ایمپلنت در استخوان های نامناسب

نویسنده

جورج واتزک

مترجمین

دکتر حامد آتش پنجه

دکتر سید سامان خادمی

سرشناسه	:	واتزک، جورج Watzek, G. Georg
عنوان و نام پدیدآور	:	ایمپلنت در استخوان‌های نامناسب/نویسنده [صحیح: ویراستار] جورج واتزک ؛ مترجمین حامد آتش‌پنجه، سیدسامان خادمی.
مشخصات نشر	:	تهران : شایان نمودار، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	:	۱۴۷ص.: مصور؛ ۲۲ × ۲۹س‌م.
شابک	:	۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۵۰۲-۸
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	عنوان اصلی:. Implants in qualitatively compromised bone , 2004
یادداشت	:	کتابنامه.
موضوع	:	کاشت دندانی -- پیوندهای استخوانی
موضوع	:	Osseointegrated dental implants
موضوع	:	کاشت دندانی -- عوارض و عواقب
موضوع	:	Dental implants -- Complications
شناسه افزوده	:	آتش‌پنجه، حامد، ۱۳۶۵ - ، مترجم
شناسه افزوده	:	خادمی، سیدسامان، ۱۳۷۴-، مترجم
رده بندی کنگره	:	RK۶۶۷
رده بندی دیویی	:	۶۱۷/۶۹۳
شماره کتابشناسی ملی	:	۶۱۱۸۰۹۱

نام کتاب: ایمپلنت در استخوان‌های نامناسب

مترجمین: دکتر حامد آتش پنجه، دکتر سیدسامان خادمی

ناشر: انتشارات شایان نمودار

شمارگان: ۵۰۰ جلد

مدیر تولید: مهندس علی خزعلی

حروفچینی و صفحه آرایی: انتشارات شایان نمودار

طرح جلد: آتلیه طراحی شایان نمودار

نوبت چاپ: اول

تاریخ چاپ: بهار ۱۳۹۹

شابک :۹۷۸-۹۶۴-۲۳۷-۵۰۲-۸

قیمت: ۴ ،۷۰۰ ،۰۰۰ ریال

شایان نمودار

دفتر مرکزی: تهران/ میدان فاطمی/ خیابان چهلستون/ خیابان دوم/ پلاک ۵۰/ بلوک B/ طبقه همکف/ تلفن: ۸۸۹۸۸۸۶۸

وب سایت: shayannemoodar.com

اینستاگرام: Shayan.nemoodar

(تمام حقوق برای ناشر محفوظ است. هیچ بخشی از این کتاب، بدون اجازه مکتوب ناشر، قابل تکثیر یا تولید مجدد به هیچ شکلی، از جمله چاپ، فتوکپی، انتشار الکترونیکی، فیلم و صدا نیست.

این اثر تحت پوشش قانون حمایت از مولفان و مصنفان ایران قرار دارد.)

مقدمه ی مترجم

بی پرده عیان است که یکی از فاکتورهای تعیین کننده‌ی موفقیت در امر ایمپلنت ، شناخت ساختار استخوان ،ناهنجاری‌های وابسته به آن و واکنش های آن به عوامل مختلف (سن ، بیماری ، دارو و...) است .

در این کتاب نویسنده ی محترم ، آقای جورج واتزک با شواهد علمی و عملی که بر مبنای تجربیات اساتید و دانشمندان در امر پزشکی و دندانپزشکی می باشد در تلاش است که با شناخت بسیار وسیعی از ساختار استخوان (فیزیولوژیک و پاتولوژیک) پاسخ های ترمیمی یا تخریبی آن را در مقابل عناصر و فاکتور های مختلف به صورت هیستولوژیک و بالینی بیان کند .

hamedatp110@yahoo.com

فهرست مطالب

فصل اول: مروری بر عوامل مؤثر بر کیفیت استخوان..... ٦

فصل دوم: مکانیزم توسعه دادن، مدلسازی و تحلیل استخوان..... ١٣

فصل سوم: ساختار استخوان آتروفیک آلوئولار ٢٩

فصل چهارم: پرفیوژن استخوان در معرض خطر و پیامدهای آن در درمان ایمپلنت ٣٩

فصل پنجم: ارزیابی کیفیت استخوان: تکنیکها، و محدودیتها..... ٤٧

فصل ششم: دیدگاه های جراحی برای استخوان در معرض خطر ٥٦

فصل هفتم: روشهای تجربی در بازسازی استخوان ٧٩

فصل هشتم: ایمپلنت های در دوران سالخوردگی ٩٤

فصل نهم: ایمپلنتها در کودکان و نوجوانان ١٠٥

فصل دهم: ایمپلنتها در استخوانهای اشعه داده شده..... ١١٧

فصل یازدهم: لیزرها در دندانپزشکی ایمپلنت ١٣١

واژه نامه ١٣٩

فصل ۱ مروری بر عوامل مؤثر بر کیفیت استخوان

اصطلاح "کیفیت استخوان"هر تعریفی، مانند استخوان ساییده شده، که از آن مشتق می شود را در بر می گیرد . متخصصان داخلی که بیماران مبتلا به پوکی استخوان را معاینه کردند استخوان ساییده شده را با خطر شکستگی‌های مهره‌ای یا شکستگی‌های دیگر مرتبط می‌دانند. از نظر ارتوپدها، استخوان‌های ساییده شده بعد از جراحات، شکستگی‌ها، و یا استئوتومی با پتانسیل بازسازی ضعیفی همراه است. از نظر پزشکان ایمپلنت (کاشت)، کیفیت استخوان ، تعیین کننده ی موفقیت پیوند استخوان و حفظ ایمپلنت ها در استخوان آلوئول است. اگر کیفیت استخوان ضعیف باشد، در هنگام قرار دادن ایمپلنت های دندانی باید احتیاط شود، یا باید اقدامات مربوطه انجام شود. در کل، کیفیت استخوان، وضعیت فعلی استخوان را توصیف می کند و به پیش بینی نتایج درمان کمک می کند. با توجه به این تعریف، استخوان ساییده شده ، بدون انجام اقدامات مربوطه، یک نتیجه ضعیف را به دست خواهد داد . بنابراین، در طبقه بندی کیفیت استخوان،در دندانپزشکی ایمپلنت، باید عوامل مهم برای پیوند استخوان ایمپلنت در نظر گرفته شود. این عوامل شامل حجم و ساختار استخوان، و همچنین عوامل سلولی و عروقی است و تا حدودی توسط واتزک و گربر در سال ۲۰۰۲ توضیح داده شده است.

عوامل مورفولوژیک

چند نویسنده، استخوان آلوئولار را با استفاده از حجم آن دسته‌بندی کرده‌اند. طبقه‌بندی آنها بر اساس تجزیه و تحلیل مقطعی از استخوان فک بالا و فک پایین است و به توصیف شدت آتروفی (تحلیل بافت‌ها و اندام ها) در پاسخ به از دست دادن دندان و سایر شرایط کمک می کند. Lekholm و Zarb پنج نوع (A تا E) آتروفی (تحلیل بافت ها و اندام ها) استخوان آلوئول را شناسایی کردند.

در حالی که استخوان نوع A هیچ نوع علائمی از آتروفی را نشان نمی‌دهد، حجم استخوان در استخوان نوع C و D فک بالا و نوع B و C در فک فک پایین کاهش می‌یابد به طوری که شرایط برای قرار گیری ایمپلنت خیلی بد است. طبقه بندی مشابهی توسط Atwood ، Fallschüssel، و Cawood و Howell پیشنهاد شده است. اینها در ۶ نوع کلاسه از بین رفتن استخوان طبقه بندی می شوند، که ساکت های تحمل کننده دندان ، پایین ترین طبقه و لبه های آلوئولار اولیه (به اندازه اولیه) بالاترین طبقه را نشان می‌دهند. گروه های متوسط، لبه هایی را لبه چاقویی نامیده می شود، توضیح می‌دهد. از لحاظ عددی، حجم استخوانی با حداقل ۱۰ میلی‌متر در بعد عمودی و ۵ میلی متر در بعد افقی برای قرار دادن موفقیت آمیز ایمپلنت مورد نیاز است. ابعاد عمودی و افقی در محل قرار گیری متغیرهای خارجی مهمی برای تعریف استخوان آسیب دیده (ساییده شده) هستند و باید قبل از جاگذاری ایمپلنت مورد توجه قرار گیرند.

عوامل درونزا

عوامل سلولی

مشخص کردن عوامل سلولی که نشان می دهد که آیا استخوان ساییده شده یا نه، نیازمند درک مکانیسم های بازسازی استخوان است. همانند ترمیم زخم و شکستگی، جاگذاری ایمپلنت های دندانی با یک واکنش التهابی موضعی در شکاف باریک بین سطح ایمپلنت و استخوان آن ناحیه همراه است. در طول هموستاز ،

این فاصله به طور موقت با ماتریس برون سلولی غنی از فیبرین پر می شود، که در آن پلاکت های فعال شده انباشته شده و محتوای گرانول‌هایشان را آزاد می کنند.این گرانول ها شامل عوامل رشد، مانند فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت (PDGF)و تبدیل کننده ی فاکتور رشد β (TGF-B) و همچنین کموکاین‌ها که گرانولوسیت‌های نوتروفیل و مونوسیت‌ها / ماکروفاژها را به محل آسیب جذب می کنند، می باشد. سلول‌های دوم آنزیم‌های پروتئولیتیک را نشان می‌دهند که ماتریکس غنی از فیبرین و عوامل رشد، مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF) و PDGF ، که در رگ‌زایی و انتقال مزانشیمال سلول‌های بنیادین نقش دارد را تحلیل می‌کند. سلول‌های بنیادین مزانشیمی می‌توانند به صورت انواع سلول‌های مختلف، از جمله سلول‌های تشکیل دهنده استخوان (osteo-blasts)، تفکیک شوند. هنگامیکه که ماتریکس غنی از فیبرین با بافت التیامی عروقی خوب جایگزین می شود، استخوان های بافت شروع به تشکیل شدن می کنند. این، بعدها توسط استخوان لاملار در فرایند بازسازی جایگزین می شود. هر گونه خطا در توالی این موارد ممکن است باعث آسیب رساندن به پیوند استخوان شود و باعث "ساییدگی استخوان "گردد .

