تحقیقی

مجله دندانپزشکی جامعه اسلامی دندانپزشکان/ دوره ۱۹، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۶، ۸-۱۷

بررسی اثر ویتامین A بر حرکت ارتودنتیک دندان در موش صحرایی نر

دکتر احمد سوداگر* - دکتر محمدحسین قهرمانی** - دکتر پوریا مطهری*** - دکتر سمیر زاهد پاشا****

*- استادیار گروه آموزشی ارتودنسی دانشکده و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران.

**- دانشیار گروه آموزشی سم‌شناسی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران.

***- استادیار گروه آموزشی آسیب‌شناسی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران.

****- دندانپزشک.

چکیده

زمینه و هدف: *تجویز ویتامین A اضافی تأثیر عمیقی در استخوان دارد. این ویتامین می‌تواند سبب القای تحلیل استخوان از طریق تحریک ساخت استئوکلاست‌های بالغ از سلول‌های پیش‌ساز و همچنین سبب پیشرفت بلوغ سلول‌های ردهٔ استئوبلاستی شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر ویتامین A بر حرکت ارتودنتیک دندان در موش صحرایی نر (Rat) می‌باشد.*

روش بررسی: *در این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی (Clinical Trial) از هشتاد موش صحرایی نر با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شده که به هشت گروه مساوی تقسیم گردیدند. نیروی ارتودنسی اولیه‌ایی معادل شصت گرم بر مولر اول در تمام گروهها اعمال گردید. شش دوز مختلف ویتامین A تهیه شد. دو گروه کنترل یکی بدون تزریق و دیگری با تزریق روغن زیتون به عنوان حلال فیزیولوژیک در نظر گرفته شدند. پنج موش را هم به عنوان Normal base در نظر گرفتند که نه اپلاینسی بر آنها سوار شده بود و نه تزریقی دریافت می‌کردند. آنها بعداً در ارزیابیهای هیستولوژیک مورد مقایسه قرار گرفتند. شش گروه دیگر روزانه دوزهای مختلف ویتامین A که شامل دویست و پنجاه، پانصد، هفتصدوپنجاه، هزار، هزار و هفتصد و پنجاه و دو هزار و پانصد IU/Kg (واحد بین‌المللی بر کیلوگرم)بود را به صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند. حرکت ارتودنتیک دندان در ابتدا و انتهای دورهٔ مطالعه (روز چهاردهم) اندازه‌گیری شد. در انتها نمونهٔ خون از قلب گرفته و سطح سرمی آلکالین فسفاتاز سنجیده شد. بعد از کشتن حیوانات، مقطع ماگزیلا جهت رنگ‌آمیزی H&E آماده شد. اطلاعات توصیفی آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۱ ثبت و به صورت میانگین ± انحراف معیار داده شد. اختلاف بین گروهها با آزمون One way ANOVA و به دنبال آن یک آزمون Kruskal-wallis، Tukey و Chi-square بررسی گردید.*

یافته‌ها: *در بین هشت گروه، گروه ۲۵۰IU/Kg حداقل حرکت دندانی و گروه ۲۵۰۰IU/Kg بیشترین میزان حرکت دندانی را نشان داد. حرکت در گروههای کنترل از اکثر گروههای درمان شده با ویتامین A بیشتر بود اما در حرکت دندانی بین گروههای مختلف اختلاف معنی‌داری دیده نشد. اگر چه تعداد مختلف استئوکلاست‌ها در گروههای مختلف دیده شد اما تفاوت معنی‌داری در تعداد استئوکلاست بین گروههای مختلف در نواحی متفاوت دیده نشد. قاعده مشخصی برای حضور لاکوناها در سطح ریشه و همچنین ارتباطی بین طول و عمق لاکوناها با دوزهای متفاوت ویتامین A وجود نداشت. تحلیل ریشه در نواحی مختلف ریشه رخ داده و ارتباطی با مقادیر مختلف ویتامین A نداشت. ارزیابی سطح سرمی آلکالین فسفاتاز اختلاف معنی‌داری بین گروههای تحت درمان با مقادیر مختلف ویتامین A و گروههای کنترل نشان نداد.*

نتیجه‌گیری: *براساس نتایج مطالعه، ویتامین A علی رغم تأثیرات گزارش شده بر استخوان، ریمودلینگ استخوان آلوئولار و حرکت ارتودنتیک دندان را افزایش نداد.*

کلید واژه‌ها: *حرکت ارتودنتیک دندان – ویتامین A – ریمودلینگ استخوان*

وصول مقاله: ۱۳۸۵/۶/۱۹ اصلاح نهایی: ۱۳۸۶/۴/۲۱ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۸/۱۲

نویسنده مسئول: گروه آموزشی ارتودنسی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران e.mail:sodagara@tums.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

ویتامین A ماده‌ای اساسی و ترکیب غذایی محلول در چربی است که برای بینایی، رشد، تکثیر، تزاید سلولی و یکپارچگی سیستم ایمنی مورد نیاز است.(۱)

نقش اصلی ویتامین A تنظیم تکثیر و تمایز سلول هاست و همین نقش را هم در بافت استخوانی برعهده دارد.

