

# MARKERI AI STRESULUI OXIDATIV ÎN TRATAMENTUL CU APARATE ORTODONTICE

## REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Doctorand: **Cristian Doru Olteanu**  
Conducător științific: **Prof. Dr. Adriana Mureșan**

### CUPRINS

<b>Introducere</b>	<b>6</b>
<b>Listă de abrevieri</b>	<b>10</b>
<b>Partea I – Stadiul actual al cunoașterii</b>	
<b>Capitolul 1. Noțiuni de stres oxidativ</b>	<b>14</b>
<b>Capitolul 2. Elemente de structură funcțională a parodonțiului</b>	<b>34</b>
<b>Capitolul 3. Biomecanica aparatelor ortodontice</b>	<b>46</b>
<b>Partea II – Cercetarea personală</b>	
<b>Capitolul 4. Studiu clinic</b>	<b>60</b>
4.1. Determinarea nivelului interleukinei-1 $\beta$ și interleukinei-8 în lichidul gingival al dinților tracționați ortodontic	60
4.2. Variații ale unor markeri salivari ai stresului oxidativ la pacienții purtători de aparate ortodontice	94
4.3. Nivelul imunoglobulinei A secretorie (IgAs) în saliva pacienților purtători de aparate ortodontice	131
<b>Capitolul 5. Studiu experimental – Deplasarea ortodontică dentară după tratamentul antialgic cu aspirină și algocalmin</b>	<b>152</b>
<b>Concluzii generale</b>	<b>183</b>
<b>Bibliografie</b>	<b>185</b>

**CUVINTE CHEIE:** stres oxidativ, aparate ortodontice, IL-1 $\beta$ , IL-8, lichid gingival, malondialdehidă, ceruloplasmină, donori de hidrogen, IgAs, salivă, deplasare ortodontică, aspirină, algocalmin.

### INTRODUCERE

Anomaliile dento-maxilare reprezintă abateri de la dezvoltarea normală a aparatului dento-maxilar, condiționate de o multitudine de factori generali și loco-regionali. În marea lor majoritate, acestea sunt dobândite prin acțiunea factorilor de mediu [Schapira], care pot fi diminuați sau eliminați prin acțiuni profilactice și terapeutice; ele se realizează cu ajutorul aparatelor ortodontice. Pentru a deplasa un dinte, în scopul corectării unei anomalii, aparatele ortodontice acționează cu o forță la nivelul coroanei dentare, care apoi este transmisă la nivelul rădăcinii, spațiului desmodontal, sistemului ligamentar și osului alveolar. Se produce astfel resorbția osului alveolar la nivelul zonei de presiune, respectiv apoziția lui la nivelul zonei de tracțiune. Fenomenele sunt asociate cu apariția unui proces inflamator localizat în jurul dintelui și a stresului oxidativ în cavitatea orală a pacienților purtători de aparate ortodontice.

Astfel, în teza de doctorat ne-am propus determinarea nivelului unor markeri ai inflamației și ai stresului oxidativ în tratamentul cu aparate ortodontice, în fazele incipiente ale acestuia. Studiile au fost realizate pe copii în perioada dențației mixte, când tratamentul cu aparate biomecanice mobilizabile este cel mai frecvent indicat. Obiectivul studiului experimental a fost urmărirea efectului aspirinei și algocalminului, două dintre antialgicele utilizate cel mai frecvent după aplicarea aparatelor ortodontice, asupra deplasărilor dentare, pornind de la ipoteza conform căreia orice substanță care inhibă producția de prostaglandine va avea ca rezultat inhibarea activității osteoclastelor și implicit a deplasărilor ortodontice dentare.

### PARTEA I – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Definiția stresului oxidativ a fost enunțată de Sies, în 1991: „un dezechilibru în balanța pro-oxidanți/antioxidanți în favoarea pro-oxidanților, cu posibile repercursiuni asupra organismului”. Stresul

oxidativ implică așadar efectele adverse ale oxigenului și ale altor radicali liberi asupra țesuturilor vii [Sies, 1991]. Principalii radicali liberi sunt reprezentați de speciile reactive ale oxigenului și ale azotului. Acestea sunt molecule instabile, cu reactivitate crescută, deoarece prezintă un electron liber care se combină cu diferite componente celulare. Aceste reacții determină în final afectarea ADN-ului, disfuncții mitocondriale, distrucția peretelui celular și eventual moartea celulară [Pugliese, 1995].

Cuantificarea stresului oxidativ se realizează prin determinarea markerilor acestuia în diferite fluide ale organismului uman. Peroxidarea lipidelor generează o multitudine de produși de descompunere relativ stabili, în special aldehide nesaturate. Dintre ele malondialdehida, 4-hidroxi-2-nonenalul, acroleina și isoprostanii pot fi măsurati în fluidele biologice ca markeri ai stresului oxidativ [Uchida, 2003; Montuschi, 2004]. Pe de altă parte, proteinele reprezintă ținte majore pentru SRO/SRN, suferind astfel o distrucție ireversibilă. Ca și markeri ai stresului oxidativ pot fi utilizați în acest fel 3-nitrotirozina, proteinele carbonilate, proteina S-glutationilată și altele [Giustarini, 2004].

Dintre factorii generatori ai stresului oxidativ, inflamația și trauma mecanică joacă un rol esențial în producerea acestuia [Takane, 2002; Sculley, 2003; Wei, 2004].

Șanțul gingival este reprezentat de spațiul situat între suprafața dintelui și epiteliul care căptușește marginea gingivală [Dumitriu, 1999]. Lichidul șanțului gingival provine, în cantități mici, continuu, din venulele corionului gingival. Compoziția lichidului gingival demonstrează că acesta este un exudat inflamator produs printr-un mecanism local de apărare activă [Dumitriu, 1999]. Astfel, lichidul gingival conține elemente celulare, imunoglobuline, enzime, interleukine proinflamatorii, electroliți, etc. Dintre componentele parodontiului profund, osul alveolar se găsește într-un proces de remodelare continuu, prin fenomene de apozitie și resorbție osoasă. Resorbția osoasă se realizează în principal prin intermediul osteoclastelor. Citokinele și prostaglandinele joacă un rol important în desfășurarea proceselor de resorbție osoasă [Ramseier, 2009; Graham, 2009].

Corectarea anomaliilor dento-maxilare se realizează cu ajutorul aparatelor ortodontice. În timpul aplicării unor forțe ortodontice se produce o remodelare a ligamentelor periodontale și a țesutului osos adiacent dintelui care urmează a fi deplasat [Cocârlă, 2000]. Vor apărea astfel la nivelul acestuia o serie de modificări fiziologice și biochimice în țesuturile subjacente lui. Astfel:

- Într-o primă etapă, imediat după aplicarea forței, mișcarea dintelui este stopată datorită apariției unei necroze tisulare [Brudvik, 1994]. Deplasarea dintelui prin osul subjacent debutează doar după îndepărtarea țesutului necrotic, prin fagocitarea lui de către macrofage și osteoclaste [Nakamura, 2001].
- În cel de-al doilea moment, debutează procesul de deplasare a dintelui. Henneman și colab. [2008] descriu un model teoretic, în patru etape, al acestei deplasări ortodontice dentare.
  - ü În prima etapă se produce o creștere a tensiunii la nivelul substanței fundamentale din spațiul periodontal, producându-se de asemenea și creșterea presiunii sanguine capilare în ligamentele periodontale și osul alveolar subjacent.
  - ü Secundar modificărilor prezentate anterior, în cea de-a doua etapă se produce deformarea celulelor din țesuturile adiacente dintelui.
  - ü În cea de-a treia etapă, ca răspuns la deformările celulare, se produce activarea și diferențierea fibroblaștilor și osteoblaștilor din ligamentul periodontal, precum și a osteocitelor de la nivelul osului alveolar.
  - ü Remodelarea. Ultima etapă presupune o alăturare a remodelării ligamentelor periodontale cu procese de resorbție și apozitie localizate a osului alveolar. Toate aceste modificări vor împiedica o deplasare ulterioară a dintelui.

## **PARTEA II – CERCETAREA PERSONALĂ**

### ***DETERMINAREA NIVELULUI INTERLEUKINEI-1 $\beta$ ȘI INTERLEUKINEI-8 ÎN LICHIDUL GINGIVAL AL DINȚILOR TRACȚIONAȚI ORTODONTIC***

#### **OBIECTIVE**

Deplasarea dentară se realizează prin procese de resorbție și apozitie osoasă, apărute secundar existenței unui proces inflamator localizat la acest nivel. IL-1 $\beta$  și IL-8 reprezintă principalele citokine cu rol proinflamator, putând fi astfel utilizate ca markeri ai inflamației. În aceste condiții, obiectivul studiului îl

constituie determinarea nivelului celor două interleukine proinflamatorii în lichidul gingival al dinților tracționați ortodontic, comparativ cu dinții asupra cărora nu se exercită nicio forță.

### **MATERIAL SI METODĂ**

Au fost luați în studiu 18 pacienți, 12 fete și 6 băieți (între 7 și 12 ani) la care s-au realizat 288 determinări. Dintele asupra căruia a fost aplicată forța ortodontică a fost considerat dintelul caz, iar dintele martor a fost considerat dintelul omonim de pe arcada antagonistă. Tratamentul ortodontic în cazul tuturor celor 18 pacienți s-a realizat cu ajutorul unor aparate biomecanice mobilizabile. Probele de lichid gingival au fost recoltate înainte de inițierea tratamentului, la 1 oră, 24 ore și 7 zile de la aplicarea aparatului, cu ajutorul unor conuri de hârtie introduse în sulcusul gingival. Nivelul IL-1 $\beta$  și IL-8 în lichidul gingival a fost determinat prin tehnica ELISA, rezultatul fiind exprimat în pg/ $\mu$ g proteină totală în lichidul gingival. Nivelul proteinelor totale a fost determinat prin metoda Bradford.

Pentru studiul statistic a fost utilizat testul Mann-Whitney sau testul Student pentru compararea a două eșantioane independente, respectiv testul Wilcoxon sau testul Student pentru compararea eșantioanelor dependente. Analiza de corelație între variabile continue s-a efectuat prin determinarea coeficientului de corelație Pearson și Spearman. Pragul de semnificație pentru testele folosite a fost considerat  $\alpha=0,05$ . Calculele statistice au fost efectuate cu ajutorul aplicațiilor SPSS 13.0, Microsoft Excel și Statistica 7.0.

### **REZULTATE ȘI DISCUȚII**

Nivelul IL-1 $\beta$  a fost semnificativ mai mare la o oră (0,267 pg/ $\mu$ g, respectiv 0,222 pg/ $\mu$ g ,  $p=0,0002$ ) și la 24 ore (0,571 pg/ $\mu$ g , respectiv 0,219 pg/ $\mu$ g ,  $p<0,001$ ) în lichidul gingival al dinților tracționați ortodontic (lotul caz), comparativ cu dinții asupra cărora nu s-a aplicat nicio forță ortodontică (lotul martor); concentrația nu a fost semnificativ diferită la momentul inițial și la 7 zile ( $p>0,05$ ).

În ceea ce privește compararea concentrației IL-1 $\beta$  pe loturi, rezultă că nivelul acesteia în lichidul gingival nu a fost semnificativ diferit de la o testare la alta la lotul martor (dinții care nu au fost supuși niciunei forțe ortodontice). La lotul caz, concentrația IL-1 $\beta$  a fost semnificativ mai mare la o oră și la 24 ore față de momentul inițial (0,267 pg/ $\mu$ g și 0,571 pg/ $\mu$ g , respectiv 0,223 pg/ $\mu$ g ,  $p<0,001$ ). La 7 zile, nivelul IL-1 $\beta$  nu a fost semnificativ diferit comparativ cu momentul inițial ( $p=0,62$ ). Diferența semnificativă statistic s-a menținut și la 24 ore comparativ cu nivelul înregistrat la o oră ( $p<0,001$ ), în timp ce concentrația IL-1 $\beta$  a fost semnificativ mai mică la 7 zile comparativ cu nivelul obținut la o oră și 24 ore ( $p<0,001$ ).