در این فرایند، عوامل زیر اهمیت خاصی دارند:

ماتریکس غنی از فیبرین و پلاکت خون

هنگامی که ایمپلنت جاگذاری می شود، رگ های خونی صدمه می بینند و لخته های خون تشکیل می شوند. فیبرین، گلبول های قرمز و پلاکت ها به سطح ایمپلنت وصل می شوند و فاصله بین ایمپلنت و استخوان پری ایمپلنت را پر می کنند. فیبرین ، عروق خونی صدمه دیده را مسدود می کند و یک چارچوب برای انتقال سلول ها به محل صدمه دیده ایجاد می کند. پس از فعال شدن، پلاکتها عوامل متعدد رشد را آزاد می کنند. این که آیا اجزای ماتریکس غنی از فیبرین و تعداد پلاکت ها برای تعیین کیفیت استخوان مهم است یا نه، هنوز معلوم نیست.

بافت التیامی و سلول های التهابی

هنگامی که پلاکت ها فعال می شوند، لکوسیت ها و مونوسیت‌ها وارد لخته می شوند و جایگزینی آن با بافت التیامی را آغاز می‌کنند. مطالعات بهبودیِ زخم نشان داده اند که بر خلاف لکوسیت‌ها، مونوسیت ها و ماکروفاژها نقش مهمی در بازسازی بافت بازی می کنند. در نتیجه، منوسیت ها / ماکروفاژها همچنین نقش بالقوه ای در استئوآرژیته شدن دارند. علاوه بر فاکتورهای رشد و کموکاین ها، مونوسیت ها، سیتوکین ها ، پروتئین التهابی مانند اینترلوکین-۱ (IL-۱)، IL-۶ و عامل نکروز تومور (TNF-a) را آزاد می کنند. این تولید محلی ، پروستاگلاندین ها را افزایش می دهند. هنگامی که تولید پروستاگلاندین ها مهار می شود، بهبود شکستی کاهش می یابد. این به احتمال زیاد در مورد پیوند استخوانی نیز صادق است.

سلول‌های بنیادین مزانشیمی و سلول‌های سازنده استخوان

سلول‌های بنیادین مزانشیمی همچنین به محل آسیب های اخیر استخوان می روند. این سلول‌ها، هرچند به ندرت، بسیار نافذ هستند، می‌توانند به سلول‌های مختلف سلولی نظیر سلول‌های سازنده استخوان، کندروسیت‌ها و آدیپوسیت ها تقسیم شوند. آنها توسط هورمون‌های سیستماتیک نظیر استرادیول و عوامل محلی مانند پروتئین‌های مورفوژنیک استخوانی (BMPs) و تنش اکسیژن کنترل می‌شود. تنش‌های بالای اکسیژن عامل استخوان سازی است، در حالی که تراکم‌های کم اکسیژن (هیپوکسی) باعث توسعه کندروسیت‌ها می شود. این رویداد ، علت اینکه چرا آنژیوژنز برای تمایز استخوان سازی سلول های بنیادین مزانشیمی ضروری است را توضیح می‌دهد. سن بیمار نیز ممکن است بر بازسازی استخوان تأثیر بگذارد. این که آیا تعداد سلول های بنیادی مزانشیمی با سن کاهش می یابد، هنوز هم ناشناخته است. اگر هم چنین باشد، پتانسیل ترمیم کاهش خواهد یافت. **با افزایش سن، سلول‌های بنیادی مزانشیمی بیشتری ممکن است به جای استوبلاست ها به آدیپوسیت های متفاوتی تبدیل شوند** . چنین تغییراتی در رابطه با سن در الگوی دگرگونی می‌تواند به طور بالقوه در پیوند استخوانی ایمپلنت نقش داشته باشد و به عنوان یکی از متغیرهای تعیین کننده کیفیت ضعیف استخوان عمل می کند.

پروتئین های مورفوژنیک استخوان

هنگامی که سلول های بنیادی مزانشیمی به سمت محل آسیب دیده جذب می شوند، تکثیر و تفکیک خواهند شد . هر یک از این مراحل توسط عوامل محلی، از جمله اعضای BMP، کنترل می شود. در طول تکامل جنینی ، BMPها مورفوژنز هستند. آنها در محل های بازسازی استخوان بسیار واضح اند و دارای پتانسیل استخوان سازی هستند. میزان آشکاری موضعی BMP ممکن است در پیوند استخوانی ایمپلنت نقش داشته باشد .

استئوکلاست ها (سلول های تجزیه کننده استخوان ها)

بـر خـلاف استئوبلاسـت ها(سـلول هـای اسـتخوان سـاز) کـه اسـتخوان جدیـد تشـکیل مـی دهنـد، استئوکلاسـت هـا متعلق به گروهـی از مونوسـیت هـا / ماکروفاژهـا هسـتند کـه باعـث تحلیـل (بازجـذب) اسـتخوان مـی شـوند. استئوکلاسـت هـا باعـث تحلیل شـدید اسـتخوان در هنـگام التهـاب مزمـن مـی شـوند، کـه ایـن امـر بـه ظاهـر باعـث از بین رفتـن ایمپلنت مـی شـود، در حالی که آنهـا نیازمنـد حـذف بافـت اسـتخوانی مـرده پـس از سـوراخ کردن اسـتخوان میزبـان و جاسـازی ایمپلنـت هـا هسـتند. ایـن بـه ایـن معنـی اسـت که استئوکلاسـت ها به ایجـاد پیوند اسـتخوانی کمک مـی کننـد و بنابرایـن ممکن اسـت بـه عنـوان متغیر دیگـری برای تعریـف کیفیـت اسـتخوان بـه کار رونـد.

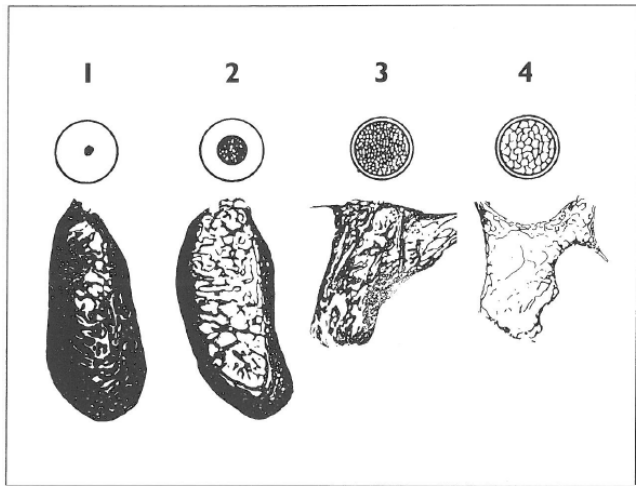
عوامل ساختاری

در حـال حاضـر، طبقـه بنـدی توصیف شـده توسـط Lekholm و Zarb بـه طـور گسـترده ای برای ارزیابـی عوامل سـاختاری بالینی (شـکل ۱-۱ a) اسـتفاده می شـود. آن چهار نوع کیفیت اسـتخوانی را تعیین مـی کند:

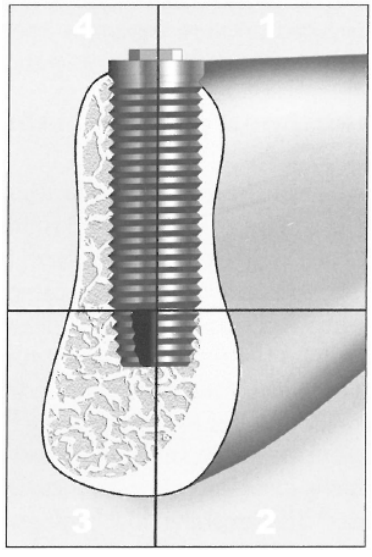
- نوع ۱: استخوان کورتیکال (غشایی) خیلی همگن
- نـوع ۲: یـک لایـه ضخیـم کورتیـکال که با اسـتخوان اسـفنجی متراکـم احاطه شـده اسـت
- نـوع ۳: لایـه غشـایی نـازک کـه بـا اسـتخوان اسـفنجی متراکم احاطه شـده اسـت
- نـوع ۴: یـک لایـه غشـایی نـازک که بـا اسـتخوان اسـفنجی که دارای سـاختار سسـت اسـت احاطه شـده .

