آلیاژ از منظر انتشار عناصر از آلیاژ و ایجاد اثرات جانبی بیولوژیکی مانند سمیت، آلرژی، ایجاد جهش و سرطان‌زایی از اهمیت اساسی برخوردار است و بر اثر آن، یون‌هایی آزاد شده بر بافت اطراف تأثیر می‌گذارد (۹). خوردگی می‌تواند منجر به زبر شدن سطح، تضعیف دستگاه و آزادی عناصر از فلز یا آلیاژ شود. این آزاد شدن یونی می‌تواند باعث تغییر رنگ بافت نرم مجاور و واکنش‌های آلرژیک در بیماران حساس شود. خوردگی به شدت می‌تواند استحکام نهایی مواد را محدود نماید. به‌علاوه خوردگی، نیروی اصطکاک بین براکت و آرچ وایر را باتوجه‌به افزایش در زبری سطح افزایش می‌دهد (۱۴). علاوه بر این، برخی از مطالعات In-Vivo مسمومیت بیولوژیکی را در بیماران ارتودنسی گزارش کردند (۹). داده‌های اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهد که حدود ۲۰ درصد افراد

دارای حساسیت به نیکل هستند (۱۵). از سوی دیگر، یون‌های کروم و کبالت نیز می‌توانند باعث افزایش میزان حساسیت، درماتیت و آسم شوند. این فلزات می‌توانند اثرات بیولوژیکی دیگری مانند سمیت سلولی ایجاد کنند (۶).

لازمه اولیه هر آلیاژ فلزی مورد استفاده در دهان این است که محصولات خوردگی‌ای را که برای بدن مضر هستند، تولید نکند. تا به امروز، دو طرح عمده برای ارزیابی مقاومت به خوردگی آلیاژها در محیط آزمایشگاه استفاده شده‌اند: روش اول استفاده از دستگاه اسپکترومتری جذبی اتمی برای آنالیز آزاد شدن یون‌ها و روش دوم استفاده از تست‌های الکتروشیمیایی در بزاق مصنوعی برای ارزیابی ویژگی‌های الکتروشیمیایی می‌باشد (۱۴). تحقیقات انجام شده، میزان مقاومت به کروژن اپلاینس‌های ارتودنسی ساخته شده از آلیاژهای نیکل تیتانیومی را مورد ارزیابی قرار داده‌اند، نتایج حاصل از اسکن الکترومیکروسکوپی بر روی سیم‌های ارتودنسی نشان‌دهنده کروژن و آزادسازی یون‌های نیکل و کروم می‌باشد (۱۶). همچنین در تحقیقات دیگری، اثر سمی و مخرب یون‌های فلزی آزاد شده از آلیاژهای ارتودنسی زمانی که به مدت طولانی در مجاورت فیروپلاست‌های لته‌ای و PDL قرار می‌گیرند، مورد بررسی قرار گرفته است (۱۲). با عنایت به این نکته که مکانیسم بسیاری از ترکیبات فلزی برای انسان‌ها به‌طور کلی شناخته نشده است (۶) و نگرانی روزافزون دندانپزشکان نسبت به خوردگی وسایل ارتودنسی در محیط دهان (۱۴) و همچنین عدم اطلاع دقیق از تأثیر دستگاه‌های ثابت ارتودنسی در میزان آزادسازی یون‌های فلزی، این مطالعه با هدف مروری بر آزادسازی یون‌های دارای سمیت سلولی از وایرهای ارتودنسی ثابت در محیط‌های آزمایشگاهی انجام شد.