Nivelul IL-8 în lichidul gingival al dinților tracționați ortodontic a fost semnificativ mai mare la 24 ore și 7 zile în comparație cu dinții din lotul martor (350,7 pg/ $\mu$ g , respectiv 116,7 pg/ $\mu$ g și 328,8 pg/ $\mu$ g, respectiv 114,9 pg/ $\mu$ g,  $p<0,001$ ), diferența nefiind semnificativă la momentul inițial și la o oră ( $p>0,05$ ).

Studiul variației concentrației IL-8 la ambele loturi, la intervalele de timp luate în studiu, demonstrează că nivelul acesteia nu a fost semnificativ diferit de la o testare la alta la lotul martor, decât între o oră și 24 ore, când a fost crescut ( $p=0,02$ ). La lotul caz, nivelul IL-8 a fost semnificativ mai mare la 24 ore și la 7 zile comparativ cu momentul inițial (350,7 pg/ $\mu$ g și 328,8 pg/ $\mu$ g , respectiv 114,3 pg/ $\mu$ g ,  $p<0,001$ ). La 24 ore, concentrația IL-8 a fost semnificativ crescută raportat cu nivelul înregistrat la o oră și la 7 zile ( $p<0,001$ ), când nivelul a fost de asemenea semnificativ crescut în raport cu cel înregistrat la o oră de la aplicarea aparatului ( $p<0,001$ ).

Studiul statistic a cuprins și determinarea corelației dintre parametri testați, atât la lotul caz, cât și la cel martor. La lotul caz, aceasta a fost foarte bună pentru nivelul IL-1 $\beta$  între momentele testării. Aceeași corelație foarte bună a fost evidențiată și pentru concentrația IL-8 între intervalele de timp luate în studiu. Între nivelurile IL-1 $\beta$  și IL-8 la momentele testării, corelația a fost bună și acceptabilă. La lotul martor, corelația a fost bună și foarte bună pentru nivelul IL-1 $\beta$  între momentele testării. A fost evidențiată o corelație foarte bună pentru concentrația IL-8 între intervalele de timp luate în studiu. Între nivelurile IL-1 $\beta$  și IL-8 la momentele testării, corelația a fost bună și acceptabilă.

În condiții bazale, în lucrarea de față s-a demonstrat existența unor concentrații de aproximativ 500 ori mai mari a IL-8 comparativ cu cele ale IL-1 $\beta$  în lichidul gingival. Aceste valori obținute în studiu sunt în concordanță cu datele din literatură [Giannopolou, 2008; Khoury, 2008].

La 24 ore de la aplicarea aparatului ortodontic, la dinții caz se constată o creștere accentuată, semnificativă statistic ( $p<0,01$ ) a concentrației celor două interleukine (de 2,57 ori pentru IL-1 $\beta$  și de 3,07 ori pentru IL-8). O serie de alte studii au demonstrat aceleași rezultate, respectiv atingerea unui maxim a

concentrației interleukinelor proinflamatorii la 24 ore de la debutul acțiunii forței [Uematsu, 1996; Yamaguchi, 2006].

Interleukinele proinflamatorii fiind markeri ai inflamației, creșterea semnificativ statistică a nivelului acestora în lichidul gingival al dintelui tracționat ortodontic la 24 ore de la debutul tratamentului denotă apariția unui proces inflamator localizat, inflamație strict necesară realizării deplasărilor dentare. Un semn clinic al acestuia este apariția senzației dureroase la 24-48 ore de la momentul aplicării aparatului ortodontic. Revenirea mai rapidă la valorile inițiale a IL-1 $\beta$  comparativ cu IL-8 ar putea fi explicată prin faptul că IL-1 $\beta$  este esențială pentru inducția IL-8, probabil printr-un mecanism autocrin sau paracrin [Maeda, 2007].

## ***VARIAȚII ALE UNOR MARKERI SALIVARI AI STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚII PURTĂTORI DE APARATE ORTODONTICE***

### **OBIECTIVE**

Utilizarea aparatelor ortodontice pentru tratarea diverselor anomalii dento-maxilare presupune cel mai frecvent aplicarea unor forțe de intensitate crescută, care întotdeauna vor determina apariția unui răspuns inflamator localizat în jurul dintelui sau dinților care urmează a fi deplasați, așa după cum am arătat în capitolul anterior. Prezența unui proces inflamator la acest nivel, de altfel strict necesar realizării deplasărilor dentare, va produce o sinteză crescută de radicali liberi, cu apariția secundară a stresului oxidativ. Astfel, obiectivul lucrării îl constituie determinarea nivelului unor markeri ai stresului oxidativ (malondialdehida, ceruloplasmina, donorii de hidrogen) în saliva pacienților purtători de aparate ortodontice, înainte și după debutul tratamentului.

### **MATERIAL ȘI METODĂ**

Au fost luați în studiu 11 pacienți, 7 fete și 4 băieți (între 8 și 12 ani) la care s-au realizat 142 determinări. Tratamentul ortodontic în cazul tuturor celor 11 pacienți s-a realizat cu ajutorul unor aparate biomecanice mobilizabile. Probele de salivă nestimulată, au fost recoltate prin metoda expectorației, timp de două minute, înainte de inițierea tratamentului, la 1 oră, 24 ore și 7 zile de la aplicarea aparatului.

Determinarea nivelului salivar al malondialdehidei s-a determinat prin fluorescență, ținând cont că MDA rezultată în urma peroxidării lipidice formează cu acidul tiobarbituric un compus fluorescent. Ceruloplasmina salivară a fost determinată prin metoda Ravin, aceasta catalizând oxidarea p-fenilendiaminei la un compus de culoare violet. Măsurarea capacității de donori de hidrogen a salivei se bazează pe reducerea radicalului stabil 1,1-difenil-picrilhidrazil (DPPH) de către o serie de componente antioxidante neenzimatică ale acesteia: glutation, tocoferol, acid ascorbic.

Studiul statistic s-a realizat cu aceleași teste utilizate în cercetarea anterioară.

### **REZULTATE ȘI DISCUȚII**

Nivelul salivar al MDA a fost semnificativ mai mare la 24 ore față de momentul inițial, o oră și 7 zile (0,536 nm/ml, respectiv 0,263 nm/ml, 0,309 nm/ml și 0,309 nm/ml,  $p=0,003$ ). În rest, nu au existat diferențe semnificative statistic între concentrațiile MDA la momentele testate. Nivelul salivar al ceruloplasminei a fost semnificativ mai mare la o oră (3,627 mg%, respectiv 2,277 mg%,  $p=0,001$ ) și la 24 ore față de momentul inițial (4,881 mg%, respectiv 2,277 mg%,  $p=0,003$ ). La 7 zile din momentul aplicării aparatului ortodontic, concentrația salivară a ceruloplasminei a fost semnificativ mai mică comparativ cu restul momentelor, cu excepția momentului inițial față de care a fost mai mare. Nivelul ceruloplasminei salivare a fost semnificativ mai mare la 24 ore comparativ cu cel determinat la o oră de la debutul acțiunii forței ( $p=0,003$ ). Așadar, din punct de vedere statistic există variații semnificative între concentrațiile salivare ale ceruloplasminei înregistrate între toate momentele studiate. Nivelul salivar al donozilor de hidrogen este semnificativ mai mic la o oră comparativ cu toate celelalte momente testate (14,581 inhib%, respectiv 20,127 inhib%, 16,109 inhib% și 19,472 inhib%,  $p<0,01$ ). Pe de altă parte, la 24 ore de la debutul acțiunii forței, concentrația salivară a donozilor de hidrogen este semnificativ scăzută comparativ cu momentul inițial și cel final (7 zile). Singura diferență nesemnificativă din punct de vedere statistic a fost între concentrația la momentul 0 și cea determinată la 7 zile ( $p=0,14$ ).

Cea mai mare parte a corelațiilor dintre cei trei parametri sunt foarte bune, bune și acceptabile.

În studiul anterior, prin determinarea concentrației IL-1 $\beta$  și IL-8 în lichidul gingival al dinților tracționați ortodontic, s-a demonstrat că aplicarea unui aparat determină apariția unui proces inflamator localizat în jurul lor [Olteanu, 2009].

La momentul 0, în condiții bazale, înainte de aplicarea aparatului ortodontic, nivelul salivar al malondialdehidei era de 0,26 $\pm$ 0,10 nmoli/ml. Concentrații bazale apropiate valorilor obținute în studiul nostru au fost evidențiate și în alte cercetări [Wei, 2010; Saral, 2005]. La 24 ore de la aplicarea aparatului, nivelul MDA în saliva pacienților luați în studiu prezintă un maxim de 0,54 nmoli/ml, valoare crescută semnificativ din punct de vedere statistic ( $p=0,003$ ) în raport cu nivelurile obținute la celelalte momente urmărite. Se poate face astfel un paralelism între prezența, la 24 ore din momentul aplicării aparatului ortodontic, a unui proces inflamator de intensitate maximă în jurul dintelui supus acțiunii forței, necesar pentru deplasarea acestuia, și apariția unei concentrații semnificativ crescute a malondialdehidei în saliva purtătorilor de aparate ortodontice, comparativ cu celelalte momente luate în studiu. De altfel, o serie de lucrări publicate în literatura de specialitate au demonstrat existența unui nivel crescut al malondialdehidei salivare la pacienții cu diferite afecțiuni de natură inflamatorie cu localizare în cavitatea orală [Agha-Hosseini, 2009; Canakci, 2009].

Și în cazul concentrației salivare a ceruloplasminei la pacienții luați în studiu se poate face un paralelism cu variațiile nivelului interleukinelor în lichidul gingival al dinților supuși acțiunii forței ortodontice, concentrația salivară maximă fiind atinsă tot la 24 ore de la debutul acțiunii forței. Evoluția asemănătoare a acestor markeri la intervalele de timp la care s-au realizat măsurătorile este susținută de implicarea tuturor acestora în desfășurarea procesului inflamator, ceruloplasmina fiind un reactant de fază acută. Având în vedere că nu se cunosc date din literatură care să menționeze variația donrilor de hidrogen în contextul studiului nostru, o posibilă explicație pentru atingerea nivelului minim al acestora la o oră de la debutul tratamentului ar fi mecanismul direct de anihilare a radicalilor liberi ai oxigenului de către hidrogen, cu formare de apă.

La 24 ore de la acțiunea forței ortodontice, corelațiile dintre cei trei parametri luați în studiu sunt bune și acceptabile, fără a exista corelații slabe. O posibilă explicație ar fi faptul că la 24 ore de la aplicarea aparatului inflamația e maximă, după cum am demonstrat anterior, și astfel există un factor unic bine definit (inflamația) care îi influențează semnificativ din punct de vedere statistic.

## ***NIVELUL IMUNOGLOBULINEI A SECRETORIE (IgAs) ÎN SALIVA PACIENȚILOR PURTĂTORI DE APARATE ORTODONTICE***

### **OBIECTIVE**

Saliva integrală conține două imunoglobuline A secretorii: IgAs<sub>1</sub> și IgAs<sub>2</sub>; predomină IgAs<sub>2</sub>, care este asociată cu o componentă secretorie de natură proteică. Aceasta are rol important în apărarea locală a mucoaselor; stresul oxidativ și inflamația diminuează secreția IgAs<sub>2</sub>, ceea ce se traduce prin numeroase afecțiuni orale constatate în această perioadă.

Utilizarea aparatelor ortodontice pentru tratarea diverselor anomalii dento-maxilare presupune aplicarea unor forțe asupra dinților necesar a fi deplasați, care întotdeauna vor determina apariția unui răspuns inflamator localizat în jurul acestora. Ori, după cum s-a dovedit în subcapitolele anterioare, orice proces inflamator determină o sinteză crescută de radicali liberi, cu apariția stresului oxidativ.

Astfel, obiectivul lucrării îl constituie determinarea nivelului IgA secretorie în saliva pacienților purtători de aparate ortodontice, înainte și la 1 oră, 24 ore și 7 zile de la debutul tratamentului ortodontic.