هم سلول‌های استئوبلاستیک(۲) و هم سلول‌های استئوکلاستیک (۳) گیرنده های رتینوئید را بیان می کنند. در سلول‌های استخوانی که به عنوان اهداف فعال سازی ژن برای اسید رتینوئیک (RA) به صورت آزمایشگاهی شناخته شده‌اند ژن‌هایی برای آلکالین فسفاتاز(٤-٥)، استئوکلسین (٦)، استئوپونتین(۷) و استئونکتین(۸) وجود دارد که در استئوبلاست ها القا می‌شوند و ژن‌های کاتپسین K/OC-2(۳) و استئوپونتین (۹) که در استئوکلاست‌ها القا می‌شوند. درمان با اسید رتینوئیک همچنین سبب تاثیر بر بیان کلاژن و کلاژناز می‌شود(۱۰-۱۱) و ویتامین A سبب تاثیر بر تحلیل استخوانی، تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها هم به صورت آزمایشگاهی و هم بالینی می‌شود.

Li و همکاران تاثیری بر ریمودلینگ استخوانی با تجویز روزانه دوزهای IU ۳۰۰ به صورت خوراکی در طی ١٤ ماه در موشهای بالغ مشاهده نکردند.(۱۲)

Pytlik در مطالعه‌ای نشان داد که رتینول تجویز شده همراه با آلندرونات سدیم (یک بیسفوسفونات و داروی ضد تحلیلی در درمان استئوپروز) اثرات ضد تحلیلی آلندرونات سدیم را در سیستم استخوانی موشهای اوریکتومی شده کاهش داد.(۱۳)

Cline و همکارانش مطالعه‌ای بر روی اثرات افزایش ویتامین A خوراکی (در چهار دوز مختلف) در دانسیته استخوانی سگهای بالغ انجام دادند آنها به این نتیجه رسیدند که تغییری در سطح سرمی آلکالین فسفاتاز، کلسیم و فسفر دیده نشد. این نتایج نشان می‌دهد که غلظتهای ویتامین A که سه برابر حداکثر میزان امن پیشنهادی بود، بر سطح نرمال سلامت استخوانی در سگها تاثیر نداشت.(١٤)

بروز و تنظیم ژن‌های دخیل در سیگنالینگ و متابولیسم رتینوئید و القای ژن‌های ویژهٔ استخوان به وسیلهٔ اسید رتینوئیک نشانگر نقش فیزیولوژیک ویتامین A در بافت استخوانی است.

آلکالین فسفاتازها، گروهی از آنزیم‌ها هستند که به طور اولیه در کبد و استخوان یافت می‌شوند. پاسخ بیولوژیک همزمان با حرکت ارتودنتیک دندان سرانجام منجر به تغییراتی در ساختار استخوان اطراف می‌شود.(۱۵)، آلکالین فسفاتاز معمولاً همراه با متابولیسم استخوانی است، با استئوبلاست‌هایی که آلکالین فسفاتاز بالایی را نشان می‌دهند.(١٦)

از آنجا که این امکان وجود دارد که با استفاده از داروها یا عوامل دارویی متعددی سرعت حرکت دندانی را افزایش یا کاهش داد و نظر به اینکه حرکت ارتودنتیک دندان همراه است با ظهور استئوکلاست‌ها و به دنبال آن تحلیل استخوان آلوئولار و باعث برانگیختن یک سلسله پاسخهای سلولی در استخوان آلوئولار و لیگامان پریودنتال (PDL) می‌شود، هدف این مطالعه بررسی اثر مقادیر مختلف ویتامین A بر میزان حرکت ارتودنتیک دندان در موش صحرایی نر می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه تحقیقی از نوع کارآزمایی بالینی از هشتاد موش صحرایی نر با نژاد Wistar و وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد.

پروتکل کاری توسط کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد تأیید قرار گرفت. موشها به صورت تصادفی در هشت گروه مطالعه‌ای تقسیم شدند (ده موش در هر گروه).

شش دوز مختلف ویتامین A در فرم رتینیل پالمیتات (دویست و پنجاه، پانصد، هفتصد و پنجاه، هزار، هزار و هفتصد و پنجاه و دوهزار و پانصد IU/Kg) از طریق رقیق کردن با روغن زیتون آماده شد. دو گروه کنترل نیز عبارت بودند از یک گروه با اپلاینس و دیگری اپلاینس همراه با تزریق روزانه روغن زیتون. علاوه بر گروههای مطالعه، پنج موش هم برای آنالیز هیستوپاتولوژیک به عنوان کنترل پایه (Baseline control) در نظر گرفته شدند که نه اپلاینس

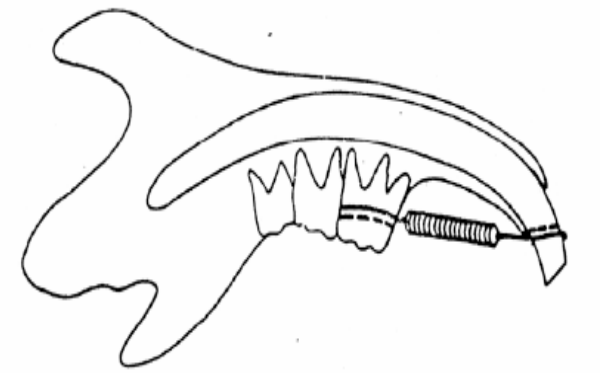
Archive of SID
www.SID.ir

دریافت کردند و نه ویتامین A. تمام تزریقها به صورت روزانه داخل صفاقی با فاصله ۲٤ ساعت از روز اول تا روز آخر (روز چهاردهم) انجام می‌شد.

موشها با تزریق داخل صفاقی کتامین پنجاه میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین شش میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بیهوش می‌شدند.