روش کار

مطالعه مروری حاضر به روش میدانی و طی بررسی منابع و اسناد معتبر موجود مرجع و مقالات علمی-

پژوهشی منتشر شده در مجلات و بانک‌های اطلاعاتی بین‌المللی با استفاده از کلیدواژه‌های فارسی شامل؛ لوازم ارتودنسی، یون کروم، یون نیکل، آزادسازی یون‌های فلزی، بزاق و درمان ارتودنسی در پایگاه‌های فارسی مگیران، نورمگز، ایرانداک، مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی و کلیدواژه‌های انگلیسی شامل: Nickel, Chromium Ions, Orthodontic appliances, Orthodontic Saliva, Metal Ions Release, Ions Treatment تأیید شده در Mesh در پایگاه‌های خارجی با جستجوی پیشرفته: PubMed, Google scholar, ISI, Scopus صورت پذیرفت. در این راستا سعی شده نزدیک‌ترین مقالات مرتبط با موضوع پژوهش در محدوده زمانی بین سال‌های ۲۰۱۹-۲۰۲۰ استفاده شوند و مقالاتی که با عنوان و کلیدواژه‌های مورد نظر مرتبط نبودند و همچنین تکراری بودن از روند بررسی خارج گشتند. پس از بررسی خلاصه و متن کامل مقالات، نهایتاً ۲۱ مقاله مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

میزان طبیعی یون‌های نیکل^۱، کروم^۲ و کبالت^۳ در سرم خون به ترتیب کمتر از (۲)، (۰/۲ - ۰/۱) و (۰/۳ - ۰/۱ ppm) است و این غلظت‌ها در ادرار به ترتیب (۲ - ۰/۲) و (۲ - ۰/۵ ppm) می‌باشند و با افزایش میزان یون‌های آزاد شده از این میزان، باعث ایجاد حالت سایتوتوکسیک برای بدن ایجاد می‌شود (۱۷-۱۸). تاکنون مطالعات متعددی با هدف اثبات سازگاری زیستی آلیاژهای ارتودنسی به‌صورت In Vivo، به سنجش محتوای نیکل و کروم در بزاق (۵، ۱۹)، خون (۲۰)، ادرار (۲۱) و سلول‌های مخاط دهانی (۱۹، ۶) در بیماران تحت درمان ارتودنسی پرداخته‌اند. برخی مطالعات با مقایسه بزاق بیماران ارتودنتیک و بدون درمان ارتودنسی تفاوت قابل توجهی در میزان نیکل و کروم نشان ندادند (۲۲). از طرفی اگرچه آلیاژهای ارتودنسی حاوی

^۱. Ni

^۲. Cr

^۳. Co

معنی دار باشد، نشان نداد (۲۷). در این مطالعه بیماران به طور مستقیم بررسی شده و میزان آزادسازی یونها در سه مرحله متفاوت بررسی شده است. البته در مطالعه امینی و ایوبی که به بررسی تأثیر زمان بر میزان آزادسازی یونهای فلزی از براکت‌های ارتودنسی ساخته شده توسط شرکت‌های مختلف پرداختند، نتایج نشان داد پس از گذشت یک هفته میزان یونهای آزاد شده نیکل، کروم و کبالت در براکت‌های ارتودنسی ساخت شرکت‌های مختلف، اختلاف آماری معنی‌داری با یکدیگر داشت. همچنین میزان آزادسازی همین یونها پس از ۶ ماه بین براکت‌های شرکت‌های سازنده دارای اختلاف معنی‌داری بود (۱۷). همچنین طبق مطالعه Mikulewics و همکاران نیز غلظت منیزیم، آلومینیوم، سیلیکون، فسفر، گوگرد، پتاسیم، کلسیم، تیتانیوم، وانادیوم، منگنز، آهن، کبالت، مس، روی، نیکل و کروم در براکت، باند و سیم فلزی استفاده شده در ارتودنسی انکوباسیون شده در بزاق مصنوعی به طور معنی‌داری بیشتر بود (۲۸). در پژوهش دیگری نیز که امینی و همکاران تأثیر فرایند بازیافت بر میزان آزادسازی یونهای فلزی از براکت‌های ارتودنسی در زمان‌های مختلف را بررسی نمودند، آنالیز داده‌ها بعد از گذشت یک هفته نشان داد اختلاف بین دو گروه نو و بازیافتی در مورد هر یونهای فلزی آزاد شده نیکل، کروم و کبالت از نظر آماری معنی‌دار بود. همچنین آنالیز داده‌ها بعد از ۶ ماه نیز نشان داد میزان یونهای فلزی آزاد شده نیکل، کروم و کبالت در براکت‌های نو و بازیافت شده از اختلاف معنی‌داری بین دو گروه برخوردار بود (۲۹). در مطالعه Natarajan و همکاران نیز این نتایج نشان داده شد که محتوای یون نیکل و کروم در گروه تجربی بیمار تحت درمان ارتودنسی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (۱۰). Matos de Souza و همکاران نیز در مطالعه‌شان به این نتیجه رسیدند که تغییر غلظت یونها در افراد متفاوت است و نتایج حاکی از افزایش سریع یونهای نیکل و کروم پس از قرار گرفتن دستگاه ارتودنسی در دهان بود و البته هیچ