### **MATERIAL ȘI METODĂ**

Au fost luați în studiu 11 pacienți, 6 fete și 5 băieți (între 6 și 12 ani) la care s-au realizat 44 determinări. Tratamentul ortodontic în cazul tuturor celor 11 pacienți s-a realizat cu ajutorul unor aparate biomecanice mobilizabile. Probele de salivă nestimulată, au fost recoltate prin metoda expectorației, timp de două minute, înainte de inițierea tratamentului, la 1 oră, 24 ore și 7 zile de la aplicarea aparatului. Nivelul IgAs în saliva pacienților luați în studiu a fost determinat prin tehnica ELISA, rezultatul fiind exprimat în  $\mu$ g/ml salivă. Studiul statistic s-a realizat cu aceleași teste utilizate în cercetarea anterioară.

### **REZULTATE ȘI DISCUȚII**

Nivelul salivar al IgA secretorie a fost semnificativ mai mic la o oră și la 24 ore de la aplicarea aparatului ortodontic în comparație cu momentul inițial (430,6  $\mu$ g/ml și 374,49  $\mu$ g/ml, respectiv 693,58  $\mu$ g/ml,

p=0,01). La 7 zile de la debutul acțiunii forței, concentrația IgA secretorie în salivă nu a fost semnificativ diferită față de momentul 0 (617,66 μg/ml, respectiv 693,58 μg/ml, p=0,33), dar a fost semnificativ statistic crescută raportat la o oră și 24 ore (p=0,005, respectiv p=0,006). Între nivelul IgA secretorie la o oră și 24 ore nu a existat o diferență semnificativă statistic (p=0,17). O corelație bună și respectiv foarte bună a fost evidențiată între nivelurile IgAs salivară la o oră și 7 zile, respectiv o oră și 24 ore de la aplicarea aparatului.

Concentrațiile salivare ale IgA secretorie în fiecare din cele patru intervale de timp luate în studiu prezintă variații interindividuale mari. Datele din literatură referitoare la nivelul IgA secretorie în saliva unor loturi martor de pacienți, care se încadrează în grupe de vârstă apropiate cu vârsta lotului din studiul nostru, prezintă, la rândul lor, variații mari [Jafarzadeh, 2008; Shifa, 2008].

Procesele inflamatorii cu localizare la nivelul cavității orale determină scăderi ale concentrațiilor salivare ale IgA secretorie [Hagewald, 2002]. Rezultatele obținute în studiul nostru se înscriu pe aceeași linie cu cele din literatură. Aplicarea unei forțe ortodontice determină apariția unui proces inflamator localizat în jurul dintelui tracționat ortodontic, care va stimula procesele de resorbție și apozitie osoasă necesare desfășurării deplasării dentare [Olteanu, 2009]. Secundar procesului inflamator discutat anterior, se produce o scădere semnificativă statistic a nivelului IgA secretorie salivară la pacienții purtători de aparate ortodontice. În studiile anterioare [Olteanu, 2009; Olteanu, 2009] am demonstrat că procesul inflamator apărut în urma desfășurării tratamentului ortodontic este manifest încă după o oră din momentul aplicării forței, fiind maxim la 24 ore de la debutul deplasării dentare. Variația concentrației IgA secretorie în saliva pacienților purtători de aparate ortodontice respectă aceeași evoluție, respectiv se produce o scădere semnificativă la o oră de la debutul tratamentului (media 430,60 μg/ml comparativ cu 693,58 μg/ml), minimumul nivelului fiind atins la 24 ore (374,49 μg/ml).

O posibilă explicație a acestei scăderi este faptul că aparatele ortodontice nu constituie un antigen care să determine sinteza unui anticorp (IgA secretorie), cu excepția cazurilor care prezintă sensibilitate la acrilat; ca urmare, concentrația IgA secretorie nu crește. Scăderea acesteia la o oră, respectiv 24 ore, s-ar explica prin afectarea sistemului imunitar în ansamblul lui, ceea ce duce la o sinteză redusă a ei.

O corelație foarte bună (r=0,82) a fost evidențiată între concentrația IgA secretorie la o oră și respectiv 24 ore. Se poate considera astfel că nivelul IgA secretorie la o oră de la aplicarea aparatului, când se produce o scădere accentuată a acesteia, influențează în mare măsură concentrația minimă a ei, care este atinsă la 24 ore din momentul inițial.

## ***DEPLASAREA ORTODONTICĂ DENTARĂ DUPĂ TRATAMENTUL ANTIALGIC CU ASPIRINĂ ȘI ALGOCALMIN***

### **OBIECTIVE**

Obiectivul studiului experimental a fost urmărirea efectului aspirinei și algocalminului, două dintre antialgicele utilizate cel mai frecvent după aplicarea aparatelor ortodontice, asupra deplasărilor dentare, pornind de la ipoteza conform căreia orice substanță care inhibă producția de prostaglandine va avea ca rezultat inhibarea activității osteoclastelor și implicit a deplasărilor ortodontice dentare.

### **MATERIAL ȘI METODĂ**

Pentru efectuarea studiului au fost procurați 24 șobolani masculi, rasa Wistar alb, care au fost ținuți în cuști într-o cameră unde temperatura ambientală a fost menținută la 21,5-23°C, iar umiditatea relativă a fost de 65%. Animalele au fost expuse unui ciclu standard de 12 ore lumină/întuneric. Pentru a preveni apariția unei forțe masticatorii excesive, și implicit pentru a reduce riscul desprinderii aparatului pe parcursul desfășurării experimentului, șobolanii au fost hrăniți ad libitum cu o dietă ușoară și apă.

Animalele de experiență au fost împărțite randomizat în trei loturi: lotul I (martor) a cuprins 8 șobolani la care s-a aplicat aparatul ortodontic, fără a se administra ulterior niciun preparat medicamentos; lotul II a cuprins 8 șobolani la care după aplicarea aparatului s-a administrat prin gavaj gastric aspirină, iar lotul III a cuprins 8 animale la care s-a administrat algocalmin prin gavaj gastric.

Aparatul ortodontic a fost reprezentat de un coil-spring închis de nichel-titan care generează o forță de 25g. Acesta a fost tensionat și aplicat între incisivul inferior și primul molar inferior stâng al șobolanului.

După 28 zile de la aplicarea aparatului ortodontic, animalele de experiență au fost sacrificate prin anestezie cu eter, urmată de dislocarea coloanei cervicale. Nivelul deplasărilor dentare a fost măsurat cu

ajutorul unui şubler digital. Deplasările dentare au fost determinate şi radiologic, iar în final s-a realizat un studiu histologic care a avut drept scop determinarea dimensiunii areolelor osoase. S-a utilizat testul statistic Kruskal-Wallis pentru compararea mediei rangurilor a trei loturi şi testul Mann-Whitney pentru compararea mediei rangurilor a două loturi. Pragul de semnificaţie pentru testele folosite a fost considerat  $\alpha = 0,05$ . Calculele statistice au fost efectuate cu ajutorul aplicaţiilor SPSS 13.0, Microsoft Excel şi Statistica 7.0.

## **REZULTATE ŞI DISCUŢII**

Deplasarea medie spre mezial a primului molar inferior stâng la lotul I, martor, după 28 zile de la aplicarea aparatului, a fost de  $3,61 \pm 0,29$  mm. După acelaşi interval de timp, la lotul de animale la care s-a administrat aspirină prin gavaj gastric (lotul II), deplasarea a fost în medie doar de 0,03 mm (la 6 animale de experienţă din acest lot nu a existat niciun fel de deplasare dentară). La lotul de şobolani la care s-a administrat algocalmin (lotul III), deplasarea dentară după 28 zile de la debutul acţiunii forţei a fost de  $0,19 \pm 0,08$  mm.

Compararea deplasărilor molarilor primi spre mezial, în cazul tuturor celor trei loturi luate în studiu, relevă diferenţe semnificative statistic între acestea ( $p=0,0004$ ). Suplimentar, s-a realizat compararea deplasărilor dentare între loturi, luate două câte două. Se remarcă astfel o diferenţă semnificativă statistic între deplasările dentare la lotul martor şi cele de la lotul la care s-a administrat aspirină ( $p=0,0001$ ), respectiv algocalmin ( $p=0,0001$ ). O diferenţă semnificativă statistic s-a obţinut şi prin compararea deplasărilor dentare apărute între loturile la care s-au administrat antialgice ( $p=0,001$ ).

Studiile radiologice şi histologice confirmă rezultatele evidenţiate la examenul clinic.

Imediat după aplicarea forţei ortodontice asupra dintelui necesar a fi deplasat, la nivelul zonei de presiune se produce resorbţia osului alveolar şi detensionarea ligamentelor periodontale, în timp ce la nivelul zonei de tracţiune apar fenomene de apoziţie ale osului, respectiv de punere în tensiune a ligamentelor periodontale. Mecanismul deplasărilor dentare este unul complex, în acesta fiind implicaţi o multitudine de factori, printre care presiunea sanguină capilară, celulele din ţesuturile adiacente dintelui şi numeroşi mediatori eliberaţi de acestea. În condiţiile existenţei unor factori care intervin în diferitele etape ale acestui mecanism, împiedicând desfăşurarea lui normală, ritmul deplasărilor dentare este diminuat sau acestea sunt complet blocate. Este împiedicată astfel realizarea obiectivului esenţial al tratamentului ortodontic, acela de corectare a poziţiei dintelui / dinţilor malpoziţionaţi, în scopul alinierii lor pe arcadă.

Studiile noastre anterioare [Olteanu, 2009] au demonstrat creşterea semnificativă statistic a nivelului interleukinelor proinflamatorii în lichidul gingival al dinţilor tracţionaţi ortodontic la 24 ore de la debutul tratamentului, ceea ce denotă apariţia unui proces inflamator localizat, strict necesar realizării deplasărilor dentare. Şi cum orice proces inflamator se însoţeşte de prezenţa unei senzaţii dureroase, este firească apariţia durerii în fazele iniţiale de desfăşurare a tratamentului ortodontic.

Luând în considerare cele menţionate anterior, numeroase antialgice sunt prescrise pe scară largă în scopul diminuării senzaţiei dureroase resimţite de pacienţii aflaţi în tratament ortodontic. Dintre acestea, aspirina şi algocalminul (ca substanţă de bază metamizolul sodic anhidru) sunt utilizate cel mai frecvent pentru combaterea senzaţiei dureroase la aceşti pacienţi.

În timpul deplasărilor ortodontice dentare, osteociţii eliberează o serie de mediatori, printre care şi prostaglandinele [Westbroek, 2000], cu rol în stimularea activităţii osteoclastelor. În condiţiile în care o substanţă inhibă producţia de prostaglandine (de exemplu antiinflamatoarele nesteroidiene), aceasta diminuează implicit activitatea osteoclastică şi deplasarea ortodontică dentară.

Datele clinice, radiologice şi histologice din studiul nostru confirmă ipoteza de la care s-a pornit. Astfel, antiinflamatoarele nesteroidiene, cum ar fi aspirina şi algocalminul (metamizolul sodic anhidru), administrate secundar aplicării aparatelor ortodontice în scopul reducerii senzaţiei dureroase, diminuează deplasarea dentară prin osul alveolar subjacent până la dispariţie.

Prin administrarea de aspirină şi algocalmin se împiedică astfel desfăşurarea în bune condiţii a tratamentului ortodontic, respectiv deplasarea prin osul alveolar subjacent a dinţilor malpoziţionaţi în scopul alinierii acestora pe arcadă.

## **CONCLUZII GENERALE**

1. Aplicarea unui aparat ortodontic determină creşterea semnificativă statistic a concentraţiei interleukinei-1 $\beta$  în lichidul gingival al dintelui tracţionat încă din prima oră de la acţiunea forţei; nivelul maxim e atins la 24 ore, pentru ca la 7 zile concentraţia IL-1 $\beta$  să se apropie de valorile iniţiale.