ایـن طبقـه بنـدی شـرایط واقعـی را سـاده می کنـد، به طـوری که اسـتخوان آلوئـولار خیلـی زیـاد در هـر منطقـه تغییـر مـی کنـد و مناطـق قدامـی و خلفـی فـک نمـی تواننـد بـه سـادگی بـا کیفیت اسـتخوانی مشـخص شـوند (شـکل ۱-۱ ب) . این بیان ، دلیل اینکه چـرا جـذب انـرژی دوگانـه اشـعه ایکـس ، (روشـی قوی کـه برای تعریف پوکی اسـتخوان سـازمان بهداشـت جهانی اسـتفاده شـده) ، بـرای ارزیابـی کیفیـت اسـتخوان در ایـن چهار نـوع جایی نـدارد را توضیـح مـی دهد.

شکل ۱-۱. طبقه بندی کیفیت استخوان Lekholm و Zarb



شـکل a ۱-۱ چهـار نـوع کیفیـت اسـتخوان توسـط Lekholm و Zarb، همـراه بـا نمونـه هـای معمولـی از بخـش هـای کلسـیم زدایی نشـده (جدا کـردن کلسـیم از اسـتخوان) دارای پایه نـازک فک بالا و فک پایین انسـان تعریف شـد (لکه فون کوسـا): نوع ۱ شـامل اسـتخوان کورتیکال(غشـایی) اسـت؛ نـوع ۲ دارای یـک قسـمت غشـایی ضخیـم و یـک منطقـه اسـفنجی متغیر اسـت. نـوع ۳ یـک بخـش غشـایی نـازک و یـک قسـمت اسـفنجی متراکـم را نشـان مـی دهـد؛ در حالـی کـه نـوع ٤ شـامل یـک لایه فشـرده بسـیار نـازک و اسـتخوان اسـفنجی بـا چگالـی کاهش یافته اسـت.



شـکل b ۱-۱ مناطـق مختلـف مـکان یـک ایمپلنـت منفـرد ممکـن اسـت بـا انـواع مختلـف اسـتخوان مشـخص شـود؛ در اینجـا، تمـام چهـار نـوع اسـتخوان در یـک محـل ایمپلنت نشـان داده شـده اسـت. بسـته بـه کیفیت سـاختاری اسـتخوان، تغییر تماس اسـتخوان بـا ایمپلنـت بلافاصله بعد از کاشـت محـدود می شـود. بنابراین، سـاختار اسـتخوان میزبـان، پایداری ایمپلنـت اولیـه را تعییـن مـی کند.

در عوض، این ارزیابی به صورت دستی بر اساس تجربه جراح انجام می شود. در نتیجه، تغییرپذیری بین مشاهده کنندگان بسیار قابل توجه است. برای جاگذاری ایمپلنت ها توموگرافی کامپیوتری و اندازه گیریِ گشتاور مورد نیاز بود. تجزیه و تحلیل فرکانس رزونانس پایداری ایمپلنت که برای ارزیابی پیوند استخوانی استفاده می شود، یک ابزار دیگر بر اساس عوامل ساختاری است. با این حال، هیچ یک از این تکنیک ها هنوز به عنوان مرجعی برای تعیین کیفیت استخوان از لحاظ ویژگی‌های ساختمانی پذیرفته نشده است.

(Lekholm) و Zarb نشان دادند که ایمپلنت های نوع ۱ در استخوان نوع ۳ به طور بالینی به خوبی عمل می کنند. اما در مقابل، برای ایمپلنت های قرار داده شده در استخوان نوع ۴، میزان موفقیت طولانی مدت نسبتا پایین است (۵۰٪ تا ۹۴٪). میزان شکست بالا به پایداری اولیه ضعیف ایمپلنت ها در استخوان نوع ۴ مربوط می شود ، که پیوند استخوانی موفقیت آمیزی را ایجاد نمی کند. استراتژی های مختلفی برای افزایش پایداری ایمپلنت اولیه در استخوان نوع ۴، از جمله متراکم کردن دستی استخوان پری ایمپلنت یا قرار دادن ایمپلنت در استخوان های مخالف یا مجاور استخوان کورتیکال (غشایی) توسعه یافته اند. در هر دو، استخوان میزبان از لحاظ ساختاری تغییر یافته است، انکوریج ایمپلنت بهبود یافته، و زمان پیوند استخوانی کوتاه شده است. ایمپلنت های دارای سطح خشن یکی دیگر از گزینه ها برای افزایش میزان موفقیت طولانی مدت هستند. سطوح خشن آنها سبب افزایش رشد استخوان در طول پیوند استخوانی می شود.

همانند مقادیر نسبی استخوان غشایی و اسفنجی، ساختار اسفنجی دارای برخی نشانه ها درباره کیفیت استخوان می‌باشد. استخوان اسفنجی با مغز استخوان، منبع استخوان سازها و استئوکلاست ها پر شده است و میزان تبدیل بیشتری نسبت به استخوان غشایی دارد. در نتیجه، واکنش بیشتری نسبت به عوامل موضعی و سیستمیک که بر روی بازسازی استخوان اثر می گذارند، نشان می دهند. مطالعات هیستومورفومتری اختلاف در حجم استخوان اسفنجی بین مردان و زنان، بین فک بالا پایین و بین مناطق آلوئولار قدامی و خلفی را نشان داده اند. مردان عموما دارای حجم استخوان اسفنجی بیشتری نسبت به زنان هستند، شاید این خود علتی است که در زنان تحلیل استخوانی در دوران بعد از یائسگی بیشتر رخ می دهد. در ناحیه مولار، حجم استخوان اسفنجی کمتر از ناحیه قدامی است. چگالی استخوان اسفنجی در فک پایین بیشتر از فک بالا است. اگر چه این داده ها به خوبی با مشاهدات لخوم و زارب همخوانی دارند، اما هنوز مشخص نیست که آیا ساختار اسفنجی به تنهایی می تواند به عنوان پیش بینی کننده ی موفقیت آمیز پیوند استخوانی استفاده شود یا نه.

عوامل عروقی

ماکرو پرفیوژن و میکرو پرفیوژن

بر خلاف عوامل سلولی و ساختاری تعریف شده، در حال حاضر اینکه چرخش ماکروی استخوان آلوئولار نقش اصلی در موفقیت پیوندی استخوانی دارد، شناخته نشده است، اگرچه فراهم کردن میزان مناسبی از استخوان میزبان به صورت قطعی هم برای هیلینگ ایمپلنت و هم تشخیص طولانی مدت مهم است (فصل ۲). هر گونه آسیب به عروق اصلی که به فراهم کردن مواد مغذی در منطقه استخوان مورد نظر کمک می کند، علت تغییرات استخوان محلی است.

تقلیل (شکستگی) پریوستئال بیش از حد به همراه ساییدگی شدید استخوان زیرین ممکن است به طور قابل توجهی پرفیوژن استخوان محلی را به خطر بیاندازد و در نهایت منجر به تحلیل (از بین رفتن) استخوان آلوئول اکلوزال شود. بنابراین، جراحی باید خطر چرخش میکرو و ماکروی محلی را به حداقل برساند، در عین حال باید از خطرات تکنیک های " سوراخ کلیدی "، که شامل دسترسی حداقل به جراحی است، و توانایی جراح برای دیدن محل قرار گیری ایمپلنت را محدود می کند، اجتناب شود.

شواهدی از مطالعات متعددی وجود دارد که نشان می دهد، برخلاف توصیفات کتاب های درسی کلاسیک آناتومی، هم چرخش میکرو و هم چرخش ماکرو به هیچ وجه غیر قابل تغییر نیستند. آنها در عوض در معرض پیچش شدید ناشی از آتروفی استخوان آلوئول که در اثر از بین رفتن دندان ایجاد می شود، قرار دارند. بعضی از محققان حتی درباره یک حلقه معیوب حقیقی صحبت می کنند که در آن آتروفی و چرخش لبه آلوئول یکدیگر را تقویت می کنند. در افرادی که دندان طبیعی دارند استخوان میزبان از طریق رگ های اصلی مرکزی تغذیه می شود. با افزایش از بین رفتن دندان، تعداد و اندازه این عروق کاهش می یابد و غدد عروقی ضریعی افزایش می یابد.

درک کافی از الگوی توزیع عوامل عروق اصلی ، جراح را قادر می سازد تا برش ها را بدون آسیب رساندن به این عروق ها انجام دهد، به طوری که پرفیوژن بخش آلوئولاری مد نظر، مورد توجه قرار گیرد. آسیب های حین جراحی در رگ های اصلی محلی ممکن است منجر به تحلیل رفتن غیر قابل انتظارِ شدید استخوان محلی و یا ترمیم ضعیف پیوند ها و ایمپلنت‌ها شوند.

آنژیوژنز (رگزایی)

رگ‌های خونی به وجود آمده از ساختارهای عروقی موجود (آنژیوژنز)، بافت‌های تازه تشکیل شده (به عنوان مثال، بافته شده با استخوان) را با مواد مغذی و اکسیژن تغذیه می کنند. VEGF و bFGF این تغذیه کردن را به خطر می اندازد. تجزیه و تحلیل های بافت شناسی ، ارتباط بین ظاهر VEGF و توسعه کانال های چرخش میکرو در شکاف بین ایمپلنت و استخوان پری ایمپلنت را تایید کرده است. عروق خونی توسط پری سایت ها (یک یاخته کوچک جنینی در امتداد مویرگ‌ها) احاطه شده اند که قادر به تمایز به سلول های استئوژنیک هستند. رشد رگ های خونی احتمالا در بازسازی استخوان نقش عمده ای ایفا می کند. در یک مدل شکستگی، نشان داده شد که مواد ضد آنژیوژنز (رگزایی) از هیلینگ (بهبود) شکستگی جلوگیری می کنند. آنژیوژنز آسیب دیده ممکن است یکی از مکانیزمهایی باشد که باعث پایین بودن میزان موفقیت پیوند استخوانی در استخوان های دارای ساختار ضعیف است، زیرا رشد رگ های خونی در اطراف ایمپلنت ناپایدار قطع شده است. در مقابل، ایمپلنت های پایدار، دارای پیوند استخوانی موفق هستند. این نشان می دهد که حتی استخوان دارای ساختار ضعیف دارای پتانسیل بازسازی مناسب است.

