

بررسی اثر پروژسترون بر حرکات آزمایشی دندان در خرگوش

دکتر مریم پوستی*، دکتر محمد باصفا¹، دکتر ندا اسلامی²

چکیده

مقدمه: متابولیسم استخوان در زنان تحت تأثیر هورمون‌های استروئیدی مثل پروژسترون قرار می‌گیرد. هدف از پژوهش حاضر، ارزیابی اثرات پروژسترون بر حرکات آزمایشی دندان در خرگوش بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش مداخله ای، 24 خرگوش ماده نابالغ از نژاد Albino به طور تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند و به مدت 9 هفته مورد آزمایش قرار گرفتند. در گروه اول، تزریق روزانه 5 میلی‌گرم پروژسترون به صورت داخل عضلانی در تمام مدت آزمایش انجام شد. در گروه دوم، تزریقات مشابه گروه اول فقط در سه هفته آخر آزمایش انجام شد و در گروه سوم، هیچ تزریقی انجام نشد. در آخر هفته 6 در هر سه گروه دو براکت Micro lock اج وایز بر روی دندان‌های سانترال بالا باند شد و 50 گرم نیروی دیستالی توسط یک فنر استنلس استیل به این دندان‌ها وارد شد. میزان حرکت دندان‌ها در آخر هفته‌های 7، 8 و 9 با اندازه‌گیری فاصله بین لبه مزیالی ثنایاها انجام شد. برای مقایسه گروه‌ها از تست‌های ANOVA و Tukey در سطح اطمینان 0/05 استفاده شد.

یافته‌ها: یافته‌های این پژوهش نشان داد که در پایان هفته‌های 7 و 8 تفاوت معنی‌داری از لحاظ میزان حرکت دندان بین گروه‌ها وجود نداشت، ولی در پایان هفته 9 میزان حرکت دندان در گروه اول (تزریق دراز مدت پروژسترون) به طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر بود (به ترتیب $p \text{ value} = 0/001$ و $p \text{ value} = 0/044$).

نتیجه‌گیری: تزریق دراز مدت پروژسترون باعث کاهش میزان حرکت دندان می‌شود.
کلید واژه‌ها: پروژسترون، حرکت دندان، درمان ارتودنسی.

* استادیار، عضو مرکز تحقیقات دانشکده دندان‌پزشکی، گروه ارتودنسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد (مؤلف مسئول)
poustim@mums.ac.ir

1: استاد، عضو مرکز تحقیقات دانشکده دندان‌پزشکی، گروه ارتودنسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

2: دندانپزشک

این مقاله در تاریخ 87/7/23 به دفتر مجله رسیده، در تاریخ 87/9/6 اصلاح شده و در تاریخ 87/9/25 تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان‌پزشکی اصفهان
1387، 4(4): 205 تا 210

مقدمه

افزایش طول مدت درمان ارتودنسی، اثرات جانبی آن از قبیل پوسیدگی، لکه‌های سفید (White spot) و مشکلات پرپودنتال را تشدید می‌کند. شناخت عوامل مختلف مؤثر بر سرعت حرکت دندان نظیر داروها، سن و تغییرات هورمونی از اهمیت زیادی برخوردار است و باید در زمان طرح درمان مد نظر قرار گیرد. پروژسترون، به عنوان یک هورمون زنانه استروئیدی، ممکن است بر متابولیسم استخوان تأثیر داشته باشد. در حال حاضر پژوهشگران معتقدند که این هورمون باعث تحریک استخوان سازی شده، دفع کلیوی کلسیم را کاهش می‌دهد [1]. همچنین پروژسترون ممکن است به طور اختصاصی جلوی استئوپوروز ناشی از کورتیکواستروئیدها را بگیرد [2].

امروزه، زنان گروه عمده‌ای از بیماران ارتودنسی را تشکیل می‌دهند [3]. بسیاری از این بیماران از ترکیبات استروژن-پروژسترون به عنوان یک روش قابل اطمینان پیشگیری از بارداری استفاده می‌کنند. از طرف دیگر، غلظت خونی هورمون‌های زنانه در طول حاملگی و یا یائسگی دچار تغییرات عمده‌ای می‌شود که ممکن است به طور مؤثری متابولیسم استخوان را تحت تأثیر قرار دهد.