مواد آنتی کروژن اند اما ثابت شده است که در محیط دینامیک دهان مستعد کروژن می‌باشند (۷). در مطالعه‌ای که Wendl و همکاران در آن به بررسی آزادسازی یونهای فلزی پرداختند، چندین نوع از سیم‌ها، براکت‌ها و باندهای ارتودنسی در دسترس را در مدت حداقل ۴۴ روز در بزاق مصنوعی قرار دادند. سپس با استفاده اسپکترومتری جرمی دریافتند مقادیر زیادی از یونهای Co, Cr, Mn, Ni توسط براکت‌ها و سیم‌ها آزاد شد. همچنین انتشار یونها فلزی بسیار پایین‌تر از حد معمول بود (۲۳). در مطالعه Lages و همکاران نتایج نشان داد غلظت نیکل و کروم در بیماران تحت درمان ارتودنسی فلزی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه استاتیک است (۲۴). همچنین طبق مطالعه Parashar و همکاران میانگین آزادی روزانه نیکل و کروم در طول یک ماه، به ترتیب برابر با ۹۷/۳۶۸ میکروگرم در روز و ۴۷/۶۶۴ میکروگرم در روز بود. میزان انتشار تخمین زده شده نیکل و کروم تقریباً ۳۲ درصد و ۱۶ درصد از میانگین روزانه رژیم غذایی است (۲۵). در مطالعه‌ای که Mikulewics و همکاران به آن پرداختند حجم کل یونهای فلزی آزاد شده از دستگاه در طی ۴ هفته آزمایشگاهی شامل؛ نیکل ۱۸/۷ میلی‌گرم، کروم ۵/۴۷ میلی‌گرم، مس ۳۱/۳ میلی‌گرم بود. نتایج حاکی از آن بود که دوز تخمین زده شده از نیکل، کروم و مس (استخراج اطلاعات آزمایشگاهی) آزاد شده در طول دوره درمان بسیار کمتر از دوز سمی برای انسان است. این نشان می‌دهد که درمان ارتودنسی ممکن است منبع مهمی برای قرار گرفتن در معرض این یونهای فلزی باشد (۲۶). امینی و همکاران در مطالعه‌ای شبه تجربی که جمع‌آوری نمونه بزاق بیماران در سه مرحله متفاوت به ترتیب زیر انجام شد، T1: قبل از قراردادن دستگاه‌های ارتودنسی، T2: سه ماه پس از قراردادن دستگاه‌های ثابت ارتودنسی و قبل از ایجاد استرس، T3: 15 دقیقه پس از ایجاد استرس از طریق تست استرس، به این نتیجه رسیدند که میزان یون کروم و نیکل در سه مرحله، تغییرات متفاوتی که از نظر آماری

یون‌های فلزی مانند نیکل، کروم و روی را در بزاق و سرم آزاد می‌کنند (۳۵). همان‌طور که در مطالعات نیز اشاره شد، آزادسازی این یون‌ها تغییرات قابل توجهی را بسته به زمان نمونه‌گیری و ارتباط آن با مراحل درمان ارتودنسی نشان می‌دهد (۱۷) و همچنین میزان مستعد بودن آلیاژهای ارتودنسی به کروژن تا حد زیادی وابسته به خصوصیات فیزیکی و شیمیایی بزاق است (۳۶). تحقیقات نشان می‌دهد اثرات سمی وقتی ظاهر می‌گردد که انساج بدن برای مدت‌زمان طولانی در برابر مقادیر کافی از یون‌های فلزی قرار بگیرند (۱۸).