نتیجه‌گیری

عوامل سلولی مانند مونوسیت ها، سلول های بنیادی مزانشیمی و استئوکلاست ها، و همچنین عوامل عروقی، از جمله فراهم کردن مواد مغذی برای استخوان میزبان و سلول های درگیر در آنژیوژنز، باید همراه با عوامل ساختاری توصیف شده توسط Lekholm و Zarb، در تشخیص استخوان ساییده شده، در نظر گرفته شوند. این موارد در فصل های بعدی مورد توجه قرار گرفته است.

References

1. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002;359:2018–2026.
2. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 2002;359:1929–1936.
3. Karladani AH, Granhed H, Karrholm J, Styf J. The influence of fracture etiology and type on fracture healing: A review of 104 consecutive tibial shaft fractures. Arch Orthop Trauma Surg 2001;121:325–328.
4. Trumble SJ, Mayo KA, Mast JW. The periacetabular osteotomy. Minimum 2-year follow-up in more than 100 hips. Clin Orthop 1999;363:54–63.
5. Engquist B, Bergendal T, Kallus T, Linden U. A retrospective multicenter evaluation of osseointegrated implants supporting overdentures. Int J Oral Maxillofac Implants 1988; 3:129–134.
6. Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: The Toronto study. Part I: Surgical results. J Prosthet Dent 1990;63:451–457.
7. Watzek G, Gruber R. Morphologic and cellular parameters of bone quality. J Appl Osseointegration Res 2002;3:3–8.
8. Neukam FW, Kloss FR. Compromised jawbone quality and its influence on oral implant placement. In: Zarb GA, Lekholm U, Albrektsson T, Tennebaum H (eds). Aging, Osteoporosis, and Dental Implants. Chicago: Quintessence, 2002:85–97.
9. Atwood DA. Postextraction changes in the adult mandible as illustrated by microradiographs of midsagittal sections and serial cephalometric roentgenograms. J Prosthet Dent 1963;13:810–824.
10. Atwood DA. Reduction of residual ridges: A major oral disease entity. J Prosthet Dent 1971;26:266–279.
11. Fallschüssel GKH. Untersuchungen zur Anatomie des zahnlosen Oberkiefers. Z Zahnärztl Implantol 1986;41:64–72.

12. Cawood JI, Howell RA. A classification of the edentulous jaws. Int J Oral Maxillofac Surg 1988;17:232–236.
13. Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Growth factor regulation of fracture repair. J Bone Miner Res 1999;14:1805–1815.
14. Clark RA. Fibrin and wound healing. Ann N Y Acad Sci 2001;936:355–367.
15. Klinger MH. Platelets and inflammation. Anat Embryol (Berl) 1997;196:1–11.
16. Schenk RK, Buser D. Osseointegration: A reality. Periodontol 2000;17:22–35.
17. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. N Engl J Med 1999;341:738–746.
18. Park JY, Davies JE. Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. Clin Oral Implants Res 2000;11:530–539.
19. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S, Robey PG. Bone marrow stromal stem cells: Nature, biology, and potential applications. Stem Cells 2001;19:180–192.
20. Bruder SP, Fink DJ, Caplan AI. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. J Cell Biochem 1994;56:283–294.
21. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. Am J Pathol 1975;78:71–100.
22. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. J Bone Miner Res 2002;17:963–976.
23. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocr Rev 1999;20:345–357.
24. Gruber R, Mayer C, Schulz W, et al. Stimulatory effects of cartilage-derived morphogenetic proteins 1 and 2 on osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. Cytokine 2000;12:1630–1638.
25. Gruber R, Mayer C, Bobacz K, et al. Effects of cartilage-derived morphogenetic proteins and osteogenic protein-1 on osteochondrogenic differentiation of periosteum-derived cells. Endocrinology 2001;142:2087–2094.
26. D'Ippolito G, Schiller PC, Ricordi C, Roos BA, Howard GA. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. J Bone Miner Res 1999;14:1115–1122.
27. Huibregtse BA, Johnstone B, Goldberg VM, Caplan AI. Effect of age and sampling site on the chondro-osteogenic potential of rabbit marrow-derived mesenchymal progenitor cells. J Orthop Res 2000;18:18–24.
28. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev 2000;21:115–137.
29. Bryant SR. The effects of age, jaw site, and bone condition on oral implant outcomes. Int J Prosthodont 1998;11:470–490.
30. Bostrom MP. Expression of bone morphogenetic proteins in fracture healing. Clin Orthop 1998;355(suppl):S116–S123.
31. Reddi AH. Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration. Nat Biotechnol 1998;16:247–252.
32. Groeneveld EH, Burger EH. Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration. Eur J Endocrinol 2000;142:9–21.
33. Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. J Periodontol 1999;70:139–150.
34. Jiang Y, Mehta CK, Hsu TY, Alsulaimani FF. Bacteria induce osteoclastogenesis via an osteoblast-independent pathway. Infect Immun 2002;70:3143–3148.
35. Haider R, Watzek G, Plenk H. Effects of drill cooling and bone structure on IMZ implant fixation. Int J Oral Maxillofac Implants 1993;8:83–91.
36. Minkin C, Marinho VC. Role of the osteoclast at the bone-implant interface. Adv Dent Res 1999;13:49–56.
37. Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation. In: Brånemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T (eds). Tissue-Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry. Chicago: Quintessence, 1985:199–209.
38. Watzek G, Ulm C. Compromised alveolar bone quality in edentulous jaws. In: Zarb G, Lekholm U, Albrektsson T, Tenebaum H (eds). Aging, Osteoporosis, and Dental Implants. Chicago: Quintessence, 2002:67–84.
39. Ulm C, Kneissel M, Schedle A, et al. Characteristic features of trabecular bone in edentulous maxillae. Clin Oral Implants Res 1999;10:459–467.
40. Ulm CW, Kneissel M, Hahn M, Solar P, Matejka M, Donath K. Characteristics of the cancellous bone of edentulous mandibles. Clin Oral Implants Res 1997;8:125–130.

41. Norton MR, Gamble C. Bone classification: An objective scale of bone density using the computerized tomography scan. Clin Oral Implants Res 2001;12:79–84.
42. Friberg B, Sennerby L, Grondahl K, Bergstrom C, Back T, Lekholm U. On cutting torque measurements during implant placement: A 3-year clinical prospective study. Clin Implant Dent Relat Res 1999;1:75–83.
43. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Brånemark fixtures in type IV bone: A 5-year analysis. J Periodontol 1991;62:2–4.
44. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U. A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. Int J Oral Maxillofac Surg 1999;28:297–303.
45. Meredith N, Alleyne D, Cawley P. Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. Clin Oral Implants Res 1996; 7:261–267.
46. Martinez H, Davarpanah M, Missika P, Celletti R, Lazzara R. Optimal implant stabilization in low density bone. Clin Oral Implants Res 2001;12:423–432.
47. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: The osteotome technique. Compend Contin Educ Dent 1994;15:152–162.
48. Ivanoff CJ, Grondahl K, Bergstrom C, Lekholm U, Brånemark P-I. Influence of bicortical or monocortical anchorage on maxillary implant stability: A 15-year retrospective study of Brånemark System implants. Int J Oral Maxillofac Implants 2000;15:103–110.
49. Sennerby L, Thomsen P, Ericson LE. A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone. Int J Oral Maxillofac Implants 1992;7:62–71.
50. Zechner W, Tangl S, Fürst G, et al. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants. A histologic and histomorphometric study in minipigs. Int J Oral Maxillofac Implants 2003;18:15–22.
51. Khang W, Feldman S, Hawley CE, Gunsolley J. A multicenter study comparing dual acid-etched and machined-surfaced implants in various bone qualities. J Periodontol 2001;72:1384–1390.
52. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. Int J Prosthodont 1998;11:391–401.
53. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. N Engl J Med 1995;332:305–311.
54. Joos U, Gernet W, Muzzulini F. Mandibular resorption following vestibuloplasty and lowering the floor of the mouth. Dtsch Zahnärztl Z 1982;37:117–120.
55. Hjorting-Hansen E, Adawy AM, Hillerup S. The pattern of postoperative bone resorption following mandibular vestibulolingual sulcoplasty with free skin graft. J Oral Maxillofac Surg 1983;41:358–364.
56. Shibayama Y, Nishimoto M, Nakata K. Microvascular events in bone marrow related to development of and recovery from bone atrophy in thiopeta-treated rats. Exp Toxicol Pathol 1993;45:129–133.
57. Staudt J, Breustedt A, Kunz G, Wilcke G. Untersuchungen über die Besonderheiten der arteriellen Versorgung im Kopfbereich beim alten Menschen. Verh Anat Ges 1977; 71:725–729.
58. Soikkonen K, Wolf J, Hietanen J, Mattila K. Three main arteries of the face and their tortuosity. Br J Oral Maxillofac Surg 1991;29:395–398.
59. Solar P, Geyerhofer U, Traxler H, Windisch A, Ulm C, Watzek G. Blood supply to the maxillary sinus relevant to sinus floor elevation procedures. Clin Oral Implant Res 1999;10:34–44.
60. Bahat O. Treatment planning and placement of implants in the posterior maxilla. Report of 732 consecutive Nobelpharma implants. Int J Oral Maxillofac Implants 1993;8: 151–161.
61. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. Nature 1997;386: 671-674.
62. Cornelini R, Artese L, Rubini C, et al. Vascular endothelial growth factor and microvessel density around healthy and failing dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants 2001; 16:389–393.
63. Doherty MJ, Ashton BA, Walsh S, Beresford JN, Grant ME, Canfield AE. Vascular pericytes express osteogenic potential in vitro and in vivo. J Bone Miner Res 1998;13:828–838.
64. Hausman MR, Schaffler MB, Majeska RJ. Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis. Bone 2001;29:560–564.