در یک پژوهش هیستولوژیک در مورد rat هایی که تخمدان‌های آنها خارج شده بود، مشاهده شد که این عمل موجب استئوپنی و تشدید متابولیسم اسکلتی در آنها می‌شود [4]. در پژوهش دیگری نشان داده شد که تجویز استروژن در ratهایی که تخمدان آنها خارج شده باعث حمایت کامل آنها در برابر استئوپنی می‌شود [5]. Heersche و همکاران [6] معتقدند کمبود استروژن و پروژسترون همراه با هم باعث کاهش توده استخوانی می‌شود. حتی ادعا شده است که در زنان یائسه عامل اصلی در پاتوژنز استئوپوروز یائسگی کمبود پروژسترون است نه کمبود استروژن [7]. از طرف دیگر، برخی از پژوهش‌ها نقش پروژسترون را در متابولیسم استخوان مورد سؤال قرار داده‌اند و ادعا می‌کنند این هورمون اثر قابل ملاحظه‌ای بر تراکم استخوانی ندارد؛ هر چند درمان با پروژسترون باعث افزایش سنتز ماتریکس استخوان می‌شود [8،9].

وقتی نیرویی به یک دندان وارد می‌شود و تحلیل و تشکیل استخوان اتفاق می‌افتد، ریمودلینگ استخوانی افزایش پیدا کرده،

دندان حرکت می‌کند [10]. استروژن باعث افزایش تشکیل استخوان شده، از تحلیل استخوان ممانعت می‌کند [11] و کمبود آن باعث تسریع حرکت دندان می‌شود [12، 13]. از طرف دیگر ثابت شده است که پروژسترون بر حرکت دندان در ratهای حامله اثر می‌گذارد و اثر مثبتی بر لیگامان پرپودنتال در طی حرکت دندان دارد [14]. حرکت ارتودنتیک دندان در طی مراحل مختلف سیکل استروز در ratها متفاوت می‌باشد و غلظت سرمی استرادیول دارای رابطه منفی با حرکت دندان می‌باشد. این موضوع نشان می‌دهد که فعالیت تشکیل استخوان به غلظت سرمی پروژسترون در سیکل استروز بستگی دارد [15].

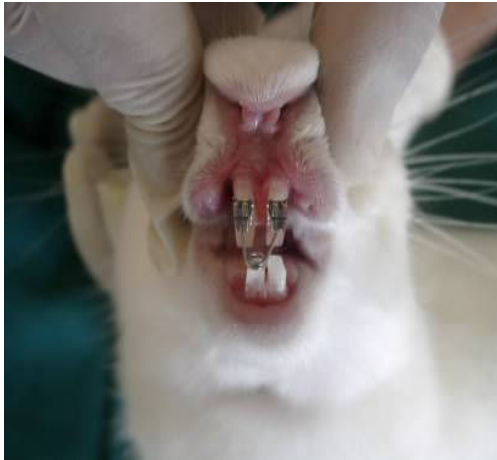
به نظر می‌رسد که توافق کلی در مورد نقش پروژسترون بر متابولیسم استخوان وجود ندارد و اطلاعات کمی در مورد اثرات آن بر حرکات دندان وجود دارد. به همین جهت، هدف پژوهش حاضر بررسی اثرات هورمون پروژسترون بر میزان حرکات آزمایشی دندان در خرگوش بود.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش مداخله‌ای از 24 خرگوش ماده نابالغ با متوسط سنی 8 هفته و وزن متوسط 1850 ± 100 گرم استفاده شد که به طور تصادفی به سه گروه مساوی تقسیم شدند و به مدت 9 هفته مورد بررسی قرار گرفتند. معیار خروج نمونه‌ها جدا شدن دستگاه‌ها و یا مرگ خرگوش‌ها بود.