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که یون نیکل میزان آزادسازی بیشتری را نسبت به دیگر یون‌ها درون وایرهای ارتودنسی دارا می‌باشد و همچنین طبق مطالعات با افزایش زمان نیز میزان آزادسازی یون‌ها افزایش داشته است؛ بنابراین آزادسازی و حضور این یون‌ها همچون نیکل، کروم و کبالت در بزاق و تماس آن‌ها با مخاط دهان و به علت تأثیرات توکسیک بر بدن می‌تواند اثرات مضر بر سلامت بیماران داشته باشد. همچنین از آنجایی که میزان آزادسازی این یون‌ها از براکت‌ها و وایرهای شرکت‌های مختلف نیز متفاوت است، بهتر است مطالعات گسترده‌تری انجام شود تا تجهیزات ارتودنسی مناسب برای درمان بیماران شناسایی و استفاده گردند و زیان‌های احتمالی به حداقل برسند. پیشنهاد می‌شود در آینده مطالعات بیشتر در خصوص بررسی تأثیر ابعاد مختلف آزمایشگاهی از جمله تأثیرات دما، زمان‌های متغیر، انواع برندهای دهان‌شویه از نوع سدیم فلوراید و دهان‌شویه الکلی کامل و سفیدکننده با توجه به شرایط تنوع بازار انجام گیرد تا جهت شناسایی و تشخیص دقیق‌تر میزان آزادسازی یون‌های سمی کمک کند.

افزایشی در سطح آهن مشاهده نشد. تمایل به افزایش غلظت نیکل و کروم بلافاصله بعد از قراردادن دستگاه تأیید شد، اما به علت تشکیل بیوفیلم، این مقادیر بدون توجه به استفاده از براکت، کاهش یافت (۳۰). همان‌طور که قبلاً به تأثیر شرکت‌های مختلف تولیدکننده براکت اشاره شد در مطالعه حداد و همکاران نیز براکت‌های تولیدکنندگان مختلف، رفتار خوردگی متفاوتی را نشان دادند اگرچه ذکر شد برای تعیین معیارهای بالینی یافته‌ها، مطالعات بیشتری لازم است (۳۱). Fors و همکاران در مطالعه‌ای که تحت عنوان نیکل در پلاک دندان و بزاق در بیماران با و بدون ارتودنسی انجام دادند، نتایج تفاوت معنی‌داری بین نیکل نمونه‌های بزاق افراد گروه مورد و شاهد نشان نداد. از طرف دیگر تفاوت قابل توجهی در نیکل موجود در پلاک‌دندانی در دو گروه آزمون و کنترل وجود داشت هیچ ارتباطی بین میزان مصرف نیکل و نیکل ثبت شده در آزمایش‌های و نمونه‌های شاهد مشاهده نشد (۳۲). در مطالعه دیگری نیز که از نوع کوهورت تاریخی امینی و همکاران به آن پرداختند نتایج بیانگر آن بود که میزان یون نیکل در گروه شاهد که تا به حال تحت هیچ‌گونه درمان ارتودنسی نبوده و هیچ ترمیم‌دندانی هم نداشتند و مورد که تحت درمان با دستگاه ارتودنسی ثابت به مدت تقریبی دو سال بودند از اختلاف معنی‌دار آماری برخوردار بود (۳۳). همچنین در مطالعه‌ای که میرهاشمی و همکاران بر روی تأثیر انواع برندهای دهان‌شویه بر روی خوردگی لوازم ارتودنسی و میزان آزادسازی یون‌های مختلف انجام دادند به این نتیجه رسیدند که میزان آزادسازی یون‌های نیکل و کروم بیشتر از سایر یون‌ها بوده و دهان‌شویه‌های لیستترین و اورال‌بی به ترتیب سبب بیشترین و کمترین میزان آزادسازی یون‌ها شدند (۳۴). در مطالعه Quadras نیز که بررسی میزان آزادسازی یون‌های مختلف از لوازم ارتودنسی در بازه‌های زمانی مختلف پرداختند، به این نتیجه رسیدند که لوازم ارتودنسی مقدار قابل توجهی از