2. În ceea ce privește concentrația interleukinei-8 în lichidul gingival al dintelui tracționat, aceasta se menține relativ constantă la o oră de la aplicarea aparatului, crește semnificativ statistic la 24 ore când atinge și valoarea maximă, după care se produce o scădere a nivelului acesteia la 7 zile, dar mult mai lentă în comparație cu cea a IL-1 $\beta$ .
3. Creșterea semnificativă statistic a celor două interleukine proinflamatorii în lichidul gingival al dintelui tracționat ortodontic la 24 ore de la debutul tratamentului denotă apariția unui proces inflamator localizat, strict necesar realizării deplasărilor dentare.
4. În toate cele patru intervale de timp incluse în studiu au existat corelații foarte bune, bune și acceptabile între cele două interleukine proinflamatorii.
5. Aplicarea unui aparat ortodontic modifică concentrația markerilor salivari ai stresului oxidativ luați în studiul nostru, respectiv malondialdehida, ceruloplasmina și donorii de hidrogen.
6. Concentrația salivară a malondialdehidei și ceruloplasminei crește în primele ore după aplicarea aparatului ortodontic, atingând un maxim la 24 ore de la debutul acțiunii forței, după care la 7 zile revine la valorile inițiale.
7. Donorii de hidrogen ating un nivel salivar minim la o oră de la momentul inițial, după care acesta crește treptat până la 7 zile de la aplicarea aparatului.
8. La 24 ore de la aplicarea aparatului, când procesul inflamator în jurul dintelui tracționat atinge nivelul maxim, corelațiile dintre cei trei markeri ai stresului oxidativ studiați sunt bune și acceptabile.
9. Variațiile concentrațiilor salivare a markerilor stresului oxidativ la pacienții purtători de aparate ortodontice denotă apariția stresului oxidativ în cavitatea orală a acestora, dar fără modificarea stării de sănătate la acest nivel.
10. Nivelul imunoglobulinei A secretorie salivară scade încă din prima oră după aplicarea aparatului ortodontic, fiind minim la 24 ore de la debutul acțiunii forței.
11. La 7 zile, concentrația IgA secretorie salivară se apropie de valorile inițiale, menținându-se totuși semnificativ scăzută comparativ cu acestea.
12. Scăderea semnificativă statistic a concentrației IgA secretorie la o oră și 24 ore de la aplicarea aparatului ortodontic demonstrează afectarea sistemului imunitar la nivelul cavității orale a pacienților tratați ortodontic.
13. Administrarea de aspirină și algalmin la animalele de experiență, imediat după aplicarea aparatului ortodontic, determină o scădere semnificativă statistic a ratei deplasărilor dentare la acestea, comparativ cu un lot martor.
14. Reducerea deplasărilor dentare este mai accentuată la lotul tratat cu aspirină (unde aceasta este aproape complet inhibată) raportat la cel la care s-a administrat algalmin.
15. La pacienții tratați ortodontic, pentru combaterea senzației dureroase apărute pe parcursul desfășurării tratamentului, se contraindică administrarea de aspirină și algalmin, deoarece acestea inhibă deplasările dentare, condiție obligatorie pentru reușita tratamentului ortodontic.

#### **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ** (207 titluri bibliografice)

1. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91(3C):31S-38S.
2. Pugliese PT. The skin, free radicals, and oxidative stress. *Dermatol Nurs*. 1995;7(6):361-369.
17. Uchida K. 4-hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress. *Prog Lipid Res*. 2003;42(4):318-343.
18. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*. 2004;18(15):1791-1800.
19. Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Colombo R, Dalle-Donne I. S-Glutathionylation: from redox-regulation of protein functions to human diseases. *J Cell Mol Med*. 2004;8(2):201-212.
36. Takane M, Sugano N. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *J Periodontol*. 2002;73(5):551-554.
37. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(2):167-172.
38. Wei PF, Ho KY, Ho YP, Wu YM, Yang YH, Tsai CC. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodontal Res*. 2004;39(5):287-293.
41. Dumitriu HT. Parodontologie, ed. III. Editura Viața Medicală Românească, București, 1999.



64. Giannopoulou C, Mombelli A, Tsinidou K, Vasdekis V, Kamma J. Detection of gingival crevicular fluid cytokines in children and adolescents with and without fixed orthodontic appliances. *Acta Odontol Scand.* 2008;66(3):169-173.
65. Maeda A, Soejima K, Bandow K, Kuroe K, Kakimoto K, Miyawaki S, et al. Force-induced IL-8 from periodontal ligament cells requires IL-1beta. *J Dent Res.* 2007;86(7):629-634.
77. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol.* 2009;80(3):436-446.
78. Graham S, Gamie Z, Polyzois I, Narvani AA, Tzafetta K, Tsiridis E, et al. Prostaglandin EP2 and EP4 receptor agonists in bone formation and bone healing: in vivo and in vitro evidence. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(6):746-766.
118. Cocârlă E. *Stomatologie pediatrică.* Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2000.
128. Brudvik P, Rygh P. Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod.* 1994;16(4):265-273.
129. Nakamura K, Sahara N, Deguchi T. Temporal changes in the distribution and number of macrophage-lineage cells in the periodontal membrane of the rat molar in response to experimental tooth movement. *Arch Oral Biol.* 2001;46(7):593-607.
130. Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *Eur J Orthod.* 2008;30(3):299-306.
138. Yamaguchi M, Yoshii M, Kasai K. Relationship between substance P and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement in adults. *Eur J Orthod.* 2006;28(3):241-246.
140. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1beta, IL-6, tumor necrosis factor – alpha, epidermal growth factor, and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 1996;75(1):562-567.
141. Khoury SB, Thomas L, Walters JD, Sheridan JF, Leblebicioglu B. Early wound healing following one-stage dental implant placement with and without antibiotic prophylaxis: a pilot study. *J Periodontol.* 2008;79(10):1904-1912.
149. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010;55(1):70-78.
150. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A. Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med.* 2005;206(4):305-312.
151. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent.* 2009;3(2):100-106.
152. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mikaili S, Abdollahi M. Increased salivary lipid peroxidation in human subjects with oral lichen planus. *Int J Dent Hyg.* 2009;7(4):246-250.
158. Jafarzadeh A, Mostafaie A, Sadeghi M, Nematı M, Rezayati MT, Hassanshahi G. Age-dependent changes of salivary IgA and IgE levels in healthy subjects. *Dent Res J.* 2008;5(2):75-81.
159. Shifa S, Muthu MS, Amarlal D, Rathna Prabhu V. Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2008;26(4):158-161.
160. Hägewald S, Bernimoulin JP, Köttgen E, Kage A. Salivary IgA subclasses and bacteria-reactive IgA in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol Res.* 2002;37(5):333-339.
161. Olteanu CD, Mureşan A, Crăciun A, Şerbănescu A, Olteanu I, Keularts MI. Determinarea nivelului interleukinei-1beta și a interleukinei-8 în lichidul gingival al dinților tracționați ortodontic. *Fiziologia (Physiology)* 2009;19(4):8-12.
162. Olteanu CD, Mureşan A, Daicovicu D, Țărmure V, Olteanu I. Variații ale unor markeri salivari ai stresului oxidativ la pacienții purtători de aparate ortodontice. *Fiziologia (Physiology)* 2009;19(3):26-30.
171. Westbroek I, Ajubi NE, Alblas MJ, Semeins CM, Klein-Nulend J, Burger EH, et al. Differential stimulation of prostaglandin G/H synthase-2 in osteocytes and other osteogenic cells by pulsating fluid flow. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;268(2):414-419.

## **CRISTIAN DORU OLTEANU**

### **I. DATE PERSONALE**

*Data și locul nașterii:* 12 februarie 1979, Cluj-Napoca, jud. Cluj

*Părinții:* Olteanu Dorin și Ileana

*Stare civilă:* necăsătorit

*Adresa:* Cluj-Napoca, str. Ștefan Mora, nr. 5, jud. Cluj

*Telefon:* 0744/522784

*E-mail:* [cristidolteanu@yahoo.com](mailto:cristidolteanu@yahoo.com)

### **II. STUDII**

**2006-2010**

**Studii postuniversitare** – Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Doctorand cu frecvență, Domeniul Medicină, Catedra de Fiziologie, tema „Markeri ai stresului oxidativ în tratamentul cu aparate ortodontice”.

**1997-2003**

**Studii universitare** – Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Facultatea de Stomatologie, licențiat în profilul Stomatologie cu teza „Proteazele lizozomale, inhibitorii lor și boala parodontală”, Diplomă de Licență de Merit, media 10.

**1994-1997**

**Studii liceale** – Liceul Teoretic „Onisifor Ghibu”, Cluj-Napoca, profil chimie-biologie, media de bacalaureat 9,18.

**1993-1994**

**Studii liceale** – Liceul Teoretic „Emil Racoviță”, Cluj-Napoca.

**1989-1993**

**Studii gimnaziale** – Liceul Teoretic „Emil Racoviță”, Cluj-Napoca.

**1985-1989**

**Studii primare** – Școala Generală Nr. 15, Cluj-Napoca.

#### **Cursuri postuniversitare**

**3-5 noiembrie 2005** – Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Catedra de Ortodonție, cursul „Noțiuni introductive în tehnica Edge-wise”, susținut de Prof. Dr. Andre Horn, Franța.

**Octombrie 2006** - Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, Catedra de Ortodonție, cursul „Introducere în aparatele fixe”, susținut de Prof. Dr. Elvira Cocârlă.

**5 iunie 2008** – Cursurile precongres în cadrul celui de Al X-lea Congres al Societății Române de Științe Fiziologice, Cluj-Napoca.

### **III. ACTIVITATEA PROFESIONALĂ**

**01.10.2007 – prezent**

**Asistent Universitar**, Catedra de Ortodonție, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

**01.10.2004-01.10.2007**

**Preparator Universitar**, Catedra de Ortodonție, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

**10.2007 – prezent**

**Medic dentist specialist**, specialitatea Ortodonție și Ortopedie Dento-Facială, Spitalul Clinic Județean Cluj-Napoca, Ambulatorul de Stomatologie.

**10.2004-10.2007**

**Medic rezident**, specialitatea Ortodonție și Ortopedie Dento-Facială, Spitalul Clinic Județean Cluj-Napoca, în afara normei.

**01.2004-10.2004**

**Medic rezident**, specialitatea Stomatologie Generală, Spitalul Clinic Județean Cluj-Napoca.

#### 10.2006-10.2010

**Doctorand cu frecvență**, Catedra de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

#### Activități didactice

**Stagii de pedodonție** cu studenții Facultății de Medicină Dentară, anul IV.

**Stagii de ortodonție** cu studenții Facultății de Medicină Dentară, anii V și VI.

**Stagii de ortodonție** cu studenții Colegiului de Tehnică Dentară, anul III.

#### Cursuri postuniversitare

**11.2010, 05.2011 – colaborator**, Tratamentul interdisciplinar în ortodonție, Disciplina Ortodonție.

**11.2009, 05.2010 – colaborator**, Tratamentul interdisciplinar în ortodonție, Disciplina Ortodonție.

**04.2008 – colaborator**, Traumatismele în dentația temporară și mixtă incipientă, Disciplina Pedodonție-Ortodonție.

**10.2007 – colaborator**, Indicația tratamentului cu aparate biomecanice mobilizabile, Disciplina Pedodonție-Ortodonție.

### IV. ACTIVITATEA ȘTIINȚIFICĂ

#### A. Tratate și monografii

1. *Biochimia cavității orale*. Ileana Olteanu, **Cristian Olteanu**. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2010.

#### B. Colaborări la tratate și monografii

1. *Biochimia cavității orale*. Sub redacția: Ileana Olteanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2004.
2. *Biochimie teste*. Sub redacția: Ileana Olteanu, Gheorghe Jebeleanu. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2000.