در گروه اول در تمام طول مدت پژوهش روزانه 5 میلی‌گرم پروژسترون (سه‌ها، مشهد، ایران) به صورت داخل عضلانی در عضله ران خرگوش‌ها تزریق شد (گروه long term یا LTG). در گروه دوم خرگوش‌ها طی 6 هفته اول آزمایش هیچ تزریقی دریافت نکردند، اما طی سه هفته آخر تزریقاتی مشابه با گروه اول دریافت کردند (گروه short term یا STG). گروه سوم به عنوان گروه شاهد (CG) در نظر گرفته شد که در طول مدت پژوهش هیچ تزریقی دریافت نکردند.

در پایان هفته ششم در هر سه گروه، خرگوش‌ها توسط تزریق 0/5 میلی‌لیتر محلول (Alfasan, Woerden, Netherland) Rumpon و کتامین (Alfasan, Netherland) با نسبت 2:1 بیهوش شدند. سپس دندان‌های انسیزور بالای آنها توسط پودر دامیس تمیز شد و با اسید فسفریک 37 درصد (Dentaram,)



شکل 1. نحوه اعمال نیرو جهت حرکت دندان در خرگوش

برای 30 ثانیه اچ شد. بعد از شستشو و خشک کردن دندان‌ها، براکت‌های اچ وایز Microlock (GAC, Edison NJ, USA) توسط کامپوزیت Nomix (Dentaurum, Germany) بر روی سطح لبیال این دندان‌ها باند شد. محل قرار گیری براکت‌ها موازی محور طولی دندان‌های ثنایای خرگوش‌ها با فاصله 5 میلی‌متر از لبه انسیزال آنها (در حدود وسط تاج کلینیکی) بود. برای اعمال نیروی ارتودنتیک، فنی مشابه روش Akin و همکاران [16] استفاده شد. این فنر با سیم 0/014 استنلس استیل ساخته شده، در شیار عمودی براکت‌ها قرار می‌گرفت و انتهای آن برگردانده می‌شد. برای جلوگیری از آزار لثه در ناحیه آزاد، سیم کامپوزیت باند می‌شد (شکل 1). تمام فنرها دارای قطر یکسان لوپ بودند که با پله سوم پلایر Tweed ساخته می‌شد و همگی در پایان هفته ششم از یک بازو به اندازه‌ای فعال می‌شدند که 50 گرم نیروی دیستالی اعمال کنند. برای اندازه گیری میزان حرکت دندان، فاصله بین گوشه‌های مزیالی ثنایاها در آخر هفته‌های 7، 8 و 9 توسط کولیس با دقت 0/1 میلی‌متر اندازه‌گیری شد. داده‌ها وارد نرم‌افزار آماری SPSS شد و از آزمون‌های ANOVA و Tukey برای مقایسه گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری تمام آزمون‌ها 0/05 در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میزان حرکت دندان در پایان هفته‌های 7، 8 و 9 در جدول 1 نشان داده شده است. همان گونه که در جدول 1 مشاهده می‌شود، آزمون ANOVA تفاوت معنی‌داری را در میزان حرکت دندان بین سه گروه در پایان هفته‌های 7 و 8 نشان نداد اما در پایان هفته 9 این تفاوت‌ها به صورت معنی‌داری نمایان شد (p value = 0/044).

جدول 1. میانگین حرکت دندان در سه گروه در پایان هفته‌های 7، 8 و 9 (میلی‌متر/ هفته)

گروه‌ها	تعداد نمونه	هفته 7	هفته 8	هفته 9
تزریق دراز مدت (LTG)	8	0/7 ± 0/2	0/9 ± 0/2	1/06 ± 0/1
تزریق کوتاه مدت (STG)	8	0/64 ± 0/1	1/2 ± 0/2	1/34 ± 0/2
گروه شاهد (CG)	8	0/73 ± 0/2	1/2 ± 0/2	1/5 ± 0/15
نتایج تست ANOVA		p value = 0/398	p value = 0/07	p = 0/001 value

(CG) تفاوت آماری معنی‌داری (به ترتیب p value = 0/033 و p value = 0/001) وجود داشت (جدول 2).