References

1. Proffit W, Fields H, Sarver D. Contemporary orthodontics. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2007; 614-631.
2. Little R, Riedel R, Artun J. An evaluation of changes in mandibular anterior alignment from 10 to 20 years postretention. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988; 93(5): 423-428.
3. Blake M, Bibby K. Retention and stability: a review of the literature. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998; 114(3): 299-306.
4. Petoumenou E, Arndt M, Keilig L, Reimann S, Hoederath H, Eliades T, et al. Nickel Concentration in the Saliva of Patients with Nickel-Titanium Orthodontic Appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2009;135(1):59-65.
5. Amini F, Borzabadi Farahani A, Jafari A, Rabbani M. In Vivo Study of Metal Content of Oral Mucosa Cells in Patients with and without Fixed Orthodontic Appliances. *Orthodontics & Craniofacial Research.* 2008;11(1):51-56.
6. Faccioni F, Franceschetti P, Cerpelloni M, Fracasso ME. In Vivo Study on Metal Release from Fixed Orthodontic Appliances and DNA Damage in Oral Mucosa Cells. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2003;124(6):687-693.
7. Hwang C-J, Shin J-S, Cha J-Y. Metal Release from Simulated Fixed Orthodontic Appliances. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2001;120(4):383-91.
8. Samir EB. Test book of orthodontics. 1th. W.B Saunders company USA. 2001:189.
9. Hafez HS, Selim EMN, Eid FHK, Tawfik WA, Al-Ashkar EA, Mostafa YA. Cytotoxicity, Genotoxicity, and Metal Release in Patients with Fixed Orthodontic Appliances: A Longitudinal in-Vivo Study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2011;140(3):298-308.
10. Natarajan M, Padmanabhan S, Chitharanjan A, Narasimhan M. Evaluation of the Genotoxic Effects of Fixed Appliances on Oral Mucosal Cells and the Relationship to Nickel and Chromium Concentrations: An in-Vivo Study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2011;140(3):383-388.
11. Downarowicz P, Mikulewicz M. Trace Metal Ions Release from Fixed Orthodontic Appliances and DNA Damage in Oral Mucosa Cells by in Vivo Studies: A Literature Review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University.* 2017;26(7):1155-1162.
12. Gürsoy S, Acar AG, Şeşen Ç. Comparison of Metal Release from New and Recycled Bracket-Archwire Combinations. *The Angle Orthodontist.* 2005;75(1):92-94.
13. Olszewska A, Hanć A, Baralkiewicz D, Rzymiski P. Metals and Metalloids Release from Orthodontic Elastomeric and Stainless Steel Ligatures: In Vitro Risk Assessment of Human Exposure. *Biological Trace Element Research.* 2019:1-8.
14. Tahmasbi Soodeh GM, Sheikh Tahereh, Yaghoubnejad Yadollah. Galvanic Corrosion and Ionic Release of Different Orthodontic Brackets and Wires in acidic artificial saliva. *Beheshti Univ Dent J* 2014;31(4):227-234.
15. Menezes LM, Quintão CA, Bolognese AM. Urinary Excretion Levels of Nickel in Orthodontic Patients. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2007;131(5):635-638.
16. Eliades T, Zinelis S, Eliades G, Athanasiou AE. Nickel Content of As-Received, Retrieved, and Recycled Stainless Steel Brackets. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2002;122(2):217-220.
17. Amini F, Ayoubi AM. The Effect of Time on the Release of Metal Ions From Orthodontic Brackets Manufactured By Different Companies. *Journal of Research in Dental Sciences.* 2013;10(1):12-16.
18. Huang H. Variation in corrosion resistance of nickel – titanium wires from different manufactures. *Angle orthod.* 2005; 75(4): 661-665.
19. Amini F, Rakhshan V, Mesgarzadeh N. Effects of longterm fixed orthodontic treatment on salivary nickel and chromium levels: a 1-year prospective