یک فنر Nitinol closed-coil (3M/Unitek Hi-T II, Monrovia, Calif, USA) ۰/۰۰٦×۰/۰۲۲" با طول پنج میلی‌متر به وسیله دو لیگاتووایر استینلس استیل ۰/۰۱۰ با روش شیرازی (۱۷) به مولر اول چپ ماگزیلاری از یک طرف و سانترال‌ها از طرف دیگر متصل شد. اولین لیگاتور وایر به قسمت دیستال فنر متصل و از بین مولر اول و دوم عبور داده شد و در ناحیه سرویکال مولر اول وصل گردید.

در قسمت قدام نیز شیاری با عمق ۰/۵ میلی‌متر در قسمت دیستوباکال دو سنترال ایجاد و دومین سیم لیگاتور دور دندان در این شیار کم عمق بسته شد. به دنبال اچینگ و باندینگ از کامپوزیت سلف کیور برای ایجاد حداکثر گیر استفاده شد. فنرها به میزان سه میلی‌متر کشیده شدند تا نیرویی معادل شصت گرم برای حرکت Tipping مزیالی اعمال کنند. (شکل ۱)



شکل ۱: شمای کلی اپلاینس ارتودنسی استفاده شده در فک بالا

فعال‌سازی مجدد در طول مطالعه صورت نگرفت.(۱۷)، در پایان بستن اپلاینس ۱/۵ میلی‌متر از طول دندانهای انسیزور پایین کوتاه شد تا از آسیب و پاره کردن اپلاینس جلوگیری شود.

حرکت ارتودنتیک دندان در ابتدا و انتهای دورهٔ مطالعه با Filler gauge با نشان دادن فاصلهٔ بین مولر اول و دوم اندازه گیری شد.

اندازه‌گیری در پایان بعد از کشتن حیوانات و قبل از خارج کردن اپلانس برای جلوگیری از ریلپس انجام گردید.

در پایان دورهٔ ۱٤ روزهٔ مطالعه برای ارزیابی مارکرهای سرمی Turnover استخوانی (آلکالین فسفاتاز) قبل از کشتن، حیوانات با دی اتیل اتر بیهوش شده و از قلب آنها خون گرفته می‌شد برای مشاهدهٔ تغییرات هیستولوژیک، ماگزیلا جدا شد. بافت جدا شده پس از فیکساسیون در فرمالین ۱۰٪ به مدت ٤۸ ساعت تحت مراحل دکلسیفیکاسیون قرار گرفت. در این فرآیند بافتها در اسید فرمیک ۱۰٪ به مدت پنج روز قرار داده شدند و پس از وصول اطمینان از دکلسیفیه شدن بافتها به روش معمول نمونه‌ها جهت تهیه مقاطع هیستولوژیک آماده شدند. از نمونه‌ها مقطعهای پنج میکرومتر تهیه (نمونه‌هایی با حداکثر طول ریشه مزیوباکال) و با H & E رنگ‌آمیزی شد.

سپس طول و عمق مناطق تحلیل یافته ریشه (سطح کنگره‌دار با یا بدون سلول‌های تحلیلی) برحسب میکرومتر تعداد استئوکلاست در حاشیه استخوان آلوئولار، تعداد سمنتوکلاست در امتداد سطح ریشه و پهنای PDL در سطوح مزیال و دیستال ریشه مزیوباکال با استفاده از میکروسکوپ نوری (Olympus BX-41, Japan) به دست آمد. عمل کننده در حین ارزیابیها کور بود.(شکل ۲)

شکل ۲: پهنای مختلف PDL (درجه ۱: باریک، درجه ۲: متوسط، درجه ۳: پهن) التهاب، استخوان نکروزه و لاکونای تحلیلی قابل رؤیت است.

Archive of SID
www.SID.ir

اطلاعات توصیفی آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۱ ثبت و به صورت میانگین±انحراف معیار داده شد. اختلاف بین گروهها با آزمون Oneway ANOVA (به دنبال آن یک آزمون Tukey) و Kruskal wallis, Chi-Square بررسی گردید.

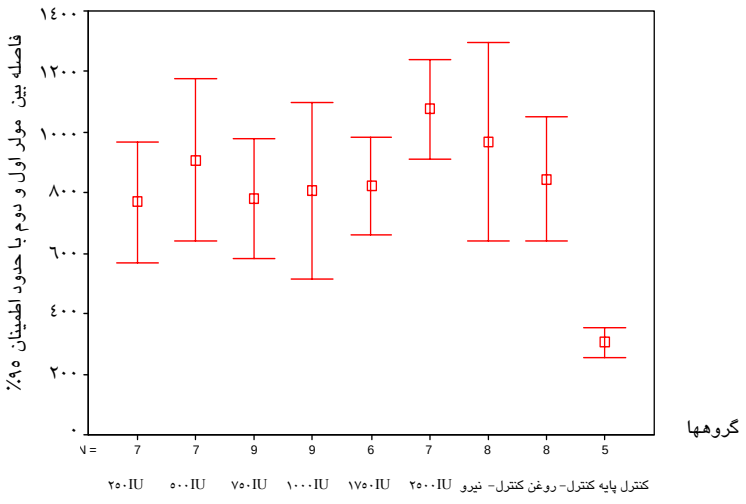
یافته‌ها

به نظر می‌رسد که وجود اپلاینس تاثیری بر مصرف غذا و آب حیوان نداشته است. در کل در طی مطالعه بر وزن حیوانات اضافه شده که تفاوت معنی داری بین گروههای مختلف دیده نشده است.