#### C. Lucrări științifice publicate in extenso

##### • *Prim autor*

1. **Olteanu C**, Mureșan A, Crăciun A, Șerbănescu A, Olteanu I, Keularts MI. *Determinarea nivelului interleukinei-1 $\beta$  și a interleukinei-8 în lichidul gingival al dinților tracționați ortodontic*. Fiziologia (Physiology). 2009;19(4):8-12.
2. **Olteanu C**, Mureșan A, Daicoviciu D, Țărmure V, Olteanu I. *Variații ale unor markeri salivari ai stresului oxidativ la pacienții purtători de aparate ortodontice*. Fiziologia (Physiology). 2009;19(3):26-30.
3. **Olteanu C**, Crăciun A, Câmpeanu R. *Citokine proinflamatorii în boala parodontală*. Clujul Medical.2007;LXXX(1):163-168.
4. **Olteanu C**, Câmpeanu R, Cristea V, Crăciun A. *Inflammatory cytokines in periodontal disease associated with osteopenia*. Bone health and vascular health in chronic inflammation. Medical Workshop, Cluj-Napoca. 2007;29-33.
5. **Olteanu C**, Mureșan A, Șerbănescu A. *Stresul oxidativ – consecință a tratamentului ortodontic*. Revista de ortodonție și ortopedie dento-facială.2006;7(1-2):32-38.
6. **Olteanu C**, Olteanu I. *Markeri biochimici ai bolii parodontale – produși ai catabolismului tisular*. Transilvania Stomatologică.2003;3(4):16-20.
7. **Olteanu C**, Olteanu I. *Markeri biochimici ai bolii parodontale – enzime ce degradează structurile tisulare*. Transilvania Stomatologică.2003;3(3):20-26.

##### • *Coautor*

1. Țărmure V, Șerbănescu A, Mesaroș M, Cocârlă T, **Olteanu C**. *Prevalența anomaliilor de clasa III în solicitările ortodontice și rolul tratamentului interceptiv*. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iași.2007;3(1, supl.1):406-414.

2. Crăciun A, **Olteanu C**, Șerbănescu A. *Determinarea statusului vitaminei K și a markerilor osoși la pacienții cu boală parodontală*. Clujul Medical.2006;LXXIX(4):646-651.
3. Olteanu I, **Olteanu C**. *Markeri biochimici ai bolii parodontale*. Transilvania Stomatologică.2003;3(4):11-16.
4. Olteanu I, **Olteanu C**. *Analize de laborator și investigații genetice în diagnosticul bolii parodontale*. Transilvania Stomatologică.2003;3(3):15-20.
5. Olteanu I, **Olteanu C**. *Activitatea catepsinei D din gingie și lichidul gingival crevicular în parodontita clinică și experimentală*. Transilvania Stomatologică.2002;1:69-73.
6. Olteanu I, **Olteanu C**, Jebeleanu M. *Boala parodontală consecință a activării colagenazei, a deficienței de inhibare a ei, sau a sintezei unui colagen nefuncțional*. Transilvania Stomatologică.2002;1:63-68.
7. Olteanu I, Lascu L, Negucioiu M, **Olteanu C**. *Fosfatazele alcaline și acide, markeri ai bolii parodontale*. Transilvania Stomatologică.2001;4(supl.):52-57.
8. Olteanu I, **Olteanu C**. *Proteazele și inhibitorii lor în parodontopatii*. Transilvania Stomatologică.2001;4:49-54.
9. Olteanu I, **Olteanu C**. *Modificări ale unor parametri salivari în caria dentară*. Transilvania Stomatologică.2001;4:42-48.

#### **D. Participări la congrese**

##### **a. Manifestări științifice internaționale**

- *International Conference of Romanian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SRBBM) & FEBS Workshop „Education in Biochemistry”, 30 septembrie – 3 octombrie 2009, USAMV Cluj-Napoca – poster: Variations of some saliva markers of the oxidative stress in patients with orthodontic appliances.*
- *Al XIV-lea Congres A.N.R.O. cu participare internațională, 13-16 mai 2009, UMF Târgu Mureș – lucrare: Interleukinele proinflamatorii din lichidul gingival al dinților tracționați ortodontic.*
- *Al XII-lea Congres A.N.R.O. cu participare internațională, 7-9 iunie 2007, UMF Cluj-Napoca – lucrare: Stresul oxidativ – consecință a tratamentului ortodontic.*

##### **b. Manifestări științifice naționale**

- *A XXIII-a Conferință Națională a Societății Române de Fiziologie, 29-30 iunie 2008, Cluj-Napoca – lucrare: Variații ale unor markeri salivari ai stresului oxidativ la pacienții purtători de aparate ortodontice.*
- *Simpozionul „Departamentul de explorare a stresului oxidativ – 5 ani de activitate”, 6 decembrie 2006, Cluj-Napoca – lucrare: Stresul oxidativ indus de tratamentul cu aparate ortodontice.*

#### **V. MEMBRU ÎN COLECTIVE DE GRANTURI DE CERCETARE**

- 2006-2008 – *Citokine și GLA proteine în metabolismul osos din reumatismele inflamatorii cronice*, grant CNCISIS tip A, membru

#### **VI. MEMBRU AL ASOCIAȚIILOR PROFESIONALE**

1. Asociația Națională Română de Ortodonție (ANRO)
2. European Orthodontic Society (EOS)

#### **VII. LIMBI STRĂINE CUNOSCUTE**

1. Engleză – avansat;
2. Franceză – avansat;
3. Germană – intermediar;

**MARKERS OF OXIDATIVE STRESS  
IN TREATMENT BASED ON ORTHODONTIC APPLIANCES**

**SUMMARY OF PhD THESIS**

PhD Candidate: **Cristian Doru Olteanu**  
Scientific coordinator: **Prof. Adriana Mureșan, PhD**

**CONTENTS**

<b>Introduction</b> .....	6
<b>Abbreviations</b> .....	10
<b>Part I – The Present Status of Knowledge</b>	
<b>Chapter 1. Oxidative Stress: General Notions</b> .....	14
<b>Chapter 2. Structural and Functional Elements of Periodontium</b> .....	34
<b>Chapter 3. Biomechanics of Orthodontic Appliances</b> .....	46
<b>Part II – Personal Research</b>	
<b>Chapter 4. Clinical Study</b> .....	60
4.1. Assesment of Interleukin-1 $\beta$ and Interleukin-8 Levels in the Gingival Fluid of Orthodontically Tractioned Teeth .....	60
4.2. Variation of Salivary Markers of Oxidative Stress in Patients With Orthodontic Appliances .....	94
4.3. Salivary Secretory Immunoglobulin A (IgAs) Level in Patients With Orthodontic Appliances .....	131
<b>Chapter 5. Experimental Study – Dental Orthodontic Displacement Following Analgesic Treatment with Aspirin and Algalcalmin</b> .....	152
<b>General Conclusions</b> .....	183
<b>Bibliography</b> .....	185

**KEY WORDS:** oxidative stress, orthodontic appliances, IL-1 $\beta$ , IL-8, gingival fluid, malondialdehyde, ceruloplasmin, hydrogen donors, IgAs, saliva, orthodontic displacement, aspirin, algalcalmin.

**INTRODUCTION**

Dento-maxillary anomalies represent deviations from the normal development of the dento-maxillary apparatus, conditioned by various general or particular factors. Most anomalies are due to environmental factors [Schapira] and can be diminished or eliminated through prophylactic and therapeutic actions; these goals are achieved with orthodontic appliances. In order to correct anomalies, these orthodontic devices displace teeth by applying a certain amount of force at dental crown level. This force is consequently transferred to root level, desmodontal space, ligament system and the alveolar bone. Thus resorption of the alveolar bone in the pressured area and its apposition in the traction area occur. These phenomena are associated with an inflammatory process localized around the treated teeth and with oxidative stress in the oral cavity of patients with orthodontic appliances.

In this PhD thesis we intended to establish the level of several inflammatory and oxidative stress markers in early stages of orthodontic therapy. Adequate patients for these studies proved to be children in mixed dentition stages, as treatment with removable biomechanical appliances is most frequently indicated for this developmental stage. The aim of the experimental study was to evaluate effects of aspirin and algalcalmin (two of the anti-algics most frequently used after mounting of orthodontic appliances) upon dental displacement, hypothesizing that any substance inhibiting prostaglandin production will block osteoclastic activity and hence dental orthodontic displacement.

**PART I – THE PRESENT STATUS OF KNOWLEDGE**

Two decades ago, Sies provided a first definition for oxidative stress: „an imbalance between pro-oxidants and anti-oxidants in favour of the pro-oxidants, with possible repercussions on the body”. Therefore, oxidative stress involves adverse effects of oxygen and of other free radicals on living tissues [Sies, 1991]. The main free radicals are reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS). They are highly reactive unstable molecules presenting a free electron that combines with different cellular components. These reactions trigger DNA changes, mitochondrial dysfunctions, alterations of cell membrane and eventually cellular death [Pugliese, 1995].

Quantification of oxidative stress is performed by determining the concentration of specific markers in different fluids of the human body. Lipid peroxidation generates a multitude of relatively stable decomposition products, unsaturated aldehydes in particular. Several such aldehydes (malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal, acrolein, and isoprostanes) can be quantified as markers of oxidative stress in biological fluids [Uchida, 2003; Montuschi, 2004]. On the other hand, proteins are major targets for ROS/RNS, thus undergoing irreversible destruction. In this respect, 3-nitrotyrosine, carbonylated or S-glutathionated proteins can be used as markers of oxidative stress [Giustarini, 2004]. Inflammation and mechanical trauma are the main factors generating oxidative stress [Takane, 2002; Sculley, 2003; Wei, 2004].

Gingival groove was defined as the space between the tooth surface and the epithelium lining the gingival edge [Dumitriu, 1999]. The liquid filling the gingival groove is a result of continuous dipping from the venules of gingival chorion. Composition of the gingival liquid proves this is an inflammatory exudate produced through a local mechanism of active defence [Dumitriu, 1999]. Thus, the gingival liquid contains cellular elements, immunoglobulins, enzymes, pro-inflammatory interleukins, electrolytes, etc. Among the components of the profound periodontium, the alveolar bone is found in a continuous remodelling process, alternating between apposition and resorption processes. Bone resorption occurs mainly by osteoclast mediation, cytokines and prostaglandins playing important roles in the process [Ramseier, 2009; Graham, 2009].

Correction of dento-maxillary anomalies is attained with the help of orthodontic appliances. By applying certain orthodontic forces, a remodelling of the periodontal ligaments and of the bone tissue adjacent to the tooth to be displaced is generated [Cocârlă, 2000]. A series of physiological and biochemical changes will thereby appear in the subjacent tissues. Thus:

- Initially, tooth movement is stopped immediately after the force application, due to tissular necrosis [Brudvik, 1994]. The tooth displacement through the subjacent bone only begins after disappearance of the necrotic tissue, phagocytised by macrophages and osteoclasts [Nakamura, 2001].
- Afterwards, the process of tooth displacement begins. Henneman and co-workers [2008] described a theoretical four stage model of this dental orthodontic displacement:
  - ü In a first stage, a tension increase at the level of the fundamental substance in the periodontal space and a subsequent increase of the capillary blood pressure in the periodontal ligaments and the subjacent alveolar bone are generated.
  - ü Secondary to the above-mentioned changes, in the second stage, cell deformations in tissues adjacent to the tooth occur.
  - ü In a third stage the activation and differentiation of the fibroblasts and osteoblasts in the periodontal ligament, as well as of the osteocytes at the level of the alveolar bone, occur as an answer to cellular deformations.
  - ü The remodelling. A last stage implies periodontal ligaments remodelling processes combined with localized resorptions-appositions of the alveolar bone. All these changes will prevent a subsequent tooth displacement.

## **PART II – PERSONAL RESEARCH**

### ***ASSESSMENT OF INTERLEUKIN-1 $\beta$ AND INTERLEUKIN-8 LEVELS IN THE GINGIVAL FLUID OF THE ORTHODONTIC TRACTIONED TEETH***

#### **OBJECTIVES**

Dental displacement is achieved through processes of bone resorption and apposition, secondary arisen to an inflammatory process located at this level. IL-1 $\beta$  and IL-8 are the major cytokines with pro-

inflammatory role, thus being used as inflammation markers. In these conditions, the objective of the study was to determine the levels of the two pro-inflammatory interleukins in the gingival fluid of the orthodontic tractioned teeth, as compared with non-tractioned teeth.

## **MATERIALS AND METHODS**

18 patients (aged 7 to 12 years), 12 girls and 6 boys were subjected to 288 determinations. Teeth subjected to orthodontic forces were considered case teeth, while homonym teeth on the antagonistic arch were considered control teeth. The orthodontic treatment for all patients was accomplished with removable biomechanical appliances. The samples of gingival fluid were collected before the beginning of the treatment, at 1 hour, 24 hours and 7 days after device mounting, using paper cones introduced in the gingival sulcus. The IL-1 $\beta$  and IL-8 levels in the gingival fluid were measured using ELISA technique, results being expressed in pg/ $\mu$ g total protein in the gingival fluid. The level of total proteins was measured using the Bradford method.