- cohort study. *Biol Trace Elem Res* 2012;150(1-3):15-20.
20. Ağaoğlu G, Arun T, Izgi B, Yarat A. Nickel and chromium levels in the saliva and serum of patients with fixed orthodontic appliances. *Angle Orthod* 2001;71(5):375-379.
 21. Amini F, Rakhshan V, Sadeghi P. Effect of fixed orthodontic therapy on urinary nickel levels: a long-term retrospective cohort study. *Biol Trace Elem Res*. 2012;150(1-3):31-36.
 22. Kocadereli L, Ataç P, Kale P, Ozer D. Salivary nickel and chromium in patients with fixed orthodontic appliances. *Angle Orthod* 2000;70(6):431-434.
 23. Wendl B, Wiltsche H, Lankmayr E, Winsauer H, Walter A, Muchitsch A, et al. Metal Release Profiles of Orthodontic Bands, Brackets, and Wires: An in Vitro Study. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2017;78(6):494-503.
 24. Lages RB, Bridi EC, Pérez CA, Basting RT. Salivary Levels of Nickel, Chromium, Iron, and Copper in Patients Treated with Metal or Esthetic Fixed Orthodontic Appliances: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017;40:67-71.
 25. Parashar S, Maurya R, Gupta A, Hegde C, Anand N. Estimation of Release of Nickel and Chromium by Indian Made Orthodontic Appliance in Saliva. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2015;9(9):ZC75.
 26. Mikulewicz M, Chojnacka K, Wołowicz P. Release of Metal Ions from Fixed Orthodontic Appliance: An in Vitro Study in Continuous Flow System. *The Angle Orthodontist*. 2013;84(1):140-148.
 27. Amini F, Rahimi H, Harandi S, Hajrezaee R, Ayramlou S, Baladi F. Effect of Stress on Metal ion Release in Saliva of Patients Treated with Fixed Orthodontic-A pilot study. *Journal of Research in Dental Sciences* 2014;11(2(40)):65-70.
 28. Mikulewicz M, Chojnacka K, Woźniak B, Downarowicz P. Release of Metal Ions from Orthodontic Appliances: An in Vitro Study. *Biological Trace Element Research*. 2012;146(2):272-280.
 29. Amini F, Soboti F, Shariati M, Zoshad Haghghi Z. Effect of Recycling Process on Metal Iron Release from Orthodontic Brackets at Different Periods. *Journal of Dental Medicine*. 2011;24(2):108-112.
 30. Matos de Souza R, Macedo de Menezes L. Nickel, Chromium and Iron Levels in the Saliva of Patients with Simulated Fixed Orthodontic Appliances. *The Angle Orthodontist*. 2008;78(2):345-350.
 31. Haddad ACSS, Tortamano A, Souza ALd, Oliveira PVd. An in Vitro Comparison of Nickel and Chromium Release from Brackets. *Brazilian Oral Research*. 2009;23(4):399-406.
 32. Fors R, Persson M. Nickel in Dental Plaque and Saliva in Patients with and without Orthodontic Appliances. *The European Journal of Orthodontics*. 2006;28(3):292-297.
 33. Amini F, Rabani M, Amjadi A. In Vivo Study on Metal Release from Fixed Orthodontic Appliances in Oral Mucosa Cells. *The Journal of Islamic Dental Association of IRAN (JIDA)*. 2006;18(3):79-83.
 34. Mirhashemi A, Jahangiri S, Kharrazifard M. Release of nickel and chromium ions from orthodontic wires following the use of teeth whitening mouthwashes. *Progress in orthodontics*. 2018;19(1):4.
 35. Quadras DD, Nayak UK, Kumari NS, Priyadarshini H, Gowda S, Fernandes B. In vivo study on the release of nickel, chromium, and zinc in saliva and serum from patients treated with fixed orthodontic appliances. *Dental research journal*. 2019;16(4):209.
 36. House K, Sernetz F, Dymock D, Sandy J, Ireland A. Corrosion of orthodontic appliances--should we care? *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;133(4):584-592.