تمامی مولرهای دارای اپلاینس حرکت دندانی را نشان دادند. در بین هشت گروه، گروه ۲۵۰ IU/Kg حداقل حرکت دندانی با متوسط میزان ۷۶۷ میکرون و گروه ۲۵۰۰ IU/Kg بیشترین میزان حرکت دندانی با متوسط ۱۰۷۵ میکرون نشان داد.

حرکت در گروههای کنترل از اکثر گروههای درمان شده با ویتامین A بیشتر بود اما در حرکت دندانی بین گروههای مختلف، اختلاف معنی‌داری دیده نشد.

تفاوت آماری معنی‌دار بین گروه کنترل Base line (گروهی که نه اپلاینس دریافت کرد نه تزریق ویتامین A بر آن اعمال شد) و گروههای مطالعه دیده شد. (P<۰/۰۵) (نمودار ۱)



نمودار ۱: مقایسه حرکت دندانی

اگرچه تعداد مختلف استئوکلاست‌ها در گروههای مختلف دیده شد اما تفاوت معنی‌داری در تعداد استئوکلاست بین گروههای مختلف در نواحی متفاوت دیده نشد. (P>۰/۰۵) (جدول ۱)

پهنای لیگامان پریودنتال در سه ناحیهٔ متفاوت ریشه مزیوباکال که شامل دیستال / آپیکال، مزیال / آپیکال و دیستال / کورونال است سنجیده شد. میزان پهنای PDL در سه درجه (کم – متوسط – زیاد) بین گروههای مختلف بیان شد. آزمونهای آماری اختلاف آماری معنی‌داری را بین گروهها نشان ندادند (P>۰/۰۵).

قاعده مشخصی برای حضور لاکوناها در سطح ریشه و همچنین ارتباطی بین طول و عمق لاکوناها با دوزهای متفاوت ویتامین A وجود نداشت. آزمون آماری اختلاف معنی‌داری در این پارامترها بین گروهها نشان نداد (P>۰/۰۵) (جدول ۱).

به علاوه ارتباط طول ریشه با طول لاکوناها ارزیابی شد ولی اختلاف معنی‌داری بین گروهها به دست نیامد.

گروه کنترل پایه (Normal base) هیچ سمنتوکلاستی در سطح ریشه نشان نداد. انتشار سمنتوکلاست از قاعده سازمان یافته‌ای در داخل گروهها و بین گروهها پیروی نکرده و نیز اختلاف آماری معنی‌داری بین گروهها در تمام نواحی دیده نشد. (P>۰/۰۵) (جدول ۲)

تحلیل ریشه در نواحی مختلف ریشه رخ داده و ارتباطی با مقادیر مختلف ویتامین A نداشت.

انتشار سطح سرمی آلکالین فسفاتاز بین گروهها هماهنگ نبود و اختلاف آماری معنی‌داری بین گروهها پیدا نشد (جدول ۳).

بحث

میکرومحیطهای موضعی در تنظیم فعالیت استئوکلاستیک نقش مهمی دارند و مطالعات نشان می‌دهد که عوامل مختلفی ممکن است بر سرعت حرکت ارتودنتیک دندان از طریق بیومدیاتورهای متنوع موثر باشند.(۱۸)

مطالعات نشان داده که عوامل مختلفی (NO (۱۷)، روغن گل پامچال (۱۹)، ویتامین D (۲۰)، داکسی سیکلین (۲۱)،

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱: توصیفات آماری به دنبال تست Oneway ANOVA (میانگین و انحراف معیار)

گروهها برحسب واحد بین‌المللی به کیلوگرم	تعداد استئوکلاست‌ها Cor/Dis		تعداد استئوکلاست‌ها Apic/Dis		تعداد استئوکلاست‌ها Apic/Mes	
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین
۲۵۰	۰/۹۱۶۱۳	۰/۶۲۵۰	۰/۸۳۴۵۲	۰/۸۷۵۰	۰/۹۱۶۱۳	۰/۶۲۵۰
۵۰۰	۰/۷۸۶۸۰	۰/۵۷۱۴	۱/۰۰۰۰۰	۱/۰۰۰۰	۱/۰۰۰۰۰	۱/۰۰۰۰
۷۵۰	۰/۸۸۱۹۲	۱/۵۵۵۶	۰/۴۶۲۹۱	۰/۷۵۰۰	۰/۵۱۷۵۵	۰/۶۲۵۰
۱۰۰۰	۱/۰۰۰۰۰	۱/۰۰۰۰	۱/۳۰۱۷۱	۱/۲۲۲۲	۱/۳۹۴۴۳	۱/۲۲۲۲
۱۷۵۰	۱/۰۳۲۸۰	۱/۳۳۳۳	۰/۹۸۳۱۹	۱/۱۶۶۷	۰/۸۱۶۵۰	۰/۶۶۶۷
۲۵۰۰	۱/۳۹۷۲۸	۱/۴۲۸۶	۲/۸۸۶۷۵	۲/۰۰۰۰	۰/۷۸۶۸۰	۰/۴۲۸۶
کنترل فقط با نیرو	۰/۶۴۰۸۷	۰/۸۷۵۰	۰/۷۵۵۹۳	۰/۵۰۰۰	۱/۲۴۶۴۲	۰/۸۷۵۰
کنترل با نیرو و روغن	۱/۳۵۶۲۰	۱/۱۲۵۰	۰/۸۳۴۵۲	۰/۸۷۵۰	۰/۸۸۶۴۱	۰/۷۵۰۰