The Mann-Whitney test or the Student test were used for statistical comparisons of independent specimens, while the Wilcoxon test or the Student test were employed for statistical comparisons of dependent specimens. The correlation analysis between continuous variables implied calculation of the Pearson and Spearman correlation coefficient. The significance threshold for the used tests was considered  $\alpha=0.05$ . Statistical calculations were performed using SPSS 13.0, Microsoft Excel, and Statistica 7.0 applications.

## **RESULTS AND DISCUSSIONS**

IL-1 $\beta$  level in the gingival fluid of the orthodontic-tractioned teeth (case group), relative to the teeth upon which no orthodontic force was applied (control group), was significantly higher at 1 hour (0.267 pg/ $\mu$ g, and 0.222 pg/ $\mu$ g respectively,  $p=0.0002$ ) and at 24 hours (0.571 pg/ $\mu$ g, and 0.219 pg/ $\mu$ g respectively,  $p<0.001$ ); no significant differences were found at the initial moment and at 7 days ( $p>0.05$ ).

Concerning comparisons of IL-1 $\beta$  concentration within the same group, its level in the gingival liquid was not significantly different from one assay to another in the control group (teeth not subjected to orthodontic forces). In the case group, the IL-1 $\beta$  concentration was significantly higher at 1 hour and at 24 hours vis-à-vis the initial moment (0.267 pg/ $\mu$ g and 0.571 pg/ $\mu$ g, and 0.223 pg/ $\mu$ g respectively,  $p<0.001$ ). The IL-1 $\beta$  level showed no significant differences at 7 days as compared to the initial moment ( $p=0.62$ ). 24 hours level was significantly higher compared to 1 hour level ( $p<0.001$ ), while 7 days IL-1 $\beta$  concentration was significantly lower compared to both 1 hour and 24 hours levels ( $p<0.001$ ).

The IL-8 level at 24 hours and 7 days was significantly higher in the gingival fluid of the orthodontic tractioned teeth (350.7 pg/ $\mu$ g, and 116.7 pg/ $\mu$ g respectively) compared to the teeth in the control group (328.8 pg/ $\mu$ g, and 114.9 pg/ $\mu$ g respectively,  $p<0.001$ ). No significant differences were found at the initial and 1 hour checks ( $p>0.05$ ). Variation of IL-8 concentration in both groups were studied for the same time intervals, showing no significant differences from one assay to another in the control group, except the 1 hour to 24 hours comparison, where the IL-8 level was elevated in the later case ( $p=0.02$ ). In the case group, the IL-8 level was significantly higher at 24 hours and at 7 days (350.7 pg/ $\mu$ g and 328.8 pg/ $\mu$ g, respectively) compared to the initial moment (114.3 pg/ $\mu$ g,  $p<0.001$ ). 24 hours IL-8 concentration was significantly increased compared to the level recorded at 1 hour and at 7 days ( $p<0.001$ ), while 7 days level was also significantly higher than that recorded at 1 hour from the device application ( $p<0.001$ ).

Correlations between the tested parameters were determined in both the case group and the control one. In the case group, correlations between IL-1 $\beta$  levels at various moments of testing were very good, and likewise for IL-8 concentration between the time intervals taken into study. Correlations between the IL-1 $\beta$  and IL-8 levels at various moments of testing were good or acceptable. Similar results were found in the control group. The present paper proved the existence of concentrations of approximately 500 times higher for IL-8 compared to those of IL-1 $\beta$  in the gingival liquid, in basal conditions. These values obtained in our study are in correspondence with literature data [Giannopolou, 2008; Khoury, 2008].

An accentuated increase of the two interleukins' concentrations (2.57 times higher for IL-1 $\beta$ , and 3.07 times higher for IL-8) is observed in the case teeth at 24 hours after the orthodontic device application. A series of studies found similar results, with the reach of a maximal concentration of pro-inflammatory interleukins 24 hours after force action [Uematsu, 1996; Yamaguchi, 2006].

Since the pro-inflammatory interleukins are markers of inflammation, the statistically significant ( $p<0.01$ ) increase of their level in the gingival liquid of the orthodontic tractioned teeth 24 hours after the beginning of the treatment denotes the appearance of a localized inflammatory process, mandatory for dental

displacement. A clinical sign of this is the emergence of pain sensation 24-48 hours after the moment of orthodontic device application. The faster return to initial values in case of IL-1 $\beta$  compared to IL-8 could be explained by reasoning that IL-1 $\beta$  is essential for IL-8 induction, probably by an autocrine or paracrine mechanism [Maeda, 2007].

## ***VARIATIONS OF SALIVARY MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH ORTHODONTIC APPLIANCES***

### **OBJECTIVES**

The use of orthodontic appliances for the treatment of various dento-maxillary anomalies most frequently implies the application of certain forces of increased intensity that always trigger an inflammatory answer located around the tooth or teeth to be displaced, as shown in the previous chapter. The presence of an inflammatory process at this level, strictly necessary for accomplishing dental displacements, generates an increased synthesis of free radicals and consequently the appearance of oxidative stress. The objective of this paper is to assess the level of some markers of oxidative stress (malondialdehyde, ceruloplasmin, hydrogen donors) in the saliva of the patients with orthodontic appliances before and after treatment inception.

### **MATERIAL AND METHOD**

11 patients (aged 8 to 12 years), 7 girls and 4 boys were subjected to 142 determinations. The orthodontic treatment in case of all 11 patients was performed with the aid of some removable biomechanical appliances. The samples of un-stimulated saliva were collected by the method of expectoration, for two minutes, before the treatment beginning, and at 1 hour, 24 hours and at 7 days from the device application.

The malondialdehyde (MDA) salivary level was assessed by fluorescence, taking into account that MDA, resulted following the lipid per-oxidation, makes a fluorescent compound with the thiobarbituric acid. The salivary ceruloplasmin was assessed by the Ravin method, since it catalyzes the oxidation of p-phenylenediamine to a violet stained compound. The measurement of the ability of hydrogen donor of saliva is based on the reduction of the stable radical 1,1-diphenyl-picrylhydrazyl (DPPH) by a series of non-enzymatic antioxidant compounds of it: glutathione, tocopherol, ascorbic acid.

The statistical study was performed with the same tests used in the previous research.

### **RESULTS AND DISCUSSIONS**

The MDA salivary level was significantly higher at 24 hours relative to the initial moment, at 1 hour and 7 days (0.536 nm/ml and 0.263 nm/ml respectively, 0.309 nm/ml and 0.309 nm/ml,  $p=0.003$ ). Otherwise, there were no statistically significant differences between the MDA concentrations at the tested moments. The ceruloplasmin salivary level was significantly higher at 1 hour (3.627 mg% and 2.277 mg% respectively,  $p=0.001$ ), and at 24 hours after the initial moment (4.881 mg% and 2.277 mg% respectively,  $p=0.003$ ). At 7 days from the moment of the orthodontic device application, the ceruloplasmin salivary concentration was significantly lower compared to the other moments, excepting the initial moment compared to which it was bigger. The level of the salivary ceruloplasmin was significantly higher at 24 hours comparative with that measured at 1 hour from the beginning of the force action ( $p=0.003$ ). Therefore, from a statistical point of view, there are significant variations between the ceruloplasmin salivary concentrations recorded in all studied moments. The salivary level of hydrogen donors is significantly lower at 1 hour compared to all other tested moments (14.581 inhib% and 20.127 inhib% respectively, 16.109 inhib% and 19.472 inhib%,  $p<0.01$ ). On another hand, the salivary concentration of hydrogen donors is significantly lowered at 24 hours from the beginning of the force action, compared to the initial and final moment (7 days). The only difference non-significant from the statistical point of view was recorded between the concentrations measured at the moment 0 and at 7 days ( $p=0.14$ ).

The most of the correlations between the three parameters are very good, good, and acceptable.

In the previous study, by determination of IL-1 $\beta$  and IL-8 concentrations in the gingival fluid of the orthodontic tractioned teeth, it has been proved that the application of an orthodontic device triggers the appearance of an inflammatory process located around them [Olteanu, 2009].

The malondialdehyde salivary level was of  $0.26\pm 0.10$  nmol/ml in the moment 0, in basal conditions, before the application of the orthodontic device. Basal concentrations close to the values obtained in our study have been also emphasized in other researches [Wei, 2010; Saral, 2005]. The level of MDA in saliva of the



patients taken into study displays a maxim of 0.54 nmol/ml, at 24 hours from the device application, value which is significant from the statistic point of view ( $p=0.003$ ) reported to the levels obtained in other moments. Thus, a parallelism can be done between the presence, at 24 hours from the moment of the orthodontic device application, of an inflammatory process with maximal intensity around the teeth subjected to the force action (necessary for its displacement), and the recording of a significantly increased concentration of malondialdehyde in saliva of the patients with orthodontic appliances, compared to the other moments taken into study. Otherwise, a series of papers published in the specialized literature have proved the existence of an increased level of salivary malondialdehyde in patients with different inflammatory affections with localization in the oral cavity [Agha-Hosseini, 2009; Canakci, 2009].

In the case of the ceruloplasmin salivary concentration in the patients taken into study another parallelism can be done too, with the variations in the level of interleukins in the gingival liquid of the teeth subjected to the action of the orthodontic force, the maximal salivary concentration being also reached at 24 hours from the beginning of the force action. The similar evolution of these markers at the time intervals at which the measurements had been performed is sustained by the involvement of all these in the deployment of the inflammatory process, ceruloplasmin being an acute phase reactant. Taking into account that there are not known literature data to mention the variation of hydrogen donors in the context of our study, a possible explanation for the reaching of their minimal level at 1 hour from the beginning of the treatment would be the direct mechanism of annihilation of the oxygen free radicals by hydrogen, with water formation.

The correlations between the three parameters taken into study are good and acceptable at 24 hours from the action of the orthodontic force, without having weak correlations. A possible explanation would be the fact that the inflammation is maximal at 24 hours from the application of the device, as it was previously proved, and thus there is a unique factor well defined (inflammation) that significantly influences them from the statistic point of view.

## ***SALIVARY SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A (IgAs) LEVEL IN PATIENTS WITH ORTHODONTIC APPLIANCES***

### **OBJECTIVES**

The integral saliva contains two secretory immunoglobulins A: IgAs<sub>1</sub>, and IgAs<sub>2</sub>. IgAs<sub>2</sub> prevails; it is associated with a secretory component of proteic nature. This has an important role in the local mucosal defence; the oxidative stress and inflammation diminish the IgAs<sub>2</sub> secretion, which translates into many oral affections observed in this period.

The use of orthodontic appliances for the treatment of the various dento-maxillary anomalies involves the application of some forces on the teeth necessary to be displaced, which always will trigger the appearance of an inflammatory answer located around them. Or, as was proven in the previous subchapters, any inflammatory process determines an increased synthesis of free radicals, with the appearance of the oxidative stress.

Thus, the objective of the study was represented by the assessment of the level of secretory IgA in saliva of patients with orthodontic appliances, before and at 1 hour, 24 hours, and 7 days from the beginning of the orthodontic treatment.

### **MATERIAL AND METHOD**

11 patients were taken into study, 6 girls and 5 boys (between 6 and 12 years) in which 44 determinations were performed. The orthodontic treatment in the case of all 11 patients had been performed with the aid of removable biomechanical appliances. The samples of un-stimulated saliva were collected by the method of expectoration, for two minutes, before the treatment beginning, and at 1 hour, 24 hours and at 7 days from the device application. The IgAs level in saliva of patients taken into study was assessed by ELISA technique, the result being expressed in  $\mu\text{g/ml}$  saliva.

The statistical study was performed with the same tests used in the previous research.