نتایج تست Tukey نشان داد که بین گروه اول (LTG) و دوم (STG) و همچنین گروه اول (LTG) و گروه شاهد

جدول 2. نتایج تست Tukey در مقایسه دو به دو گروه‌ها در پایان هفته 9

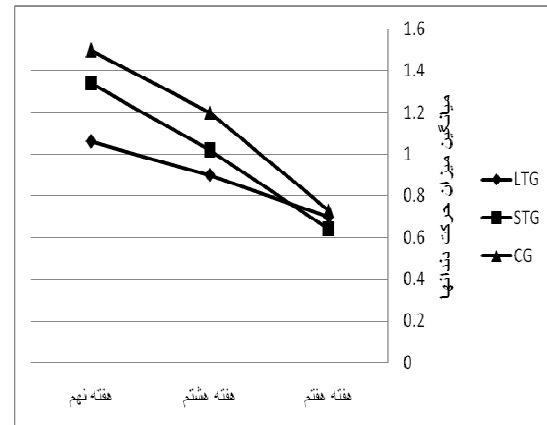
p value	اختلاف میانگین‌ها	مقایسه گروه‌ها
0/044	- 0/27	LTG با STG
0/001	- 0/43	LTG با CG

هفته قبل از اعمال نیرو آغاز شد؛ در حالی که در گروه STG تزریق پروژسترون و اعمال نیرو به طور همزمان انجام شد، تا به این وسیله اثرات دراز مدت و کوتاه مدت تجویز پروژسترون بررسی شود.

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، فقط تزریق 9 هفته‌ای پروژسترون به طور معنی‌داری میزان حرکت دندان را کاهش داد؛ یعنی دندان‌های خرگوش‌ها در این گروه به طور معنی‌داری آهسته‌تر از گروهی که فقط 3 هفته پروژسترون دریافت کرده بودند و نیز گروه شاهد حرکت کرد (به ترتیب $p = 0/044$ و $p \text{ value} = 0/001$). به نظر می‌رسد که پروژسترون از طریق ممانعت از تحلیل استخوان روند حرکت دندان را به تأخیر می‌اندازد و برای مشاهده این اثر باید یک دوره کامل ریمودلینگ استخوان در خرگوش (6 هفته) طی شود.

اگر چه یافته‌های این پژوهش مشابه پژوهش He و همکاران [14] می‌باشد، ولی نتایج ضد و نقیض در مورد مکانیسم اثر پروژسترون در مقالات زیادی به چشم می‌خورد. برخی از پژوهشگران معتقدند پروژسترون در ترکیب با استروژن باعث معکوس شدن اثر استروژن می‌شود، اما به تنهایی باعث افزایش تشکیل استخوان می‌گردد [19، 20]. Kalu و همکاران [8] و Abe و همکاران [21] معتقدند پروژسترون اثری بر تشکیل و تحلیل استخوان ندارد، ولی برخی دیگر از پژوهشگران نظیر Yamamoto و همکاران [22] ادعا می‌کنند که پروژسترون از طریق ممانعت از باند استئوکلاست‌ها و گلوکوکورتیکوئیدها مانع از تحلیل استخوان می‌شود. استئوبلاست‌های انسان دارای رسپتورهای اختصاصی برای پروژسترون می‌باشند، اما حتی در پژوهش‌های انسانی نیز در مورد اثرات این هورمون توافق نظر وجود ندارد. Prior و همکاران [23] ادعا می‌کنند پروژسترون باعث افزایش تشکیل استخوان و استروژن باعث کاهش تحلیل استخوان می‌شود، در حالی که Verhaar و همکاران [24] نشان داده‌اند که هر دوی این هورمون‌ها دارای اثرات آنابولیک بر استئوبلاست‌ها می‌باشند. همچنین مشخص شده است در خانم‌هایی که فاز لوتال کوتاه‌تری دارند، که نشان دهنده زمان کوتاه‌تر ترشح پروژسترون است، استئوپنی شدیدتری وجود دارد [23].