جدول ۲: توصیفات آماری به دنبال تست Oneway ANOVA (میانگین و انحراف معیار)

گروهها برحسب واحد بین‌المللی به کیلوگرم	تعداد سمنتوکلاست‌ها Cor/Dis		تعداد سمنتوکلاست‌ها Apic/Dis		تعداد سمنتوکلاست‌ها Apic/Mes	
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین
۲۵۰	۰/۵۱۷۵۵	۰/۳۷۵۰	۱/۱۲۵۹۹	۰/۸۷۵۰	۰/۷۰۷۱۱	۰/۲۵۰۰
۵۰۰	۰/۹۷۵۹۰	۰/۵۷۱۴	۰/۷۸۶۸۰	۰/۵۷۱۴	۰/۴۸۷۹۵	۰/۲۸۵۷
۷۵۰	۰/.۷۲۶۴۸	۰/۴۴۴۴	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	۱/۰۶۰۶۶	۰/۳۷۵۰
۱۰۰۰	۱/۱۱۸۰۳	۱/۰۰۰۰	۱/۱۱۸۰۳	۰/۶۶۶۷	۰/۶۶۶۶۷	۰/۲۲۲۲
۱۷۵۰	۱/۲۲۴۷۴	۰/۵۰۰۰	۰/۴۰۸۲۵	۰/۱۶۶۷	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰
۲۵۰۰	۰/۳۷۷۹۶	۰/۱۴۲۹	۰/۴۸۷۹۵	۰/۲۸۵۷	۰/۷۵۵۹۳	۰/۲۸۵۷
کنترل فقط با نیرو	۰/۸۳۴۵۲	۰/۸۷۵۰	۰/۳۵۳۵۵	۰/۱۲۵۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰
کنترل با نیرو و روغن	۰/۷۵۵۹۳	۰/۵۰۰۰	۰/۹۱۶۱۳	۰/۶۲۵۰	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰

جدول ۳: توصیفات آماری به دنبال تست Oneway ANOVA (میانگین و انحراف معیار)

گروهها برحسب واحد بین‌المللی به کیلوگرم	الکالین فسفاتاز	
	انحراف معیار	میانگین
۲۵۰	۰/۱۱۵۶۱۸	۰/۳۷۸۵۰
۵۰۰	۰/۰۹۵۷۴۶	۰/۳۴۵۸۰
۷۵۰	۰/۱۳۵۲۱۲	۰/۳۵۶۸۰
۱۰۰۰	۰/۰۸۰۷۸۸	۰/۳۱۲۶۰
۱۷۵۰	۰/۰۸۰۶۷۱	۰/۴۰۲۱۰
۲۵۰۰	۰/۰۹۱۳۳۱	۰/۴۸۶۲۵
کنترل فقط با نیرو	۰/۱۰۷۶۳۹	۰/۲۷۵۱۷
۲۵۰	۰/۰۸۰۹۲۶	۰/۳۵۵۵۰

Archive of SID
www.SID.ir

بیسفوسفونات (۲۲) و پروستاگلاندین (۲۳) و غیره بر حرکت دندانی تاثیر دارند.

ویتامین A، که یکی از فعالترین فرمهایش رتینول است، ویتامینی محلول در چربی است که نقش اساسی در دید صحیح، رشد استخوان، تولید مثل، تقسیم سلولی و تمایز سلولی دارد.(۱)

مطالعات قبلی نشان داده اند که اسید رتینوئیک، یک متابولیت فعال ویتامین A، سبب تحریک ساخت و فعال‌سازی استئوکلاست می‌شود که منجر به تحلیل استخوان و ساخت استخوان پریوستئال می‌شود.(۲٤)، تحلیل افزایش یافته استخوان با شکستگیهایی در موشهای صحرایی همراه بود.(۲۵)

ساخت استخوان پریوستئال سبب هایپراستوزیس اختصاصی در متاکارپال‌ها، متاتارسال‌ها و دیگر استخوان‌های توبولار از قبیل زند زیرین، درشت نی و نازک نی می‌شود.(۲٦)

مطالعات حیوانی نشان داده اند که اسید رتینوئیک فعالیت استئوبلاستیک را ساپرس می‌کند، سبب تحریک ساخت استئوکلاست می شود و توانایی ویتامین D برای حفظ غلظت صحیح سرمی کلسیم را کاهش می‌دهد.(۲۷)، تمام این سه مکانیسم در تحلیل تسریع شده استخوان دخیل شناخته شدند و اثرات از طریق سیستم RANK/RANKL/OPG قابل توجیه است.

مطالعاتی که از سیستم های کشت عضو استفاده کرده اند نشان داده اند که اسید رتینوئیک سبب القای تحلیل استخوان می‌شود(۲۸) که می تواند در اثر تاثیرات مستقیم بر استئوکلاست‌ها یا پیش سازشان تا از طریق عملهایی بر استئوبلاست ها انجام شود.

مطالعات بالینی اولیه نشان داده اند که تجویز مقادیر زیادی از ویتامین A به موشها سبب نازک شدن استخوان و شکستگیهای خود به خود شد.(۲۹)

مطالعات آزمایشگاهی بعدی نشان دادند که ویتامین A قادر به القای تحلیل استخوان در کشت های استخوان نوزاد موش نر و جوجه می باشد.(۳۰-۳۱)

حتی در بیمارانی که رتینوئیدها برای درمان استفاده می‌شدند اشکالاتی در استخوان و در مواردی هایپرکلسیما نیز دیده شد.(۳۲-۳۳)، پس فرض بر این بود که ویتامین A ممکن است سبب تسریع میزان حرکت ارتودنتیک دندان در یک روند وابسته به دوز شود.