مکانیزم توسعه دادن، مدل‌سازی و تحلیل استخوان فصل ۲

پارامترهای کیفیت استخوان آلوئولار باید میزان موفقیت درمان ایمپلنت های دندانی را پیش بینی کند. با این حال، برخلاف آناتومی ستون فقرات و گردن فمور که در آن تراکم مواد معدنی استخوان با ریسک شکست ارتباط نزدیکی دارد و به همین دلیل یک پارامتر پذیرفته شده برای تعریف ساییدگی استخوان با توجه به پوکی استخوان است، آناتومی منطقه آلوئولار با توجه به نسبت استخوان غشایی به استخوان اسفنجی ناهمگن است. بنابراین، طبق گفته های لخم و زارب در سال ۱۹۸۵، تعریف فعلی از کیفیت استخوان فک بدون دندان بر اساس این نسبت است. همانطور که در فصل ۱ توضیح داده شد، این سیستم، چهار نوع کیفیت استخوانی که از نوع (اغلب استخوان غشایی همگن) تا نوع ۴ (یک لایه نازک از استخوان غشایی که استخوان کم تراکم اسفنجی را احاطه کرده است) دسته بندی می شوند را تعیین می‌کند. (به شکل ۱-۱ نگاه کنید) این طبقه بندی به صورت دستی بر اساس تجربه جراح انجام می‌شود. بعلاوه ، کیفیت استخوان آلوئولار در حال حاضر با اندازه گیری گشتاور برشی (Cutting torque)، توسط توموگرافی کامپیوتری و تجزیه و تحلیل فرکانس رزونانس تعیین می شود.

در حالی که این روش های تجزیه و تحلیل کیفیت استخوان آلوئولار هنوز مفید هستند، در اصل یک سیستم بهبود یافته کیفیت استخوان براساس پارامترهای سلولی برای بازسازی استخوان ها خواهد بود. این روش به پزشک اجازه می دهد تا نقاط ضعف درمان با ایمپلنت را بر اساس توانایی استخوان بیمار برای هیلینگ خود ، به عنوان مهمترین عامل در موفقیت جاگذاری ایمپلنت ، را ارزیابی کند. با این حال، برای آغاز روند توسعه چنین رویکردی، ابتدا باید مکانیسم ها و فرآیندهای سلولی درگیر در توسعه، بازسازی و تحلیل استخوان، که در این فصل بیان می شود، درک شوند.

توسعه استخوان

توسعه استخوان‌های جنینی یک فرآیند بسیار دقیق است که به صورت یکی از دو روش زیر رخ می دهد: دورن غشایی یا درون غضروفی. در طی استخوان‌سازی غشایی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به مناطق عروقی غنی از کلاژن نقل مکان می کنند، جایی که سلول‌ها در آن متراکم هستند. درون این ساختارها، که شبیه عناصر اسکلت هستند، سلول های بنیادی مزانشیمی به استئوبلاست ها تفکیک می شوند، که یک ماتریس غنی از کلاژن را تولید می کنند که بعدا به استخوان بافته شده تبدیل می شود. تفکیک استخوان از سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیاز به توصیف عوامل رونویسی ژن Cbfal و osterix دارد (یک پروتئین انگشتی رونویسی روی حاوی فاکتور کپی ژن که در Cbfal اصلی عمل می کند). استخوان به وجود آمده در ابتدا به صورت یک شبکه اسفنجی شکل می گیرد که یک چهارچوب برای پر شدن با استخوان لاملار فراهم می کند. عناصر اسکلتی بالای جمجمه و استخوان صورت (استخوان فرونتال، استخوان پاریتال، و بخشی از استخوان تمپورال و استخوان آکسیپتال) و قسمتهایی از فک پایین و استخوان ترقوه از استخوان درون غشایی به وجود می آیند. تشکیل استخوان درون غشایی همچنین در مراحل اولیه ترمیم و بازسازی شکستگی استخوان در اطراف ایمپلنت های دندانی رخ می دهد. بیشتر قسمت های اسکلت محوری و زائده ای ، بوسیله استخوان سازی درون غضروفی ایجاد می شود، که در آن سلول های متراکم بنیادی مزانشیمی به بخش های غضروفی تقسیم می شوند. در این مورد نشان دادن عامل رونویسی ژن Sox-۹ ضروری است. استراحت، تکثیر و کندوریست های(سلول های غضروفی) پری هیپوتروفی کلاژن نوع IIb را تعریف می کنند، که یک نسخه نواری از نوع کلاژن

II است کـه مخصـوص کندوریسـت هـای بالـغ و دیگـر پروتئیـن های غیـر کلاژنی ماننـد پروتئوگلیکان اگریکان اسـت. پس از تفکیک بیشـتر، کاندروسـیت‌های هیپرتروفیـک عمدتـا کلاژن نـوع X را بیـان می‌کننـد. کندوریسـت‌های (سـلول‌های غضروفـی) هیپرتروفـی شـده همچنیـن می‌توانـد یـک ماتریـس مینرالیـزه را ایجـاد کند کـه هنگامی که سـلول هـا تحـت آپوپتـوز قـرار مـی گیرنـد در محل خـود برجای مـی ماند. در مجـاورت کندوریسـت هـای هیپرتروفـی، سـلول هـای بنیـادی مزانشـیمی در غشـا بـه استئوبلاسـت هـا تقسـیم می شـوند که یک کلار مینرالیـزه را در اطـراف ماتریـس غضروفـی ایجـاد مـی کننـد. کلار مینرالیـزه پخـش مـواد مغـذی را قطـع مـی کنـد و در نتیجـه تنـش کم اکسـیژن باعث آزاد شـدن مولکـول هـای آنژیوژنیک مانند فاکتـور رشـد اندوتلیـال عروقی (VEGF) توسـط کندورسـیت های هیپرتروفـی مـی شـود. بـه نوبـه خـود، عـروق خونـی به داخـل کلار نفـوذ می کنند و سـلول هـای بنیادی استئوبلاسـت و استئوکلاسـت را فراهـم مـی کننـد کـه بعد از تفکیک شـدن بـه فنوتیـپ بالغ خود، ماتریکـس غضروفـی را بـا ماتریـس مینرالیـزه جایگزیـن مـی کننـد. ماتریـس اسـتخوانی مینرالیـزه کـه بـه تازگـی تشـکیل شـده اسـت، توسـط پوشـش اسـتخوان احاطه شـده است که شـامل دو لایه بافتی اسـت: لایـه کامبیـون (Cambium) که حاوی سـلول هـای بنیادی اسـتئوآندروژنیک اسـت، و لایـه بیرونـی فیبروبلاسـتی کـه باعـث اتصـال بـه تاندون‌هـا و رباط‌ها می شـود. سـلول های موجـود در لایه کامبیـون همچنیـن برای رشـد اسـتخوان به در جهت قطـر مورد نیاز اسـت. در بزرگسـالان، آنها در بازسـازی اسـتخوان دخالت دارند. این فراینـد در جـای دیگـر با جزئیات بیشـتر مـورد بحث قرار مـی گیرد.

ماتریکس استخوان

ماتریکـس اسـتخوان یـک مـاده بیولوژیکـی کامپوزیتـی از مـواد معدنـی و ارگانیـک اسـت. ترکیـب و شـکل سـاختاری اجـزاء بـرای ایجـاد خـواص مکانیکـی منحصـر بـه فـرد بافـت اسـتخوانی مـورد نیـاز اسـت. جـزء معدنی به طـور عمده شـامل هیدروکسـی آپاتیت ($Ca_{۱۰}[PO_۴]_۶[OH]_۲$) اسـت. کریسـتال های هیدروکسی آپاتیت بـه سـمت فیبریـل های کلاژن در اسـتئوئید کانی سـاز منحرف می شـوند. کلاژن پروتئین سـاختاری اصلی اسـکلت اسـت و حدود ۹۰ تـا ۹۵ درصـد از ماتریکـس آلی را تشـکیل می دهـد. کلاژن مارپیچ سـه گانـه نـوع I از دو زنجیـره a l و یک زنجیره a۲ تشـکیل شـده اسـت کـه در اطـراف یکدیگـر قرار مـی گیرنـد. این پیکربنـدی نیاز بـه یـک ترتیـب تکراری از اسـید آمینـه ، به ویـژه Glycin-X-Y میباشـد ؛ X اغلـب پرولیـن و Y هیدروکسـی پرولین اسـت.