فاصله بین ثنایاها بین هفته 7 و 9 در گروه شاهد (CG) یک افزایش 105 درصدی را نشان می‌داد، ولی این فاصله در زمان مشابه در گروه LTG فقط 51 درصد افزایش داشت. مقایسه سرعت حرکت دندان در سه گروه در نمودار 1 نشان داده شده است.



نمودار 1. مقایسه سرعت حرکت دندان در سه گروه مورد آزمایش

بحث

دانشمندان همواره تلاش کرده‌اند که رابطه بین شاخص‌های بیومکانیکی در ریمودلینگ استخوانی و میزان متابولیسم استخوان را پیدا کنند، با این حال به طور معمول تفسیر اثر عواملی نظیر سن، بلوغ و تغییرات هورمونی بر روی این واقعه دشوار می‌باشد [17].

در پژوهش حاضر تلاش شده است تا اثر مستقل هورمون پروژسترون بر حرکت دندان در خرگوش‌های ماده نابالغ بررسی شود. دلیل انتخاب این حیوانات، اندازه مناسب دندان‌ها برای باند براکت‌های ارتودنسی و شباهت حرکت دندان‌های آنها به انسان بود. از آن جایی که اثر هورمون پروژسترون وابسته به جنس است [9، 18]، از خرگوش‌های ماده در این پژوهش استفاده شد. خرگوش‌ها نابالغ انتخاب شدند تا اثر هورمون‌های اندوژن و زمان‌های مختلف سیکل استروژن آنها حذف شود [15]. از آن جایی که دوره ریمودلینگ کامل در خرگوش‌ها شش هفته طول می‌کشد [18]، تزریق پروژسترون در گروه LTG 6

که تخمدان‌های آنها خارج شده و تزریق این مواد به تفکیک صورت گرفته است، مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

- 1- تجویز کوتاه مدت (3 هفته‌ای) پروژسترون در خرگوش‌ها بر سرعت حرکت دندان تأثیری ندارد.
- 2- تجویز دراز مدت (9 هفته‌ای) پروژسترون به طور معنی‌داری باعث کاهش سرعت حرکت دندان در خرگوش می‌شود.

تشکر و قدردانی

مؤلفان بدین وسیله صمیمانه از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که هزینه طرح فوق را تقبل نموده است سپاسگزاری می‌نمایند (کد طرح 85416).

در هر حال پروژسترون چه از طریق کاهش تحلیل یا افزایش تشکیل استخوان عمل کند، نتیجه‌اش حرکت آهسته‌تر دندان در خرگوش‌هایی است که این هورمون را دریافت کرده‌اند. پژوهش‌های بسیار اندکی در مورد اثر هورمون‌های استروئیدی نظیر استروژن و پروژسترون بر حرکت دندان صورت گرفته است. Storey [25] در اواسط قرن گذشته متوجه شد که میزان حرکت دندان تابعی از سیکل استروز در زنان می‌باشد و میزان حرکت دندان در آنان در نیمه دوم سیکل، که پروژسترون افزایش می‌یابد، بیشتر می‌شود. این نتیجه با یافته‌های پژوهش حاضر و سایر پژوهش‌ها متفاوت است. در پژوهش Haruyama و همکاران [15] نیز میزان حرکت دندان در فاز دوم سیکل استروز کاهش معنی‌داری را نسبت به فاز اول نشان داد.

حرکت دندان یک پدیده چند عاملی است و عوامل متعددی در آن دخیل می‌باشند. پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های بعدی جهت شناسایی مکانیسم اثر هورمون‌های استروئیدی، بررسی هیستولوژیک انجام شود و همچنین برای جدا کردن اثرات استروژن و پروژسترون، حرکت دندان در خرگوش‌های ماده‌ای