### **RESULTS AND DISCUSSIONS**

The salivary level of the secretory IgA was significantly lower at 1 hour and at 24 hours from the orthodontic device application in comparison with the initial moment (430.6  $\mu\text{g/ml}$  and 374.49  $\mu\text{g/ml}$ , and 693.58  $\mu\text{g/ml}$  respectively,  $p=0.01$ ). At 7 days from the beginning of the force action, the secretory IgA

concentration in saliva was not significantly different compared to moment 0 (617.66 µg/ml, and 693.58 µg/ml, respectively  $p=0.33$ ), but was statistically significant increased reported to 1 hour and 24 hours ( $p=0.005$ , and  $p=0.006$  respectively). Between the levels of the secretory IgA at 1 hour and at 24 hours there were not a statistically significant difference ( $p=0.17$ ). A good correlation and a very good one respectively have been emphasized between the levels of the salivary IgAs at 1 hour and at 7 days, and at 1 hour and 24 hours respectively from the device application.

The salivary concentrations of the secretory IgA show large inter-individual variations in each of the four time intervals taken into study. The literature data concerning the level of the secretory IgA in saliva of some control groups of patients, which fit in the age groups close to the age of the group in our study, displays, in turn, large variations [Jafarzadeh, 2008; Shifa, 2008].

The inflammatory processes with localization at the level of the oral cavity are followed by decreases of the concentrations of the salivary secretory IgA [Hagewald, 2002]. The results obtained in our study range on the same line with those from literature. The application of an orthodontic force results in the appearance of an inflammatory process located around the teeth orthodontic tractioned, which will stimulate the processes of bone resorption and apposition necessary for the dental displacement [Olteanu, 2009]. Secondary to the previously discussed inflammatory process, a statistically significant decrease of the secretory IgA level appears in the patients with orthodontic appliances. In preceding studies [Olteanu, 2009; Olteanu, 2009] we demonstrated that the inflammatory process appeared following the orthodontic treatment still becomes manifest after 1 hour from the moment of force application, being maxim at 24 hours after the beginning of the dental displacement. The variation of the secretory IgA concentration in saliva of patients carrying orthodontic appliances follows the same evolution, respectively a significant decrease is produced at 1 hour from the beginning of the treatment (average 430.60 µg/ml compared to 693.58 µg/ml), the minimal level being recorded at 24 hours (374.49 µg/ml).

A possible explanation of this decrease is the fact that the orthodontic appliances does not represent an antigen that can trigger the synthesis of an antibody (secretory IgA), excepting the cases which display sensibility to acrylate; as a result, the concentration of the secretory IgA does not increase. Its decrease at 1 hour and at 24 hours respectively, might be explained through the affectation of the immune system on its whole, which leads to a reduced synthesis of IgA.

A very good correlation ( $r=0.82$ ) had been emphasized between the concentration of the secretory IgA at 1 hour and 24 hours respectively. It may be thus considered that the level of the secretory IgA at 1 hour from the device application, when it undergoes a sharp decrease, influences in a large measure its minimal concentration, which is reached at 24 hours from the initial moment.

## ***DENTAL ORTHODONTIC DISPLACEMENT FOLLOWING ANALGESIC TREATMENT WITH ASPIRIN AND ALGOCALMIN***

### **OBJECTIVES**

The objective of the experimental study was the tracing of the effect of aspirin and algalcalmin, two of the most frequently used analgesics after the application of orthodontic appliances, on the dental displacements, starting from the hypothesis according conform to whom any substances that inhibits the production of prostaglandins will have as result the inhibition of the osteoclasts' activity and of the orthodontic dental displacements implicit.

### **MATERIAL AND METHOD**

For the study 24 male Wistar rats, had been procured and kept in cages in a chamber where ambient temperature was maintained at 21.5-23°C, and the relative humidity was of 65%. Animals had been exposed to a standard cycle of 12 hours light/dark. The rats had been fed *ad libitum* with a light diet and water in order to prevent the appearance of an excessive masticatory force, and implicit to reduce the risk of the device detachment during the experiment.

The testing animals had been randomly divided into three groups: group I (control) included 8 rats in which the orthodontic device was applied, without a subsequent administration of any medicinal preparation; group II included 8 rats in which after the device application aspirin was administrated by gastric gavage, and group III included 8 animals in which algalcalmin was administrated by gastric gavage.

The orthodontic appliance had been represented by a nickel-titanium closed coil-spring that generates a force of 25g. This was tensioned and applied between the inferior incisor and the first left inferior molar of the rat. 28 days after the orthodontic device application, test animals were sacrificed through dislocation of the cervical spine preceded by ether anaesthesia. The level of dental movement was established via a digital micrometer. Dental movements were also radiographically evaluated. Finally, a histological study determining bone areola dimensions was completed. Statistical comparison of rank average for three groups was performed with the Kruskal-Wallis test, while the Mann-Whitney test was employed for the statistical comparison of rank average for two groups. Results were considered statistically significant when  $\alpha \leq 0.05$ . SPSS 13.0, Microsoft Excel and Statistica 7.0 were the applications used for statistical computations.

## **RESULTS AND DISCUSSIONS**

Average mesial displacement of the first inferior maxillary left molar 28 days after applying the orthodontic device was  $3.61 \pm 0.29$  mm for the first group (controls). After a similar interval, the average mesial displacement of the first inferior maxillary left molar was just 0.03 mm in case of the 2<sup>nd</sup> group, treated with aspirin via gastric gavage (6 test animals presenting no displacement at all), while for the 3<sup>rd</sup> group treated with algalcalmin 28 days the average mesial displacement was  $0.19 \pm 0.08$  mm. The comparison of the mesial displacement of the first molars indicates differences between the three groups, which were statistically significant ( $p=0.0004$ ). A two by two group comparison revealed statistical significance for the average mesial displacement of the first inferior maxillary left molar between controls and the aspirin-treated group ( $p=0.0001$ ), between controls and the algalcalmin treated group ( $p=0.0001$ ), and also between the two groups under analgesic administration ( $p=0.001$ ). Radiological and histological studies confirmed clinical investigations.

Immediately after applying the orthodontic force upon the tooth that needed to be displaced, resorption of the alveolar bone and de-tensioning of periodontal ligaments occurred in the pressure area, while in the traction area bone apposition and tensioning of periodontal ligaments were evidenced. The complex dental displacement mechanism involves several factors, among which capillary blood pressure, the cells from adjacent tissues and various mediators released by these cells. Under the auspices of several factors intervening in different stages of this mechanism, normal dental displacement is slowed or completely blocked. This affects the main objective of the orthodontic treatment, correction of malposed tooth/teeth for a better tooth alignment.

Our previous studies [Olteanu, 2009] demonstrated a statistically significant increase of pro-inflammatory interleukin levels in the gingival fluid of orthodontically tractioned teeth 24 hours after the beginning of the treatment, which denotes initiation of a localized inflammatory process vital for dental displacement. As any inflammatory process is accompanied by pain, this sensation is only natural in the initial stages of the orthodontic treatment. Taking into consideration all the above mentioned factors, a whole range of analgesics are massively prescribed for diminishing the pain accused by patients under orthodontic treatment. Among them, aspirin and algalcalmin (having as active substance water-free natrium metamizolum) are the most frequently used in order to reduce the pain sensation in these patients.

During orthodontic displacements, osteocytes release a series of mediators, among which prostaglandins that stimulate osteoclasts' activity [Westbroek, 2000]. If prostaglandin production is inhibited (by the use of non-steroidian anti-inflammatory substances, for example), this diminishes the osteoclastic activity and dental orthodontic displacement. Clinical, radiological, and histological investigations of our study confirm the initial hypothesis, that administration of pain-killing non-steroidian anti-inflammatory substances such as aspirin and algalcalmin (water-free natrium metamizolum) secondary administrated after the orthodontic devices application, in order to attenuate the pain sensation, diminishes the dental displacement through the subjacent alveolar bone up to its disappearance. The aspirin and algalcalmin administration negatively affects the orthodontic treatment, i.e. the displacement through the subjacent alveolar bone of the malposed teeth.

## **GENERAL CONCLUSIONS**

1. Application of an orthodontic device determines a statistically significant increase of interleukin-1 $\beta$  levels in the gingival fluid of tractioned tooth even during the first hour following force appliance. The maximal level is attained after 24 hours lowering towards initial values after 7 days of treatment.

2. The interleukin-8 levels in the gingival fluid of tractioned teeth are relatively constant during the first hour since force action and reach maximal values after 24 hours, and then follows a slowly decreasing pattern towards 7 day values as compared to IL-1 $\beta$ .
3. The statistically significant increase of the two pro-inflammatory interleukins in the gingival fluid of the tractioned teeth 24 hours after initial action denotes the occurrence of a certain localized inflammatory process inherent for any dental displacement.
4. For all four time intervals used in our study statistical correlations between the two pro-inflammatory interleukins were very good, good, or acceptable.
5. Application of an orthodontic device modifies the level of salivary markers of oxidative stress considered into our study: malondialdehyde, ceruloplasmin and hydrogen donors respectively.
6. Saliva concentrations of malondialdehyde and ceruloplasmin increase in the first 24 hours of orthodontic treatment, reach maximal levels at 24 hours and fall back to initial values after 7 days.
7. Hydrogen donors reach a lowest saliva level one hour after initial action, later on gradually increasing up to the 7<sup>th</sup> day since device application.
8. 24 hours since device application, when the inflammatory process around the tractioned tooth reaches maximal level, correlations between the three analyzed markers of oxidative stress are good or acceptable.
9. Variations in saliva concentrations of the oxidative stress markers in patients wearing orthodontic appliances denote oxidative stress appearance in their oral cavity, but without any modifications of health state at this moment.
10. Level of salivary secretory immunoglobulin A decreases in the first hour after beginning of the orthodontic treatment and reaches a minimum 24 hours after initial force application.
11. After 7 days, salivary secretory IgA concentration is closer to initial values, being however significantly lower.
12. Statistically significant decrease of secretory IgA level at 1 and 24 hours after the application of orthodontic device demonstrates alterations of the immune system at oral cavity level in patients undergoing orthodontic treatment.
13. Aspirin and algocalmin administration on test animals immediately after mounting of an orthodontic device induces a statistically significant lowering of dental displacement rate in such subjects as compared to controls.
14. Comparing test animal groups treated with the two analgesics frequently used as pain-killers, dental displacement rate is clearly lower (almost completely inhibited) in case of the aspirin group.
15. Aspirin and algocalmin administration as pain-killers in patients undergoing orthodontic treatment is counter-indicated as it inhibits dental displacement, a mandatory condition for a successful orthodontic treatment.

#### **SELECTED BIBLIOGRAPHY (207 TITLES)**

1. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91(3C):31S-38S.
2. Pugliese PT. The skin, free radicals, and oxidative stress. *Dermatol Nurs*. 1995;7(6):361-369.
17. Uchida K. 4-hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress. *Prog Lipid Res*. 2003;42(4):318-343.
18. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*. 2004;18(15):1791-1800.
19. Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Colombo R, Dalle-Donne I. S-Glutathionylation: from redox-regulation of protein functions to human diseases. *J Cell Mol Med*. 2004;8(2):201-212.
36. Takane M, Sugano N. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *J Periodontol*. 2002;73(5):551-554.
37. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(2):167-172.
38. Wei PF, Ho KY, Ho YP, Wu YM, Yang YH, Tsai CC. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodontal Res*. 2004;39(5):287-293.
41. Dumitriu HT. *Parodontologie*, ed. III. Editura Viața Medicală Românească, București, 1999.