جدول ۱-۲. پروتئین های ماتریس استخوان

کلاژن ها • کلاژن اصلی: نوع I • بقیه کلاژن ها:نوع۳، ۵، ۷ پرتئوگلیکانها (PGs) • PGs کوتاه: دکورین، بیگلیکان • PGs بلند: ورسیکان	**گلیکوپروتئین ها** • ترتیب RGD (به عنوان مثال، استئوپنتین، سیلوپروتئین استخوان، • تروموسپوندین، فیبرنکتین، وترنکتین و فیبریلین) • اسید گلوتامیکγ- کربوکسی (به عنوان مثال، استئوکالسین و پروتئین ماتریکسGLA) • بدون عامل محرک (به عنوان مثال، آلکالن فسفاتاز و استئونکتین)

هیدروکسـیل کـردن پرولیـن بـرای تثبیـت سـازگاری پیچشـی ضـروری اسـت. قبـل از اینکه مونومرهـای کلاژن بتواننـد فیبریل ها را تشـکیل دهنـد، پروپپتید های انتهایی توسـط پروتئولیز شکسـته مـی شـوند. مولکـول هـای هلیکـس سـه گانه بالـغ خود بـه خودی بـه فیبرهـا متصـل مـی شـوند کـه توسـط پیونـد هایلیزیـن باقـی مانـده خـود، تثبیـت شـده اسـت. در حالی کـه فیبرهـای کلاژن به طـور تصادفـی در اسـتخوان های تشـکیل شـده حرکت مـی کنند، اسـتخوان لامالـر حـاوی فیبرهـای مـوازی متراکم اسـت. عـلاوه بر کلاژن نـوع I، استئوبلاسـت هـا کلاژن نـوع ۳، نـوع ۵ و کلاژن نـوع ۷ را تولیـد مـی کننـد. استئوبلاسـت ها مـی توانند ماتریـس خارج از سـلولی نـوع Iغنـی از کلاژن را کـه قبـلا تولید شـده را مینرالیزه کننـد، کـه ایـن سـلول‌ها را از دیگـر سـلول هـای تولیـد کننـده ماتریکـس (مثـلا فیبروبلاسـت هـا) (جـدول ۱-۲) جـدا کند.

اکثـر پروتئین‌هـای ماتریکـس غیرکلاژنـی، پرتئوگلیکانهـا و گلیکوپروتئین‌ها هسـتند (به جدول ۲-۱ نـگاه کنید). پرتئوگلیکانها شـامل زنجیرهای طولانی از دیسـکارید سولفات تکرارشونده هستند کـه گلیکوزآمینوگلیـکان نامیـده می‌شـود، کـه بـه مولکـول هسـته پروتئیـن وصـل اسـت. سـولفات کندرویتیـن، گلیکـوز امینوگلیکان غالـب در ماتریکـس اسـتخوانی اسـت. پروتئوگلیکان‌هـا بـه یـک پلیمـر هیالورونـان از طریـق یـک پروتئیـن پیونـدی متصـل شـده و منجـر بـه تشـکیل مجموعه‌هـای ماکروملکولـی بـزرگ می‌شـود.

فراوانترین پروتئوگلیکان ها در ماتریکس استخوانی دکورین و بیگلیکان می باشند. هر دو مولکول می توانند به کلاژن نوع I و فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد تبدیل β (TGF-β) متصل شوند. مطالعات انجام شده بر روی موش‌های نابالغ نشان می‌دهد که دکورین در تنظیم تشکیل فیبر کلاژن دخیل است. موشهای دارای کمبود بیگلیکان نشان دهنده یک فنوتیپ با سرعت رشد کاهشی و توده استخوانی کاهش یافته است.

گلیکوپروتئین ها به الیگوساکارید ها متصل هستند و می توانند به سه گروه تقسیم شوند.

۱- گلیکوپروتئین‌ها با توالی اسید آمینه (ArgGly-Asp (RGD می‌توانند به اینتگرین‌های $a_v\beta_3$، انتپین‌ها متصل شوند. نشان دادن اینتگرین‌های $a_v\beta_3$، توسط استئوکلاست‌ها برای پیوستن آنها به ماتریکس استخوان ضروری است. گلیکوپروتئین‌ها با توالی RGD، استئوپنتین، سیلوپروتئین استخوان، تروموسپوندین، فیبرونکتین، ویترونکتین و فیبریلین هستند. نه موشهایی دارای کمبود استئوپتین و نه دارای کمبود سیالوپروتئین استخوان، فنوتیپ استخوانی ندارند.

۲- گروه دوم گلیکوپروتئین‌ها با پروتئین‌های گلوتامیک γ-کربوکسی حاوی اسید، به عنوان مثال، استئوکالسین و پروتئین ماتریکس GLA مشخص می‌شود. استئوکالسین تنها پروتئین ماتریکس معروف استخوانی است که توسط استئوبلاست های بالغ نشان داده می شود. موشهای مبتلا به کمبود استئوکالسین دارای توده استخوانی بالاتری نسبت به حیوانات وحشی هستند. موشهایی که دارای کمبود پروتئین ماتریکس استئوکالسین هستند، در هنگام تولد طبیعی هستند، اما کلسیفیکاسیون شدید شریانی در آنها به وجود می‌آید. به نظر می رسد که هر دو گلیکوپروتئین‌ها تنظیم‌کننده‌های منفی مینرالیزه کردن هستند.

۳- گروه سوم هیچ یک از محرک های فوق را نشان نمی دهد و شامل آلکالین فسفاتاز و استونکتین می باشد. آلکالین فسفاتاز یک نشانگر متمایز کننده سلول‌های استئوبلاستیک است که در مراحل اولیه تفکیک نشان داده می شود. موش‌هایی که دارای کمبود آلکالن فسفاتاز هستند، هیپوفسفاتیک هستند. حیوانات دارای کمبود استونکتین، استئوپنی شدید ایجاد می‌کنند.

تعدادی از نویسندگان گزارشاتی با جزئیات بیشتر در این موضوع ارائه کرده‌اند.

سلول های استخوانی

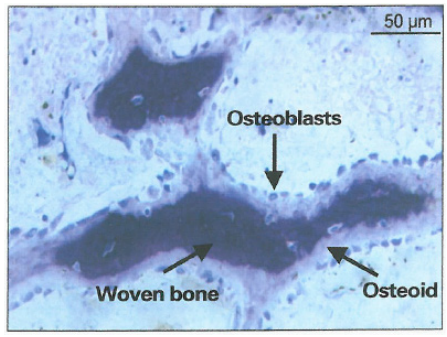
تنها سلولی که قادر به تولید ماتریکس استخوانی است، استئوبلاست است. با این حال، نگهداری کمیت و کیفیت ماتریس استخوان ، نیاز به یک نوع سلول اضافی دارد که می تواند نیاز به بازسازی استخوان را توضیح دهد . علاوه بر این، عملکرد متابولیک اسکلت بخاطر منابع کلسیم و فسفات، نیاز به سلول‌هایی دارد که می‌توانند این یون ها را از ماتریکس آزاد کنند. تمام این الزامات توسط چهار نوع سلول خاص استخوانی انجام می‌شود: استئوبلاست‌ها، استئوکلاست‌ها، استئوسیت‌ها و سلول‌های پوشش‌دهنده متعلق به رده سلولی مزانشیمی هستند، در حالی که استئوکلاست‌ها از سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک مشتق می‌شوند (شکل‌های ۲-۱ و ۲-۲).

عملکرد اصلی استئوبلاست‌ها شامل سنتز و رسوب ماتریکس استخوان است. سلول‌ها با یک دستگاه گلژی و یک شبکه اندوپلاسمی زبر تجهیز شده‌اند که میکروزوم هستند و در هر سلول تولید کننده ماتریکس به وفور یافت می‌شوند. استئوبلاستها منحصرا در سطح استخوان قرار دارند جایی که در آن آنها یک ماتریس غنی از کلاژن به نام استئوئید را ، همانطور که قبل گفته شد ذخیره می کنند. اگر چه اینکه استئوئید در یک فاصله معینی از استئوبلاست‌ها مینرالیزه شده اند مدتهای طولانی است که شناخته شده، ولی درک جامعی از این مکانیزم هنوز وجود ندارد (به شکل ۲-۱ a و ۲-۱ b نگاه کنید).

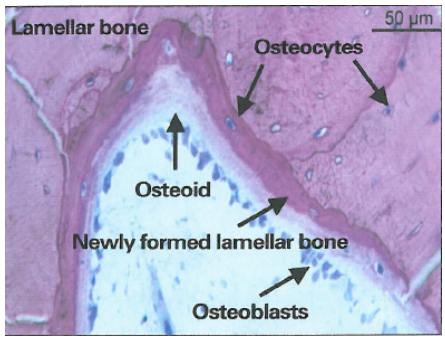
درصد کوچکی از استئوبلاست‌ها، به نام استئوسیت‌ها، در ماتریکسی که تولید می شوند گیر می افتند. استئوسیت ها با یک شبکه متراکم از فرآیندهای سیتوپلاسمیک که موجب انتشار مولکول های تغذیه و سیگنالینگ(علامت دهنده) می‌شوند، باهم ارتباط دارند. استئوسیت‌ها به استئوبلاست ها، سلول های بنیادی (پوششی) و سلول‌های اندوتلیال عروق خونی متصل می شوند. استئوسیت ها ممکن است تغییرات در میزان جریان بینابینی در کانالی که در اثر استرس یا فشار ایجاد می شوند را تشخیص دهند. همچنین ممکن است زمانی که شبکه مویرگ ها به دلیل میکروارگانیسم ها و مداخلات جراحی قطع می شود، استئوسیت ها بمیرند و نیاز به بازسازی استخوان را نشان دهند. طول عمر آنها می تواند تحت تأثیر هورمون هایی نظیر گلوکوکورتیکوئید ها باشد که باعث آپوپتوز استئوسیت می‌شود که نشان می دهد که بازسازی مجدد استخوان باید آغاز شود (شکل ۲-۱ a، ۲-۱ b و ۲-۲).

