MINISTRY OF HIGHER EDUCATION
AND SCIENTIFIC REASEARCH
UNIVERSITY OF MOSUL
COLLEGE OF DENTISTRY

# EFFECTS OF ANALGESIC DRUGS ON SERUM BIOCHEMICAL BONE MARKERS, BONE DENSITY AND HEALING OF DENTAL IMPLANT

**A THESIS SUBMITTED TO THE COUNCIL OF COLLEGE OF DENTISTRY /UNIVERSITY OF MOSUL**

**BY**

**FAEHAA AZHER MOHE ALDEEN AL-MASHHADANE**

**BDS, MsC**

**AS A PARTIAL FULLFILLMENT OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF PHILOSOPHY DOCTORATE IN**

**DENTAL SCIENCES / ORAL AND DENTAL PHARMACOLOGY**

## SUPERVISED BY

**Prof.** **Assistant Professor**

**DR. TAHANI A. AL-SANDOOK** **DR. GHADA ABD AL-RAHMAN TAQA**

**BDS, M.Sc, Ph.D** **BVMS, M.Sc, Ph.D**

**AUGUST** **DHU AL-HIJJA**

**2017 A.D.** **1438 A.H.**

# Summary

**Background**: Analgesic drugs are very commonly prescribed for long-term patients and they could have effect on bone density and healing of dental implants.

**Pilot study** was carried out to evaluate the effect of treatment with diclofenac sodium for 30 days on serum level of alkaline phosphatase , calcium and phosphate, bone density and it is relation to healing of tooth extraction socket in rabbit. It was found that diclofenac sodium can delay tooth extraction socket healing without significant effect on serum level of calcium , phosphate and alkaline phosphatase.

**Main study** was carried out to evaluate the effects of chronic use of diclofenac sodium, meloxicam and tramadol hydrochloride on serum biochemical bone markers (Prostaglandin E2, Bone Alkaline Phosphatase, Osteocalcin, Bone Morphogenetic Protein 2, 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and calcium), bone density and healing of dental implant and to compare these effects.

**Materials and methods**: Twenty mature male sheep of 10-12 months old and body weight of 25± 2kg were included. They were randomly divided into four groups, 5 animals/ group: Group 1(control): not treated by drug. Group 2: treated by diclofenac sodium (1mg/kg/day). Group 3: treated by meloxicam (0.5 mg/kg/day). Group 4: treated by of tramadol hydrochloride (5mg/kg/day). Treatment groups were received their drugs by intramuscular injections for 125 days. All animals were blood sampled before the drug administration (base line) and at 10 days intervals for 80 days. Serum was separated and stored pending analysis of biochemical bone markers. At 80 days of the study, two animals were selected randomly from each of groups and 2 dental implants/sheep were performed at the external surface of right tibial bone. All animals were slaughtered after 6 weeks from day of implants installation. The 4 tibiae of

each animal were dissected to be used for other tests of this study. Tibial bones with implants were subjected to assessment of implant removal torque test using Torque Meter Device. Bone specimens were chopped from tibial bones of each group for histopathological examination. A total of 40 tibial bone specimens were used to monitor bone mineral density by using Dual- energy x- ray absorptiometry (DEXA) and Orthopantomograph device and subjected to Transverse strength test.

**Results**: this study showed that in diclofenac sodium group, serum level of PGE2 showed significant differences between time 1, 2, 4. Serum levels of BALP, OC, BMP2 and Vit D3 showed no significant differences between all study times. For serum levels of calcium, there were significant differences between time 1 and 3 compared to time 5,6, 7 and time 9. In meloxicam group, serum level of PGE2 showed significant differences between time 1, 2,3 and 4 compared to time 8. Serum levels of BALP, OC, BMP2 and Vit D3 showed no significant differences between all study times. For serum levels of calcium, there were significant differences between time 1, 4, 5 and time 6 compared to time 9. In tramadol group, serum level of PGE2 showed significant differences between time 1 and 2 compared to time 5 and 9. Serum levels of BALP showed significant differences between time 3 compared to all study times. Also, there was significant differences between time 4 compared to 1, 8, 9. For OC significant differences were found between time 1 compared to time 8, while for BMP2 there were significant differences between time 1 compared to time 3. Serum levels of calcium showed significant differences between time 4 compared to time 7, 8, and time 9. Significant differences were found between time 5 compared to 8 and 9 and also between time 1, 3, 7, 8 and time 9 compared to 2, 4, 5 and time 6. For Vit D3 there were significant differences between time 8 compared to time 1, 2 and 9. In comparison between groups, serum levels of PGE2 showed significant differences between diclofenac sodium, meloxicam and