در این مطالعه موشها به خاطر مزایای فراوانی که دارند انتخاب شدند. اول اینکه ارزان هستند در نتیجه تعداد زیادی را می توان مهیا کرد و می توان برای مدت طولانی آنها را نگهداری کرد. دوم اینکه تهیه مقاطع هیستولوژیک موشها از دیگر حیوانات مثلا سگ راحت‌تر است.

سومین و مهمترین علت اینکه بیشتر آنتی بادی های مورد نیاز برای تکنیک‌های بیولوژیک مولکولی و سلولی تنها برای موشها و موشهای نر در دسترس هستند.

چون دوره عادت ماهیانه در موشهای ماده سبب تغییرات هورمونی می شود از موشهای نر استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل اطلاعات نشان داد که تزریق سیستمیک شش دوز مختلف ویتامین A هیچ تفاوت هیستولوژیکی و سرولوژیکی و همچنین حرکت دندانی بین گروهها ایجاد نکرد.

تعداد استئوکلاست‌ها، سمنتوکلاست‌ها، تحلیل ریشه، لاکوناهای تحلیلی و پهنای PDL، حرکت دندانی و آلکالین فسفاتاز سرمی بین گروههای درمان شده با ویتامین A و دو گروه کنترل تفاوت معناداری نداشتند.

با عنایت به خواص ذکر شده در مورد ویتامین A انتظار می‌رفت حرکات دندانی بیشتر و پاسخهای مناسبتری در جهت تحلیل استخوان وجود داشته باشد. بیش از اینکه به دلایل توجیهی احتمالی این امر اشاره گردد یادآوری می‌شود که در بررسی مقالات مشابه این مطالعه دیده نشده و بیشتر اثر ویتامین A بر مخاط دهان و التهاب استخوان بررسی گردیده است، لذا امکان مقایسه مطالعه حاضر با مطالعات دیگر وجود ندارد. از طرفی با توجه به نوع مطالعه هدف مطالعه بررسی روند سلولی ملکولی نبوده و داده‌ها با استفاده از اثر ویتامین A و تظاهرات آن به صورت هیستولوژیک و بالینی می‌باشد. لذا در توجیه اثر و یا عدم اثر ویتامین A امکان بیان توجیهات سلولی ملکولی وجود ندارد.

Archive of SID

www.SID.ir

مدت زمان استفاده از اپلاینس و طول دوره مطالعه براساس مطالعات قبلی که گفتند ۱۰-۱٤ روز برای یک چرخهٔ کامل ریمودلینگ استخوانی لازم است و بعد از آن فرآیند ترمیم غالب می‌شود، انتخاب شد(۳٤)، مطالعات دیگر OTM فاصله زمانی سه هفته را نیز داشته‌اند. شاید طول زمان مطالعه اگر بیشتر می‌بود حرکت دندانی و پاسخ التهابی متفاوتی مشاهده می‌شد.

شش دوز مختلف ویتامین A تهیه شد که بر طبق مطالعات قبلی خیلی کمتر از آنی بود که بخواهد دستاورد سمی تولید کند.

با تجویز دوزها به صورت داخل صفاقی و روزانه مشاهده شد که موشهای تحت درمان با دوز ۳۵۰۰ IU بعضی علائم سمیت از قبیل کراتوکونجکتیویت، از دست دادن شدید وزن و مرگ را نشان می‌دهند. این گروه از مطالعه خارج گردید. دو موش دیگر نیز به علت از دست دادن زودتر از موقع اپلاینس از مطالعه خارج شدند، باقی حیوانات در تمام طول مطالعه سالم بودند.

Li و همکاران تاثیری بر ریمودلینگ استخوانی با تجویز روزانه دوزهای ۳۰۰ IU به صورت خوراکی در طی ۱٤ ماه در موشهای بالغ مشاهده نکردند.(۱۲)

Cline و همکارانش مطالعه ای بر روی اثرات افزایش ویتامین A خوراکی (در چهار دوز مختلف) در دانسیته استخوانی سگهای بالغ انجام دادند، آنها به این نتیجه رسیدند که تغییری در سطح سرمی آلکالین فسفاتاز، کلسیم و فسفر دیده نشد. این نتایج نشان می‌دهد که غلظتهای ویتامین A که سه برابر حداکثر میزان امن پیشنهادی بود، بر سطح نرمال سلامت استخوانی در سگها تاثیر نداشت.(۱٤)، مطالعات اخیر نشان داده که استفاده از ویتامین A ۵۰۰۰۰ IU در روز به مدت شش هفته (۳۵) و یا ۱۰۰۰۰-۲۵۰۰۰ IU در سه هفته (۲۵) تعداد استئوکلاست‌ها را افزایش می‌دهد شاید از دلایل معنی‌دار نبودن تحلیل استخوان و حرکت دندان کم بودن مقدار ویتامین A استفاده شده باشد.