References

1. Murray JL. Natural progesterone: What role in women's healthcare? *Women's health in primary care* 1998; 1(8): 671-87.
2. Roberts WE, Huja S, Roberts JA. Bone modeling: biomechanics, molecular mechanisms, and clinical perspectives. *Semin Orthod* 2004; 10(2): 123-61.
3. Robert L, Vanarsdall J, Musich D. Adult interdisciplinary therapy: diagnosis and treatment. In: Graber TM, Vig KWL, Vanarsadall RL, Editors. *Orthodontics. Current principles & techniques.. 4th ed.* St. Louis: Mosby Elsevier; 2005. p. 937-92.
4. Wronski TJ, Walsh CC, Ignaszewski LA. Histologic evidence for osteopenia and increased bone turnover in ovariectomized rats. *Bone* 1986; 7(2): 119-23.
5. Wronski TJ, Cintron M, Doherty AL, Dann LM. Estrogen treatment prevents osteopenia and depresses bone turnover in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1988; 123(2): 681-6.
6. Heersche JN, Bellows CG, Ishida Y. The decrease in bone mass associated with aging and menopause. *J Prosthet Dent* 1998; 79(1): 14-6.
7. Lee JR. Is natural progesterone the missing link in osteoporosis prevention and treatment? *Med Hypotheses* 1991; 35(4): 316-8.
8. Kalu DN, Salerno E, Liu CC, Echon R, Ray M, Garza-Zapata M, et al. A comparative study of the actions of tamoxifen, estrogen and progesterone in the ovariectomized rat. *Bone Miner* 1991; 15(2): 109-23.
9. Ishida Y, Heersche JNM. Progesterone stimulates proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells in bone cell populations derived from adult female but not from adult male rats. *Bone* 1997; 20(1): 17-25.
10. King GJ, Keeling SD, Wronski TJ. Histomorphometric study of alveolar bone turnover in orthodontic tooth movement. *Bone* 1991; 12(6): 401-9.
11. Jin Z, Ding Y, Li X. Effects of estrogen on experimental tooth movement in osteoporosis rats. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2000; 35(1): 55-7. [In Chinese].

12. Yamashiro T, Takano-Yamamoto T. Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J Dent Res* 2001; 80(9): 1858-61.
13. Arslan SG, Arslan H, Ketani A, Hamamci O. Effects of estrogen deficiency on tooth movement after force application: an experimental study in ovariectomized rats. *Acta Odontol Scand* 2007; 65(6): 319-23.
14. He Z, Chen Y, Luo S. Effects of pregnancy on orthodontic tooth movements: effects of progesterone on orthodontic tooth movements in pregnant rats. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1998; 16(2): 124-6. [In Chinese].
15. Haruyama N, Igarashi K, Saeki S, Otsuka-Isoya M, Shinoda H, Mitani H. Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement. *J Dent Res* 2002; 81(6): 406-10.
16. Akin E, Gurton AU, Olmez H. Effects of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004; 126(5): 608-14.
17. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int* 2000; 11(4): 281-94.
18. Somjen D, Weisman Y, Harell A, Berger E, Kaye AM. Direct and sex-specific stimulation by sex steroids of creatine kinase activity and DNA synthesis in rat bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(9): 3361-5.
19. Roberts WE. Bone physiology, metabolism, and biomechanics in orthodontic practice. In: Graber TM, Vig KWL, Vanarsadall RL, Editors. *Orthodontics. Current principles & techniques.. 4th ed.* St. Louis: Mosby Elsevier; 2005. p. 254.
20. Cutler WB, Genovese-Stone E. Wellness in women after 40 years of age: the role of sex hormones and pheromones. *Dis Mon* 1998; 44(9): 421-546.
21. Abe T, Chow JW, Lean JM, Chambers TJ. The progesterone antagonist, RU486 does not affect basal or estrogen-stimulated cancellous bone formation in the rat. *Bone Miner* 1992; 19(3): 225-33.
22. Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tojo Y, Yahata T, Honda A, Tomita M, et al. Effects of progestins on the metabolism of cancellous bone in aged oophorectomized rats. *Bone* 1998; 22(5): 533-7.
23. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 1990; 323(18): 1221-7.
24. Verhaar HJ, Damen CA, Duursma SA, Scheven BA. A comparison of the action of progestins and estrogen on the growth and differentiation of normal adult human osteoblast-like cells in vitro. *Bone* 1994; 15(3): 307-11.
25. Storey E. Bone changes associated with tooth movement. The influence of the menstrual cycle on the rate of tooth movement. *Aust J Dent* 1954; 58: 80-8.