tramadol hydrochloride compared to control group in time 2. Significant differences were also found in tramadol hydrochloride compared to control and meloxicam groups in time 4, while in time 8 significant differences were shown in diclofenac and meloxicam compared to control group. For BALP significant differences found between tramadol compared to meloxicam in time 7. For OC significant differences found between control and meloxicam groups in time 7. Results of BMP2 showed significant differences between meloxicam group compared to control group in time 3, time 7 and time 9. For serum levels of calcium significant differences were found between tramadol hydrochloride group compared to control, diclofenac sodium and meloxicam groups in time 1, time 2, time3 and time 4. Significant differences were found in meloxicam compared to control and diclofenac sodium groups in time 1 and 2. Also significant differences between tramadol hydrochloride and control groups in time 5 and time 7. For VitD3 significant differences were found between diclofenac sodium and tramadol hydrochloride in time 8. Significant differences in diclofenac sodium and tramadol hydrochloride compared to control group in time 9. Results of histopathology showed that meloxicam and tramadol hydrochloride groups have more dense bone compared with control and diclofenac sodium groups. Implant torque measurement, radiographical and Biomechanical testing showed significant differences between control, diclofenac sodium, meloxicam and tramadol hydrochloride groups. **Conclusion**: Chronic treatment with diclofenac sodium can reduce BMD and delayed healing of dental implants, while chronic treatment with meloxicam and tramadol hydrochloride increase BMD and healing of dental implants.

**Key words:** diclofenac , meloxicam, tramadol, bone density, dental implants, bone markers.

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية طب الأسنان

# تأثيرات الأدوية المسكنة على مؤشرات العظم الكيموحياتية في مصل الدم و كثافة العظم والتئام زرعات الأسنان

**أطروحة مقدمة**

إلى

مجلس كلية طب الأسنان/ جامعة الموصل

من قبل

**فيحاء أزهر محي الدين المشهداني**
**BDS, MsC**

كجزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة

في علوم طب الأسنان/ أدوية الفم والأسنان

**بإشراف**

**أ.د تهاني عبد العزيز الصندوق**
**BDS, M.Sc, Ph.D**

**أ.م.د غاده عبدالرحمن طاقه**
**BVMS, M.Sc, Ph.D**

**ذو الحجة**
**١٤٣٨هـ**

**آب**
**٢٠١٧م**

## الخلاصة

يمكن للأدوية المسكنة ان توصف للمرضى على المدى الطويل بشكل شائع جدا والذي يمكن أن يكون له تأثير على كثافة العظام والتئام زراعات الأسنان . أجريت هذه الدراسة لتقييم تأثيرالاستخدام المزمن للد يكلوفيناك والميلوكسيكام والترامادول على مؤشرات العظام الكيموحياتية في مصل الدم Prostaglandin E2, Bone Alkaline Phosphatase, Osteocalcin, Bone Morphogenetic Protein 2,1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium، وكثافة العظام والتئام زرعات الأسنان ومن ثم مقارنة هذه التأثيرات.

استخدم في هذه الدراسة عشرون رأسا من الأغنام الذكور البالغة بعمر يتراوح من 10–12 شهرا من العمر وبوزن يتراوح 25 ± 2 كغم. تم تقسيمهم عشوائيا إلى أربع مجموعات، 5 حيوانات/ مجموعة: المجموعة1 (الضابطة): لم يتم علاجها بأي دواء او عقار. المجموعة 2: تم حقنها بعقار ديكلوفيناك (1ملغم/كغم/يوم). المجموعة 3: تم حقنها بعقار الميلوكسيكام (0.5 ملغم / كغم / يوم). المجموعة 4: تم حقنها بعقار الترامادول هيدروكلوريد (5mg/kg/day).

اعطيت هذه العلاجات عن طريق الحقن العضلي لمدة 125 يوماً. تم أخذ عينات من الدم لجميع الحيوانات قبل اعطاء الادوية (خط القاعدة) ثم كل 10 أيام ولمدة 80 يوماً. تم فصل المصل وتخزينه لحين تحليل المؤشرات الكيموحياتية للعظام.

بعد 80 يوما من الدراسة، تم اختيار اثنين من الحيوانات عشوائيا من كل مجموعة من المجموعات وأجريت زراعة الأسنان (زرعتين/ حيوان) على السطح الخارجي للعظم. تم ذبح جميع الحيوانات بعد 6 أسابيع من يوم تثبيت زرعة الأسنان. تم اخذ 4 عينات من كل حيوان لاستخدامها في الاختبارات الأخرى لهذه الدراسة. اجري اختبار (implant removal torque test) على عينات العظم التي تحتوي على زرعات الأسنان بواسطة جهاز (Torque meter device) كما تم اجراء الاختبارات النسيجية على عينات العظام بواقع 40 عينه من العظام (عشرة عينات لكل مجموعة ) لمعرفة كثافة المعادن في العظام باستخدام الطاقة المزدوجة لقياس امتصاص الأشعة السينية (DEXA) وجهاز (Orthopantomographdevice) و(Transverse strength test).