اپلاینسی که استفاده شد شبیه همانی بود که در برخی مطالعات قبلی استفاده می شد. اما در طی مطالعه این نتیجه به دست آمد که طرح این گونه اپلاینس‌ها یک سری نقصهایی دارد، برای مثال برخی مطالعات نشان می‌دهند که حداکثر دفورمیشن بافت آلوئولار مولر موش در سطح نیرویی بین ۲۰-٤۰ گرم بدست می آید که بالاتر از آن نه دفورمیشن بیشتری ایجاد می شود و نه افزایش بیشتری در حرکت دندان.(۳٦)

قرار بود نیرویی معادل شصت گرم اعمال گردد اما عملا دیده شد که کنترل اپلاینس و اعمال نیروی دقیق عملا امکان‌پذیر نیست. در نتیجه حداقل، سعی شد همه فنرها به یک میزان کشیده شوند. فاصله بین مولرهای اول و دوم به عنوان نشانگر حرکت احتمالی دندان در حین مطالعه اندازه‌گیری شد. ترجیحا یک ساختمان ثابت در فک بالا یا کرانیوم باید به عنوان نقطهٔ مرجع انتخاب شود.(۳۷)، در صورت اعمال نیروی محدودتر و کنترل شده‌تر احتمال رسیدن به نتایج دیگر وجود دارد.

از روغن زیتون به عنوان حلال ویتامین A استفاده گردید تا مقادیر خواسته شده بدست آید. مطالعه ساختار شیمیایی این روغن انجام شد و ملاحظه گردید که خود آن شامل مقادیری از ویتامین A است در نتیجه گروه کنترل دیگری با این روغن درنظر گرفته شد.

در مطالعات حرکت ارتودنتیک دندان، توجه کمی به جنبه‌های ابعاد فیزیولوژیک از قبیل دریفت طبیعی دیستالی مولرها یا رشد مداوم انسیزورها شده است.

دریفت دیستالی ممکن است منجر به کمتر تخمین زدن حرکت مزیالی مولر شود و رشد مداوم انسیزورها ممکن است منجر به ضعف انکوریج و کنترل ناقص جهت نیرو شود که در بسیاری موارد تفسیر اطلاعات را تحت الشعاع قرار می دهند.

آماده سازی هیستولوژیک برای رنگ‌آمیزی معمول H & E در یک روند استاندارد برای تمام نمونه‌ها انجام شد. از مقاطع پاراساجیتال پنج میکرومتر برای ارزیابی تغییرات هیستولوژیک استفاده گردید.

مقطعهایی با بیشترین طول ریشه مزیوباکال انتخاب شدند. عمل کننده در حین ارزیابیها کور بود و هر نمونه حداقل دو بار توسط عمل کننده خوانده شد.

Archive of SID
www.SID.ir

سطح سرمی آلکالین فسفاز به عنوان ماکر ریمودلینگ استخوانی در دانشکدهٔ داروسازی ارزیابی شد. تفاوت معنی‌داری بین گروهها نبود.

نتیجه‌گیری

نتایج با فرض مطالعه در یک راستا نبودند که ممکن است به علت دوزهای محدود مصرف شده و شاید زمان کوتاه مطالعه باشد.

براساس نتایج مطالعه، ویتامین A علی رغم تاثیرات گزارش شده بر استخوان، ریمودلینگ استخوان آلوئولار و حرکت ارتودنتیک دندان را افزایش نداد.

REFERENCES

1. Jackson HA, Sheehan AH. Effects of vitamin A on fracture risk. Ann Pharmacother. 2005 Dec;39(12):2086-90.
2. Kindmark A, Torma H, Johansson A, Ljunghal S, Melhus H. Reverse transcription-polymerase chain reaction assay demonstrates that the 9-cis retinoic acid receptor alpha is expressed in human osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun. 1993 May 14;192(3):1367-72 .
3. Saneshige S, Mano H, Tezuka K, Kakudo S, Mori Y, Honda Y, et al. Retinoic acid directly stimulates osteoclastic bone resorption and gene expression of cathepsin K/OC-2. Biochem J. 1995 August 1;309(Pt 3):721–724.
4. Heath JK, Suva LJ, Yoon K, Kiledjian K, Martin TJ, Rodan GA. Retinoic acid stimulates transcriptional activity from the alkaline phosphatase promoter in the immortalized rat calvarial cell line, RCT-1. Mol Endocrinol. 1992 Apr;6(4):636-46.
5. Ng KW, Gummer PR, Michel angeli VP, Bateman JF, Mascara T, Cole WG, et.al. Regulation of alkaline phosphatase expression in a neonatal rat clonal calvarial cell srain by retinoic acid. J Bone Miner Res. 1988 Feb; 3(1):53-61.
6. Schule R, Umesono K, Mangelsdorf DJ, Bolado J, Pike JW, Evans RM. Jun-Fos and receptors for vitamins A and D recognize a common response element in the human osteocalcin gene. Cell. 1990 May 4;61(3):497-504.
7. Zhoe H, Hammonds RG, Jr., Findlay DM, Fuller PJ, Martin TJ, Ng KW. Retinoic acid modulation of mRNA levels in malignant, nontransformed, and immortalized osteoblasts. J Bone Miner Res. 1991 Jul;6(7):767-77.
8. Mason IJ, Murphy D, Munke M, Francke U, Elliott RW, Hogan BL. Developmental and transformation-sensitive expression of the Sparc gene on mouse chromosome 11. Embo J. 1986 Aug;5(8):1831-7.
9. Kaji H, Sugimoto T, Kanatani M, Fukase M, Kum egawa M, Chihara K. Retinoic acid induces osteoclast-like cell formation by directly acting on hemopoietic blast cells and stimulates osteopontin mRNA expression in isolated osteoclasts. Life Sci. 1995 Apr;56(22):1903-13.
10. Dickson I, Walls J. Vitamin A and bone formation.Effect of an excess of retinol on bone collagen synthesis in vitro. Biochem J. 1985 Mar 15;226(3):789-95.
11. Varghese S, Rydziel S, Jeffrey JJ, Canalis E. Regulation of interstitial collagenase expression and collagen degradation by retinoic acid in bone cells. Endocrinology 1994 Jun;134(6):2438-44.
12. Li XF, Dawson- Houghes B, Hopkins R, Russel RM, Jee WS, Bankson D, Li XL. The effects of chronic vitamin A excess on bone remodeling in aged rats. Proc Soc Exp Biol Med. 1989 Jun;191(2):103-7.