پیشنهاد شده است که سلول‌های جداره (پوششی) از استئوبلاست‌های مرحله پایانی که تولید ماتریکس را متوقف کرده‌اند، مشتق می‌شود. سلول‌های پوششی دارای مورفولوژی تخت هستند و ساختار مشابه اپیتلیال را تشکیل می دهند که با شبکه استئوسیت در ارتباط است. این شبکه ارتباط بین استئوسیت‌های داخل استخوان و سطح بیرونی را فراهم می‌کند. ممکن است که استئوسیت‌ها نیاز به بازسازی استخوان را به سلول های پوششی مخابره کنند، که مولکول های سیگنالینگ (علامت دهنده) را نشان می دهند، و بنابراین مدلسازی استخوان را فعال می کند (به شکل ۲-۲نگاه کنید).

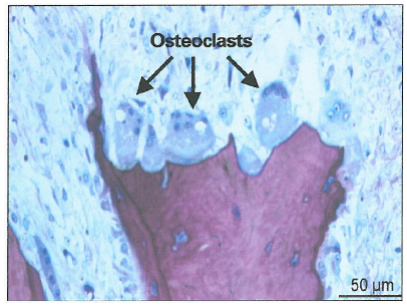
شکل ۲-۱. چهار نوع سلول استخوان که باید تولید شوند و ماتریس استخوان را حفظ کنند: استئوبلاست ها، استئوکلاست‌ها، استئوسیت‌ها و سلول‌های جداره (پوششی).



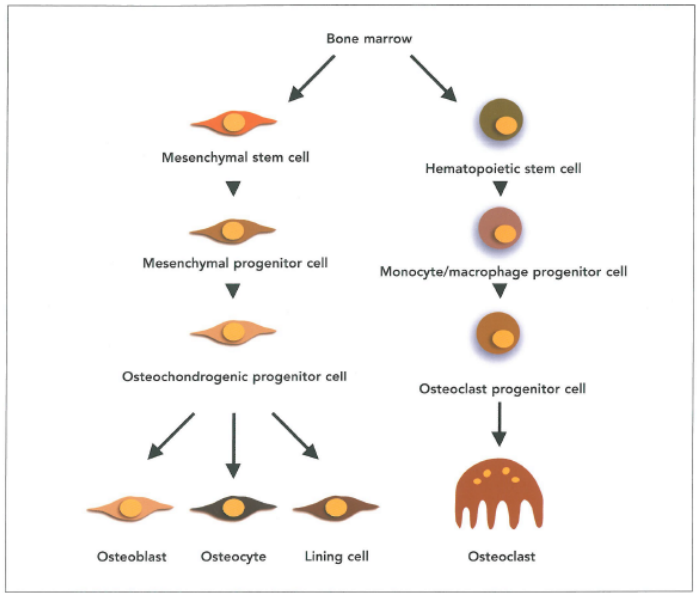
شکل a ۲-۱. استخوان های تشکیل شده در محل‌های تشکیل استخوان درون غشایی. استئوبلاست‌ها ماتریکس غیرمینرالیزه شده‌ی استئومیوم را ایجاد می کنند، که بعدا مینرالیزه می‌شود (آبی تیره).



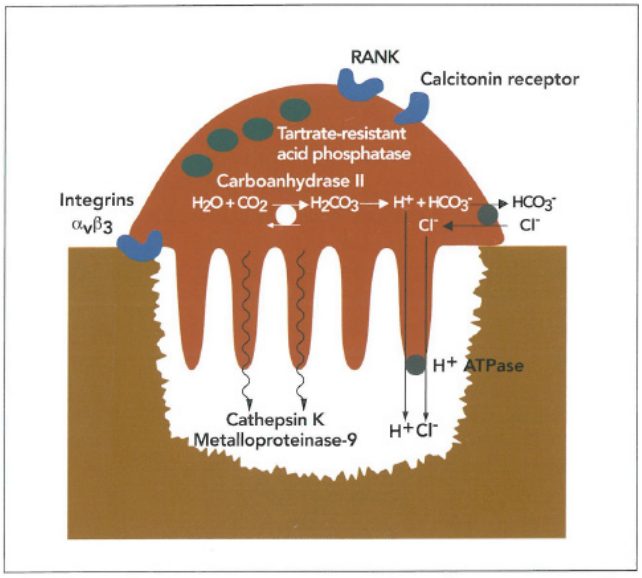
شکل b ۲-۱. تشکیل استخوان لاملار. استئوبلاست ها استخوان لاملار جدید را در زمان مدلسازی (بازسازی) استخوان بر روی استخوان لاملار بالغ بازجذب شده (تحلیل رفته) ایجاد می کنند. استخوان لاملار تازه تشکیل شده (بنفش روشن) نسبت به استخوان قبلی موجود ، پر رنگ تر (بنفش تیره) است.



شکل c ۲-۱. بازجذب (تحلیل) استخوان توسط استئوکلاست های چند هسته‌ای.



شکل ۲-۲ رده سلولی استئوبلاست‌ها، استئوسیت‌ها، سلول‌های پوششی(جداری) و استئوکلاست‌ها. سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مغز استخوان قرار می گیرند و باعث ایجاد سلول‌های پیش ساز مزانشیمی می شوند که پتانسیل تفکیک به استئوبلاست‌ها ، همچنین به انواع سلول‌های دیگر، از جمله کندروسیت‌ها، آدیپوسیت‌ها و سلول‌های استرومال (محافظتی) که از استئوکلاستوژنز پشتیبانی می کنند، را حفظ می کند. درصد کوچکی از استئوبلاست‌هایی که در ماتریکس استخوان وارد شده اند، استئوسیت‌ها نامیده می شوند. سلول‌های پیش ساز مزانشیمی به سلول های پوششی تفکیک می شوند که استخوان را پوشش می دهند اما ماتریس ایجاد نمی کنند. از لحاظ تئوری، استئوسیت‌ها و سلول های پوششی با هم یک سیستم را ایجاد می کنند که نیاز برای بازسازی استخوان را از داخل ماتریس به سطح مخابره می کند یعنی جایی که یک واحد چند سلولی پایه به وجود می آید. استئوکلاست ها از سلول های پیش ساز هماتوپوئتیک رده سلولی مونوسیت / ماکروفاژ تشکیل شده است. پیش سازهای استئوکلاست ، نیاز به سیگنال هایی از قبیل M-CSF و RANKL دارند که توسط سلول های استرومال(محافظتی) و استئوبلاست های کم تفکیک شده برای تبدیل شدن به استئوکلاست های بالغ، چند هسته ای، باز جذب استخوانی به وجود می آیند.



شکل ۳-۲) استئوکلاست‌ها سلول‌های بزرگ، چند هسته ای، تحلیل-استخوانی از رده سلولی هماتوپوئتیک هستند. استئوکلاست ها ، جایی که H + آدنوزین تری فسفاتاز (H^+ ATPase) فضای بین سلول و ماتریس مینرالیزه شده را اسیدی می کند، یک "مرز نامنظم" را تشکیل می‌دهند. پروتون ها توسط کربوهیدراز II، که در داخل سیتوپلاسم سلول قرار دارد، به وجود می آیند. pH اسیدی (حدود ٤ یا ٥) محیطی برای تحرک کانی های استخوانی و فعالیت آنزیمی متالو پروتئیناز -۹ و کاتپسین K است که توسط استئوکلاست ترشح می شود. حضور انتگرین $a_v\beta_3$ در داخل منطقه عایق شده باعث می شود که استئوکلاست به ماتریکس استخوانی بچسبند و بخش تحلیل را فشرده کنند.

استئوکلاست ها سلول های تحلیل استخوانی اصلی ، اگر هم منحصر به فرد نباشند، از رده سلولی هماتوپوئتیک مشتق شده اند. استئوکلاستوژنز در حضور سلول‌های استرومال (حفاظتی) و استئوبلاست ها رخ می دهد. مکانیسم استئوکلاستوژنز بعدا مفصل در این فصل شرح داده خواهد شد. استئوکلاست‌های تحلیل استخوانی بالغ، سلول‌های بزرگ و چند هسته‌ای هستند که "مرز نامنظم" را در کنار ماتریس استخوانی تشکیل می‌دهند که توسط یک منطقه عایق بندی شده احاطه شده است. ناحیه عایق شده دارای ساختار حلقه ای آکتین است که به اسکلت سلولی متصل است. انتگرین ها در منطقه عایق توالی‌های RGD ویژه ای از پروتئین های ماتریکس استخوانی را شناسایی می‌کند. انتگرین‌ها، به ویژه آنهایی که از نوع $a_v\beta_3$ هستند، می‌توانند سیگنال‌های مشتق شده از ماتریس استخوان را برای جذب به سلول منتقل کنند. pH اسیدی (حدود ۴ یا ۵) محیطی را برای فعالیت هیدروکسی آپاتیت و فعالیت پروتئولیتیک، به عنوان مثال، متالوپروتئیناز -۹ و کتپسین K فراهم می کند که توسط استئوکلاست ها ترشح می شود (شکل ۳-۲؛ شکل های ۱-۲ج و ۲-۲ را ببینید) بسیاری از منابع این سلول های استخوانی را به طور دقیق بررسی می کنند. علاوه بر داشتن انواع سلول های خاص استخوانی، استئوبلاستها، استئوسیت‌ها، سلول‌های پوششی و استئوکلاست‌ها، استخوان یک بافت عروقی است. مویرگ‌های خون اجازه انتقال سیگنال‌های سیستماتیک و محلی را از طریق سلول‌های استئوبلاست/ پوششی از سطح به شبکه‌های استئوسیت و بالعکس را می‌دهند. بنابراین استخوان باید به عنوان یک بافت بسیار ویژه و زنده شناخته شود .