**النتائج** :أظهرت هذه الدراسة فروقات معنوية في مستوى PGE2 في مصل الدم لمجموعة الديكلوفيناك بين الأوقات 1 و2 و4؛ كما أظهرت عدم وجود فروقات معنوية في مستويات BALP، OC، BMP2 وفيتامين D3 بين جميع اوقات الدراسة. في حين تم تسجيل فروقات معنوية في مستويات الكالسيوم، حيث كانت هناك فروقات ذات دلالة إحصائية بين الأوقات 1 و3 مقارنة بالاوقات 5،6، 7 و9. وجدت أيضاً فروقات ذات دلالة إحصائية بين الوقت 2 بالمقارنة بالاوقات 5، 6 و7 وأيضا بين الأوقات 4 و9. في مجموعة الميلوكسيكام، وجدت فروقات ذات دلالة إحصائية بين الأوقات 1 و2 و3 و4 مقارنة مع الوقت 8. بينما أظهرت مستويات المصل

لكل من BALP ، BMP2،OC وفيتامين D3عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين جميع اوقات الدراسة. اما بالنسبة إلى مستويات الكالسيوم في المصل فقد كانت هناك فروقات ذات دلالة إحصائية بين الأوقات 1 و4 و5 و6 مقارنة مع الوقت 9. في مجموعة الترامادول، أظهرت الدراسة وجود فروقات ذات دلالة إحصائية في مستوى PGE2 في الأوقات 1 و2 مقارنة مع الأوقات 5 و9. كما وجدت فروق ذات دلالة إحصائية بين الأوقات 3 و6 مقارنة مع الوقت 9. وأظهرت مستويات BALP فروقات ذات دلالة إحصائية بين الوقت 3 مقارنة مع جميع اوقات الدراسة. أيضا كانت هناك فروقات ذات دلالة إحصائية بين الوقت 4 مقارنة بالاوقات 1 و8 و9. بالنسبة إلى OC تم العثور على اختلافات كبيرة بين الوقت 1 مقارنة بالوقت 8، في حين ان مستويات BMP2 اظهرت فروق ذات دلالة إحصائية بين الوقت 1مقارنة بالوقت 3. كما أظهرت مستويات الكالسيوم فروقات ذات دلالة إحصائية بين الوقت 4 مقارنة بالوقت 7 و8 و9. وجدت فروق ذات دلالة إحصائية بين الوقت 5 بالمقارنة مع الأوقات 8 و9، وكذلك بين الأوقات 9،1،3،7،8 مقارنة بالأوقات 6،4،5،2. بالنسبة إلى فيتامين D3 كانت هناك فروقات ذات دلالة إحصائية بين الوقت 8 مقارنة بالاوقات 1 و2 و9.

في المقارنة بين المجموعات، أظهرت الدراسة فروقات ذات دلالة إحصائية بين الديكلوفيناك، الميلوكسيكام والترامادول مقارنة مع مجموعة السيطرة في الوقت 2. تم العثور على اختلافات كبيرة أيضا بين الترامادول مقارنة مع مجموعات السيطرة والميلوكسيكام في الوقت 4، بينما في الوقت 8 اختلافات كبيرة في ديكلوفيناك وميلوكسيكام مقارنة بمجموعة السيطرة.

أما بالنسبة إلى BALP فقد وجدت فروقات ذات دلالة إحصائية بين الترامادول مقارنة بالميلوكسيكام في الوقت 7. كما وجدت فروقات ذات دلالة إحصائية في مستوى OC بين مجموعة السيطرة والميلوكسيكام في الوقت 7. وأظهرت نتائج BMP2 فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعة الميلوكسيكام مقارنة مع مجموعة السيطرة في الوقت 3، 7، 9.

أظهرت مستويات الكالسيوم فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعة الترامادول مقارنة بمجموعة السيطرة، الديكلوفيناك والميلوكسيكام في الأوقات 1، 2، 3 ، 4. تم العثور على اختلافات كبيرة في الميلوكسيكام مقارنة مع مجموعات السيطرة والديكلوفيناك في الأوقات 1 و2. شوهدت اختلافات كبيرة أيضا بين مجموعات الترامادول والسيطرة في الأوقات 5 و7. وجدت فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعة الديكلوفيناك مجموعة السيطرة في الأوقات 9 و5، وأيضاً بين الميلوكسيكام والترامادول مقارنة بمجموعة الديكلوفيناك في الوقت 9.

بالنسبة إلى VitD3 تم العثور على اختلافات كبيرة بين الديكلوفيناك والترامادول في الوقت 8. ووجدت أيضا اختلافات كبيرة في الديكلوفيناك والترامادول مقارنة بمجموعة السيطرة في الوقت 9. وأظهرت نتائج الدراسة النسيجية للعظام أن مجموعات الميلوكسيكام والترامادول يكون لديهم

العظم أكثر كثافة مقارنة مع مجموعات السيطرة والديكلوفيناك. كما أظهرت قياسات Implant torque measurement, radiographical , Biomechanical testing فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعات السيطرة، الديكلوفيناك، الميلوكسيكام والترامادول.

**الاستنتاج:** ان العلاج المزمن بالديكلوفيناك يمكن أن يقلل من كثافة المعادن في العظام ويؤخر التئام زرعه الأسنان، في حين أن العلاج المزمن بالميلوكسيكام والترامادول يمكن أن يزيد من كثافة العظام والتئام زرعه الأسنان.