Archive of SID

www.SID.ir

13. Pytlik M, Kaczmarczyk-Sedlak I, Sliwinski L, Janiec W, Rymkie wicz I. Effect of concurrent administration of alendronate sodium and retinol on development of changes in histomorphometric parameters of bones induced by ovariectomy in rats. Pol J Pharmacol. 2004 Sep-Oct;56(5):571-9.
14. Cline JL, Czarnecki-Maulden GL, Losonsky JM, Sipe CR,Sipe CR, Easter RA. Effect of increasing dietary vitamin A on bone density in adult dogs. J Anim Sci. 1997 Nov;75(11):2980-5.
15. Lamster IB, Hartley LJ, Oshrain RL, Gordon JM. Evaluation and modification of spectrophotometric procedures for analysis of lactate dehydrogenase, beta-glucuronidase and arylsulphatase in human gingival crevicular fluid collected with filter-paper strips. Arch Oral Biol. 1985 March;30(3):235-42.
16. Binder T, Goodson J, Socransky S. Gingival fluid levels of acid and alkaline phosphatases. J Periodontal Res. 1987 Jan;22(1):14-9.
17. Shirazi M, Nilforoushan D, Alghasi H, Dehpour AR. The role of nitric oxide in orthodontic tooth movement in rats. Angle Orthod. 2002 Jun;72(3):211-5.
18. Gurton AU, Akin E, Sagdic D, Olmez H. Effects of PGI2 and TxA2 analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement. Angle Orthod. 2004 Aug;74(4):526-32.
19. Taweechaisupapong S, Srisuk N, Nimitpornsuko C, Vattraphoudes T, Rattanayatikul C, Godfrey K. Evening primrose oil effects on osteoclasts during tooth movement. Angle Orthod. 2005 May;75(3):356-61.
20. Collins MK,Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase yhe rate of orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1988 Oct;94(4):278-84.
21. Mavragani M, Brudvik P, Selvig KA. Orthodontically induced root and alveolar bone resorption: Inhibitory effect of systemic doxycycline administration in rats. . Eur J Orthod. 2005 Jun;27(3):215-25.
22. Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clondronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. Eur J Orthod. 2004 Oct;26(5):469-73.
23. Yamasaki K, Miura F, Suda T. prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. J Dent Res. 1980 Oct;59(10):1635-1642.
24. Scheven BAA, Hamilton NJ. Retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulate osteoclast formation by different mechanisms. Bone 1990;11(1):53-59.
25. Hough S, Avioli LV, Muir H, Gelderblom D, Jenkins G, Kurasi H, etal. Effects of hypervitaminosis A on the bone and mineral metabolism of the rat. Endocrinology 1998 June;122(6):2933-2939.
26. Lips P. Hypervitaminosis A and fractures. N Engl J Med. 2003 Jan ;348(23):347-349.
27. Togari A, Kondo M, Matsumoto S. Effects of retinoic acid on bone formation and resorption in cultured mouse calvaria. Gen Pharmacol. 1991;22(2):287-92.
28. Delaisse J-M, Eeckhout Y, Vaes G. Bone-resorbing agents affect the production and distribution of procollagenase as well as the activity of collagenase in bone tissue. Endocrinology 1988 Jul;123(1):264-276.
29. Wolbach SB. Vitamin A deficiency and excess in relation to skeletal growth. J Bone Joint Surg. 1947;29:171-192.
30. Raisz LG. Bone resorption in tissue culture. Factors influencing the response to parathyroid hormone. J Clin Invest. 1965 Jan ;44(1):103-116.
31. Fell HB, Mellanby E. The effect of hypervitaminosis A onembryonic limb-bones cultivated in vitro. J Physiol. 1952 Mar;116(3):320-49.

Archive of SID
www.SID.ir

32. Valentic JP, Elias AN, Weinstein GD. Hypercalcemia associated with oral isotretinoin in the treatment of severe acne. J Am Med Assoc. 1983 Oct;250(14):1890-1899.
33. McGuire J, Lawson JP. Skeletal changes associated with chronic isotretinoin and etretinate administration. Dermatologica. 1987;175(1):169-181.
34. Brudvik P, Rygh P. The repair of orthodontic root resorption: An ultrastructural study. Eur J Orthod. 1995 June; 17(3):189-198.
35. Frankel TL, Seshadri MS, McDowall DB, Cornish CJ. Hypervitaminosis A and calcium-regulating hormones in the rat. J Nutr. 1986 Apr;116(4):578-587.
36. King GJ, Keeling SD, McCoy EA, Ward TH. Measuring dental drift and orthodontic movement in response to various initial forces in adult rats. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1991 May;99(5):456-65.
37. Ashcraft MB, Southard KA, Tolley EA. The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1992 Oct;102(4):310-9

Archive of SID

www.SID.ir