64. Giannopoulou C, Mombelli A, Tsinidou K, Vasdekis V, Kamma J. Detection of gingival crevicular fluid cytokines in children and adolescents with and without fixed orthodontic appliances. *Acta Odontol Scand.* 2008;66(3):169-173.
65. Maeda A, Soejima K, Bandow K, Kuroe K, Kakimoto K, Miyawaki S, et al. Force-induced IL-8 from periodontal ligament cells requires IL-1beta. *J Dent Res.* 2007;86(7):629-634.
77. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol.* 2009;80(3):436-446.
78. Graham S, Gamie Z, Polyzois I, Narvani AA, Tzafetta K, Tsiridis E, et al. Prostaglandin EP2 and EP4 receptor agonists in bone formation and bone healing: in vivo and in vitro evidence. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(6):746-766.
118. Cocârlă E. *Stomatologie pediatrică.* Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2000.
128. Brudvik P, Rygh P. Multi-nucleated cells remove the main hyalinized tissue and start resorption of adjacent root surfaces. *Eur J Orthod.* 1994;16(4):265-273.
129. Nakamura K, Sahara N, Deguchi T. Temporal changes in the distribution and number of macrophage-lineage cells in the periodontal membrane of the rat molar in response to experimental tooth movement. *Arch Oral Biol.* 2001;46(7):593-607.
130. Henneman S, Von den Hoff JW, Maltha JC. Mechanobiology of tooth movement. *Eur J Orthod.* 2008;30(3):299-306.
138. Yamaguchi M, Yoshii M, Kasai K. Relationship between substance P and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement in adults. *Eur J Orthod.* 2006;28(3):241-246.
140. Uematsu S, Mogi M, Deguchi T. Interleukin (IL)-1beta, IL-6, tumor necrosis factor – alpha, epidermal growth factor, and beta 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 1996;75(1):562-567.
141. Khoury SB, Thomas L, Walters JD, Sheridan JF, Leblebicioglu B. Early wound healing following one-stage dental implant placement with and without antibiotic prophylaxis: a pilot study. *J Periodontol.* 2008;79(10):1904-1912.
149. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010;55(1):70-78.
150. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A. Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med.* 2005;206(4):305-312.
151. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent.* 2009;3(2):100-106.
152. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mikaili S, Abdollahi M. Increased salivary lipid peroxidation in human subjects with oral lichen planus. *Int J Dent Hyg.* 2009;7(4):246-250.
158. Jafarzadeh A, Mostafaie A, Sadeghi M, Nematı M, Rezayati MT, Hassanshahi G. Age-dependent changes of salivary IgA and IgE levels in healthy subjects. *Dent Res J.* 2008;5(2):75-81.
159. Shifa S, Muthu MS, Amarlal D, Rathna Prabhu V. Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole saliva of caries-free and caries-active children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2008;26(4):158-161.
160. Hägewald S, Bernimoulin JP, Köttgen E, Kage A. Salivary IgA subclasses and bacteria-reactive IgA in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol Res.* 2002;37(5):333-339.
161. Olteanu CD, Mureşan A, Crăciun A, Şerbănescu A, Olteanu I, Keularts MI. Determinarea nivelului interleukinei-1beta și a interleukinei-8 în lichidul gingival al dinților tracționați ortodontic. *Fiziologia (Physiology)* 2009;19(4):8-12.
162. Olteanu CD, Mureşan A, Daicovicu D, Țărmure V, Olteanu I. Variații ale unor markeri salivari ai stresului oxidativ la pacienții purtători de aparate ortodontice. *Fiziologia (Physiology)* 2009;19(3):26-30.
171. Westbroek I, Ajubi NE, Alblas MJ, Semeins CM, Klein-Nulend J, Burger EH, et al. Differential stimulation of prostaglandin G/H synthase-2 in osteocytes and other osteogenic cells by pulsating fluid flow. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;268(2):414-419.

## **CRISTIAN DORU OLTEANU**

### **I. PERSONAL INFORMATION**

*Date and place of Birth:* February 12, 1979, Cluj-Napoca, Cluj

*Parents:* Olteanu Dorin and Ileana

*Marital Status:* not married

*Address:* 5 Ștefan Mora St., Cluj-Napoca, Cluj

*Telephone:* 0744/522784

*E-mail:* [cristidolteanu@yahoo.com](mailto:cristidolteanu@yahoo.com)

### **II. EDUCATION**

**2006-2010**

**Postgraduate Studies** – „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, full time PhD student, in Medicine, Department of Physiology, subject „Markers of oxidative stress in treatment based on orthodontic appliances”.

**1997-2003**

**University degree** – „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Faculty of Stomatology, licensed in Stomatology with thesis „Lysosomal proteases, their inhibitors and the periodontal disease”, Bachelor Degree of Merit, average 10.

**1994-1997**

**High School** – „Onisifor Ghibu” Theoretic High School, Cluj-Napoca, chemistry-biology profile, average of baccalaureate 9,18.

**1993-1994**

**High School** – „Emil Racoviță” Theoretic High School, Cluj-Napoca.

**1989-1993**

**Secondary Education** – „Emil Racoviță” Theoretic High School, Cluj-Napoca.

**1985-1989**

**Primary Education** – General School Nr. 15, Cluj-Napoca.

#### ***Postgraduate Training***

**November 3-5, 2005** – „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Department of Orthodontics, Course „Introduction in edge-wise technique”, given by Prof. Andre Horn, PhD, France.

**October, 2006** - „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Department of Orthodontics, Course „Introduction in fixed appliances therapy”, given by Prof. Elvira Cocârlă, PhD.

**June 5, 2008** – Pre-Congress Courses In the X<sup>th</sup> Congres of Romanian Society of Physiological Sciences, Cluj-Napoca.

### **III. PROFESIONAL ACTIVITY**

**01.10.2007 – present**

**Assistant professor**, Department of Orthodontics, „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy.

**01.10.2004-01.10.2007**

**Teaching Fellow**, Department of Orthodontics, „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy.

**10.2007 – present**

**Specialist in Orthodontics and Dental-Facial Orthopedics**, Cluj County Clinical Hospital, Cluj-Napoca.

**10.2004-10.2007**

**Intern Dentist** in speciality Orthodontics and Dental-Facial Orthopedics, Cluj County Clinical Hospital, Cluj-Napoca.

**01.2004-10.2004**

**Intern Dentist** in speciality General Stomatology, Cluj County Clinical Hospital, Cluj-Napoca.

#### **10.2006-10.2010**

**Full PhD student**, Department of Physiology, „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca.

#### **Teaching experience**

**Clinical labs of pedodontics** with students in IV<sup>th</sup> year in Faculty of Dental Medicine.

**Clinical labs of orthodontics** with students in V<sup>th</sup> and VI<sup>th</sup> years in Faculty of Dental Medicine.

**Clinical labs of orthodontics** with students in III<sup>rd</sup> in Dental Technicians College.

#### **Postuniversitar courses**

**11.2010, 05.2011 – co-author**, Interdisciplinary treatment in orthodontics, Discipline of Orthodontics.

**11.2009, 05.2010 – co-author**, Interdisciplinary treatment in orthodontics, Discipline of Orthodontics.

**04.2008 – co-author**, Dental trauma in temporary and early mixed dentition, Discipline of Pedodontics-Orthodontics.

**10.2007 – co-author**, The use of biomechanical appliances in orthodontic treatment, Discipline of Pedodontics-Orthodontics.

### **IV. SCIENTIFIC ACTIVITY**

#### **A. Monographs**

1. *Biochemistry of the oral cavity*. Ileana Olteanu, **Cristian Olteanu**. „Iuliu Hațieganu” Medical University Publishing House, Cluj-Napoca, 2010.

#### **B. Contributions to monographs**

1. *Biochemistry of the oral cavity*. Ileana Olteanu (Editor). „Iuliu Hațieganu” Medical University Publishing House, Cluj-Napoca, 2004.
2. *Biochemistry – questions with multiple answers*. Ileana Olteanu, Gheorghe Jebeleanu (Editors). „Iuliu Hațieganu” Medical University Publishing House, Cluj-Napoca, 2000.

#### **C. Scientific papers published in full**

##### **• First author**

1. **Olteanu C**, Mureșan A, Crăciun A, Șerbănescu A, Olteanu I, Keularts MI. *Assesment of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-8 levels in the gingival fluid of orthodontic tractioned teeth*. Fiziologia (Physiology). 2009;19(4):8-12.
2. **Olteanu C**, Mureșan A, Daicovicu D, Țărmure V, Olteanu I. *Variations of some saliva markers of the oxidative stress in patients with orthodontic appliances*. Fiziologia (Physiology). 2009;19(3):26-30.
3. **Olteanu C**, Crăciun A, Câmpeanu R. *Pro-inflammatory cytokines in periodontal disease*. Clujul Medical.2007;LXXX(1):163-168.
4. **Olteanu C**, Câmpeanu R, Cristea V, Crăciun A. *Inflammatory cytokines in periodontal disease associated with osteopenia*. Bone health and vascular health in chronic inflammation. Medical Workshop, Cluj-Napoca. 2007;29-33.
5. **Olteanu C**, Mureșan A, Șerbănescu A. *Oxidative stress – a consequence of the orthodontic treatment*. Revista de ortodonție și ortopedie dento-facială.2006;7(1-2):32-38.
6. **Olteanu C**, Olteanu I. *Biochemical markers of the periodontal disease – products of tissue catabolism*. Transilvania Stomatologică.2003;3(4):16-20.
7. **Olteanu C**, Olteanu I. *Biochemical markers of the periodontal disease – enzymes which degrade the tissue structures*. Transilvania Stomatologică.2003;3(3):20-26.

##### **• Co-author**

1. Țărmure V, Șerbănescu A, Mesaroș M, Cocârlă T, **Olteanu C**. *The frequency of Angle class III anomalies in orthodontic needs for treatment and the role of the interceptive treatment*. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iași.2007;3(1, supl.1):406-414.

2. Crăciun A, **Olteanu C**, Șerbănescu A. *The determination of vitamin K and bone marker status in patients with periodontal disease*. Clujul Medical.2006;LXXIX(4):646-651.
3. Olteanu I, **Olteanu C**. *Biochemical markers of the periodontal disease*. Transilvania Stomatologică.2003;3(4):11-16.
4. Olteanu I, **Olteanu C**. *Laboratory analysis and genetic investigations in the diagnosis of the periodontal disease*. Transilvania Stomatologică.2003;3(3):15-20.
5. Olteanu I, **Olteanu C**. *Cathepsin D activity in the gingiva and gingival crevicular fluid in clinical and experimental periodontitis*. Transilvania Stomatologică.2002;1:69-73.
6. Olteanu I, **Olteanu C**, Jebeleanu M. *The periodontal disease – consequence of collagenase activation, its inhibition deficiency or synthesis of a non-functional collagen*. Transilvania Stomatologică.2002;1:63-68.
7. Olteanu I, Lascu L, Negucioiu M, **Olteanu C**. *Alkaline and acid phosphatases, markers of the periodontal disease*. Transilvania Stomatologică.2001;4(supl.):52-57.
8. Olteanu I, **Olteanu C**. *Proteases and their inhibitors in periodontal diseases*. Transilvania Stomatologică.2001;4:49-54.
9. Olteanu I, **Olteanu C**. *Changes of some salivary parameters in dental caries*. Transilvania Stomatologică.2001;4:42-48.

#### **D. Participations in congresses**

##### **a. International Scientific Congresses**

- *International Conference of Romanian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SRBBM) & FEBS Workshop „Education in Biochemistry”, september 30 – October 3, 2009, USAMV Cluj-Napoca – poster: Variations of some saliva markers of the oxidative stress in patients with orthodontic appliances.*
- *XIV<sup>th</sup> A.N.R.O. Congress with international participation, May 13-16, 2009, UMP Târgu Mureș – paper: Pro-inflammatory interleukins in gingival crevicular fluid of orthodontic tractioned teeth.*
- *XII<sup>th</sup> A.N.R.O. Congress with international participation, June 7-9, 2007, UMP Cluj-Napoca – paper: Oxidative stress – a consequence of the orthodontic treatment.*

##### **b. National Scientific Congresses**

- *XXIII<sup>d</sup> National Conference of Romanian Society of Physiology, June 29-30 2008, Cluj-Napoca – paper: Variations of some saliva markers of the oxidative stress in patients with orthodontic appliances.*
- *Symposium „Oxidative stress exploring department – 5 years of activity”, December 6, 2006, Cluj-Napoca – paper: Oxidative stress induced by orthodontic treatment.*

#### **V. MEMBER IN RESEARCH GRANTS**

- 2006-2008 – *Cytokines and GLA-proteins in bone metabolism from chronic inflammatory rheumatism*, grant CNCSIS type A

#### **VI. PROFESSIONAL AFFILIATIONS**

1. Romanian Orthodontic Association (ANRO)
2. European Orthodontic Society (EOS)

#### **VII. FOREIGN LANGUAGES KNOWN**

1. English – advanced;
2. French – advanced;
3. German – intermediate;