آنژیوژنز و اسکولوژنز

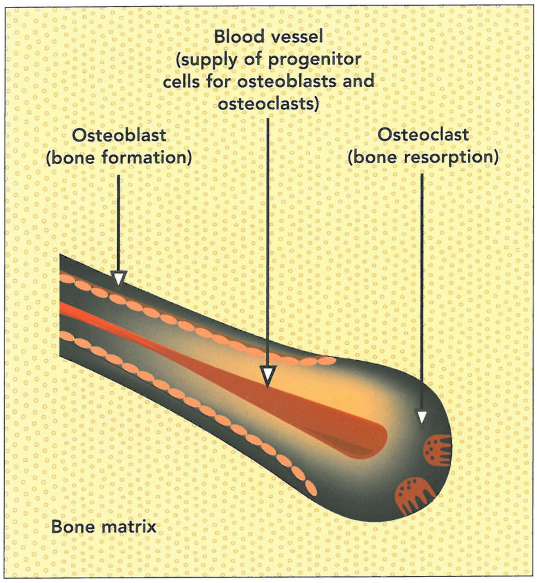
آنژیوژنز، تشکیل مویرگ های جدید از عروق خونی موجود برای رشد جنین، بهبود زخم، و بازسازی شکستگی مورد نیاز است. عروق خونی عناصر مرکزی بافت گرانوله و واحد چند سلولی پایه است (برای اطلاعات بیشتر، به بخش بازسازی مجدد استخوان مراجعه کنید). آنژیوژنز یک فرایند چند مرحله ای است که توسط تخریب غشاء بازال عروق موجود توسط متالوپروتئینازها آغاز می شود. هنگامی که سلول های اندوتلیالی از یک رگ آزاد می شوند، آنها به یک ماتریس خارج سلولی میروند، ساختارهای مویرگی را تشکیل داده و تکثیر می کنند. آنژیوژنز منجر به تشکیل Microcirculation (گردش خون مویرگی) می شود.

در مقایسه با آنژیوژنز، واسکولوژنز به استفاده از سلول‌های پیش ساز اندوتلیال گردش خون در محل تشکیل عروق جدید بستگی دارد. سلول‌های پیش ساز اندوتلیالی احتمالا همانژیوبلاست‌های مشتق شده از مغز استخوان هستند، سلول‌هایی که می توانند به نژادهایی از نوع مغز استخوان (میلوئید) و سلول های اندوتلیال تفکیک شوند. سلول های پیش ساز اندوتلیال در داخل خون نادر هستند و نشانگرهای سلول های بنیادی هماتوپوئتیک مانند CD۳۴ و CD ۱۳۳ را همراه با گیرنده VEGF ۲ (VEGFR-۲) نشان می دهند. تعداد سلول های اندوتلیال در گردش در پاسخ به آسیب های عروقی افزایش می یابد و این نشان می دهد که محل‌های زخم فاکتورهایی را آزاد می کنند که باعث افزایش تحرک سلول های پیش ساز اندوتلیال می شود. سپس این سلول‌ها می توانند در محل زخم جذب شوند و به تشکیل رگ‌های خونی کمک کنند. مطالعات متعدد نشان می دهد که آنژیوژنز و واسکولوژنز به طور همزمان رخ می دهند، سلول های اندوتلیال از رگ های خونی موجود به وجود می آیند و سلول های پیش ساز اندوتلیال به سلول های اندوتلیال بالغ تقسیم می شوند.

آنژیوژنز و واسکولوژنز با انتشار محلیِ عوامل رشد تنظیم می‌شود. در بین این مولکول ها VEGF وجود دارد که باعث افزایش انتقال ، تکثیر و تشکیل لوله های سلول های اندوتلیال می شود. موش هایی که دارای اختلال مورد نظر VEGF یا هر دو گیرنده VEGF متناظر هستند در داخل رحم می میرند و فاقد رگ های خونی معمولی هستند. VEGF همچنین در رشد و بازسازی استخوان ها دخالت دارد. VEGF را می‌توان در هماتوم شکستگی، افزایش تشکیل رگ‌های خونی، تشکیل استخوان و بلوغ کالوس جدید در شکستگی‌ها و تحریک اتصال نقص‌های استخوانی سگمنتال تشخیص داد. ماکروفاژها، سلول‌های پیش ساز مزانشیمی و استئوبلاست‌های بالغ می‌توانند در بهبود استخوان با فراهم کردن VEGF کمک کنند. آنژیوژنز در مراحل اولیه بازسازی استخوان ، در طول تشکیل بافت گرانولی غنی از رگ، و بعد در هنگام بازسازی استخوان رخ می دهد. مسدود کردن آنژیوژنز بهبود شکستگی و ایجاد استخوان ناشی از پروتئین مورفوژنیک استخوان ۲ (BMP-۲) را تضعیف می کند. از آنجایی که رگ های خونی دارای پیش سازهای استئوبلاست‌ها و استئوکلاست ها هستند، واضح است که تشکیل رگ‌های خونی در بازسازی استخوان، از جمله پیوند استخوانی ایمپلنت های دندانی نقش مهمی دارد. جزئیات این موضوع در جای دیگر بحث شده است.

بازسازی استخوان

هر چهارسلول، همچنین مویرگ های خونی، عملکرد مخصوص استخوانی دارند و با کمک یکدیگر کار می کنند تا همبستگی ساختاری و عملکردی استخوان را حفظ کنند. فرآیند اصلی به حفظ ماتریس استخوان کمک می کند و آن را با عملکرد تطبیق می دهد، که همچنین برای مراحل بعدی فرآیند پیوند استخوان لازم است و بازسازی استخوان نام دارد. بازسازی استخوان فعالیت هماهنگ بازجذب (تحلیل) استخوان توسط استئوکلاست ها به همراه تشکیل استخوان جدید توسط استئوبلاست‌ها را توصیف می‌کند. در اسکلت سالم، تمام استئو بلاست‌ها و استئوکلاست‌ها به واحد های سلولی به نام واحدهای چند سلولی پایه تعلق دارند (BMUs)(شکل ۴-۲). آزمایش هیستولوژیک BMUs نشان داده است که استئوکلاست‌ها مجرای (کانال) باز جذب را در ماتریس استخوان مینرالیزه حفر می کنند.



شکل ۴-۲. واحد چند سلولی پایه(BMU)، عنصر اصلی بازسازی استخوان. استئوکلاست‌های چند هسته‌ای در نوک حفره، استخوان را جذب می کنند. در عقب، استئوبلاست ها استئوئید (استخوان) تولید می‌کنند که بعدا مینرالیزه می‌شوند، که منجر به تشکیل استخوان لاملار می شود. در یک BMU فعال، حفره توسط بافت‌های دارای اتصال شل و رگ‌های خونی که استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها را تغذیه می‌کنند پر می‌شود (سلول های پیش ساز مزانشیمی). سلول های اپوپتیک هر رده متناوبا با سلول های جدید جاگذاری می شوند. نه مکانیزمی که این فرایند منظم تولد و مرگ سولهای استخوان را هماهنگ می کند و نه سیگنالهایی که منجر به تشکیل BMU می شوند به طور کامل قابل درک نیستند.

فعالیت استئوکلاست ها مشابه رشد مویرگ های خون در مجرای بازجذب است. فرض شده است که فاکتورهای رشد که در طول بازجذب از ماتریس استخوان آزاد می شوند می‌توانند سلول های پیش ساز مزانشیمی را که توسط مویرگ‌های خونی تولید می شود را جذب کند و تقسیم آنها را به استئوبلاست‌های عملکردی تحریک کند. استئوبلاست های بالغ، استخوان را روی کانال‌های از قبل تحلیل رفته که بعدا مینرالیزه می شوند ته‌نشین می کنند. در نتیجه کانال باز جذب مداوما با لایه‌هایی از استخوان لاملار که رگ خونی در وسط آن قرار می گیرد، پر می شود. BMUs تقریبا ۱ تا ۲ میلی متر طول و ۰,۲ تا ۰,۴ میلی متر قطر دارند. یک میلیون BMUs در هر لحظه به وجود می آیند و ۳ تا ۴ میلیون BMUs هر ساله شناخته می شود. BMUs ۶ تا ۹ ماه عمر می کنند، میانگین طول عمر استئوبلاست ۳ ماه و برای استئوکلاست ۲ هفته می باشد. برای فعال نگه داشتن BMU باید سلول‌های آپوپتوتیک با استئوکلاست و استئوبلاست جدید جایگزین شود. این پروسه‌ی نوسازی نیازمند فراهم کردن پیوسته سلول‌های هماتوپویتیک و سلول های پیش ساز مزانشیمی و سیگنالهای مناسبی است که تفکیک آنها را تحریک می کند. مکانیزم های تفکیک استئوبلاست و استئوکلاست در بخش بعدی